



Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor—efetividade clínica e segurança no mundo real. Estudo unicêntrico português

Kelly Lopes¹, Catarina Custódio², Carlos Lopes^{3,4}, Raquel Bolas³, Pilar Azevedo^{3,4}

1. Centro Hospitalar Barreiro Montijo EPE, Barreiro, Portugal.
2. Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal.
3. Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte EPE, Lisboa, Portugal.
4. Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Recebido: 30 agosto 2022.
Aprovado: 16 novembro 2022.

Trabalho realizado no Centro de Fibrose Cística, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte EPE, Lisboa, Portugal.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a efetividade do tratamento com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) e caracterizar seu perfil de segurança em pacientes com fibrose cística (FC) em um cenário clínico de mundo real. **Métodos:** Estudo observacional prospectivo realizado em um centro de referência em FC de Portugal com pacientes adultos com FC que iniciaram o tratamento com ELX/TEZ/IVA. As características clínicas dos pacientes foram coletadas, e os dados de efetividade e segurança, avaliados. **Resultados:** Dos 56 pacientes acompanhados no centro na época do estudo, 28 eram elegíveis para o tratamento com ELX/TEZ/IVA de acordo com a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Destes, 24 atenderam ao requisito de tempo de acompanhamento para inclusão na análise de efetividade clínica. O tempo médio de acompanhamento foi de $167,3 \pm 96,4$ dias. Os eventos adversos foram geralmente leves e autolimitados. Foram observadas melhoras significativas na função pulmonar, no IMC, na concentração de cloreto no suor e no número de exacerbações pulmonares. Não foram encontradas diferenças significativas nos resultados entre os pacientes homocigotos e heterocigotos para F508del. A efetividade dessa nova combinação de moduladores da CFTR em fibrose cística também se aplica a pacientes com doença pulmonar avançada. **Conclusões:** O tratamento com ELX/TEZ/IVA demonstrou melhora efetiva na prática clínica real, a saber, na função pulmonar, no IMC, na concentração de cloreto no suor e no número de exacerbações pulmonares, sem preocupações de segurança.

Descritores: Fibrose cística; Regulador de condutância transmembrana em fibrose cística; Moduladores de transporte de membrana; Resultado do tratamento.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva rara causada por mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, regulador de condutância transmembrana em fibrose cística) e, consequentemente, pela disfunção de sua proteína, levando a comprometimento de múltiplos órgãos, a saber, doença pulmonar progressiva e morte precoce.⁽¹⁾ Embora haja mais de 2.000 mutações do CFTR descritas, a mutação mais comum em todo o mundo, a mutação F508del, é encontrada em quase 90% dos pacientes com FC, dos quais aproximadamente 50% são homocigotos.⁽²⁾

O surgimento de novas terapias moduladoras da CFTR representou uma reviravolta no tratamento da FC. Em ensaios clínicos com pacientes com FC com pelo menos uma mutação F508del, a nova combinação de moduladores da CFTR, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), demonstrou melhora significativa nos desfechos clínicos dos pacientes, como função pulmonar, concentração de cloreto no suor e estado nutricional.^(3,4) Esses resultados notáveis e o potencial impacto no prognóstico levaram à aprovação da combinação ELX/TEZ/IVA pela *Food and Drug Administration* dos EUA em outubro de 2019 e pela Agência Europeia de Medicamentos em agosto de 2020.

Pacientes com doença pulmonar avançada ($VEF_1 < 40\%$ do valor previsto) foram excluídos dos ensaios clínicos, levando à aprovação do medicamento; no entanto, dados preliminares sobre esses pacientes sugerem que eles também apresentam melhora clínica significativa com ELX/TEZ/IVA.^(5,6)

Em Portugal, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) aprovou a combinação ELX/TEZ/IVA em 22 de julho de 2021 para pacientes com FC ≥ 12 anos de idade e homocigotos para a mutação F508del ou heterocigotos para a mutação F508del e uma mutação de função mínima.⁽⁷⁾

Dados do mundo real sobre a efetividade da combinação ELX/TEZ/IVA são limitados, e, embora esses novos moduladores da CFTR tenham sido bem tolerados em ensaios clínicos,^(3-5,8) também existem poucos dados do mundo real sobre eventos adversos.

Neste estudo objetivamos identificar os desfechos clínicos e funcionais dos pacientes que iniciaram o tratamento com a combinação ELX/TEZ/IVA a fim de avaliar sua efetividade e segurança. Além disso, pretendemos caracterizar os efeitos da combinação ELX/TEZ/IVA na população com FC com doença pulmonar avançada. O presente estudo também comparou os efeitos dessa combinação na

Endereço para correspondência:

Kelly G Lopes. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Barreiro Montijo EPE, Avenida Movimento das Forças Armadas, 79C, 2834-003, Barreiro, Portugal.
Tel.: 351 91534-9360. E-mail: kellylopes3@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

função pulmonar, no IMC e na concentração de cloreto no suor em pacientes homocigotos para F508del vs. pacientes heterocigotos para F508del e uma mutação funcional mínima.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e unicêntrico com pacientes adultos com FC do Centro de Fibrose Cística do Hospital de Santa Maria, localizado na cidade de Lisboa, Portugal, que iniciaram o tratamento com ELX/TEZ/IVA. A combinação de medicamentos foi administrada de acordo com a aprovação geral da Infarmed⁽⁷⁾ ou em situações específicas com base no acesso antecipado a um programa que a Infarmed aprovou.

Todos os pacientes adultos que atendessem aos requisitos da Infarmed para o uso dessa combinação de medicamentos, conforme referido anteriormente, e que concordassem em iniciar o tratamento com ELX/TEZ/IVA eram elegíveis para inclusão. No entanto, apenas os pacientes com pelo menos 12 semanas de acompanhamento após o início do tratamento foram considerados para a análise de efetividade clínica.

Os dados clínicos e funcionais foram coletados no início do tratamento e, então, 4, 12 e 24 semanas após o início do tratamento ou em consulta médica fora desse período (em caso de exacerbação ou efeitos colaterais em razão do tratamento, por exemplo). O histórico médico relevante dos pacientes foi avaliado por meio da revisão dos prontuários médicos. Todos os dados foram documentados e processados de forma anônima, todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, e o comitê de ética em pesquisa da instituição aprovou o estudo (Protocolo n. 155/22).

Os dados coletados incluíram idade; sexo; IMC no início do estudo e 24 semanas após o início do tratamento; genótipo do *CFTR*; data de início do tratamento; histórico de tratamento com moduladores da CFTR; função pulmonar basal (FEV₁) e após 12 a 24 semanas de tratamento; dados laboratoriais no início do estudo (resultados mais recentes antes do início do tratamento com ELX/TEZ/IVA) e durante o acompanhamento, incluindo teste de cloreto no suor (24 a 48 semanas após o início do estudo), transaminases e creatina quinase (pior valor registrado durante o monitoramento a cada 2-4 semanas após o início do tratamento); efeitos colaterais relatados; e ocorrência de exacerbações pulmonares.

O estudo foi realizado entre 10 de março de 2021 e 28 de fevereiro de 2022, e todos os pacientes elegíveis avaliados em nosso centro nesse período foram incluídos no estudo, formando uma amostra de conveniência.

A análise estatística foi realizada com o programa IBM SPSS Statistics, versão 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). Variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão, enquanto variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa. Foram utilizados testes t para amostras independentes e pareadas, bem como o teste de Wilcoxon. A significância adotada foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 56 pacientes estavam em tratamento na clínica, e 28 eram elegíveis para a terapia com ELX/TEZ/IVA de acordo com as recomendações da Infarmed.⁽⁷⁾ Destes, 4 pacientes foram excluídos da análise comparativa de efetividade clínica por não atenderem ao período mínimo de acompanhamento de 12 semanas necessário.

A Figura 1 apresenta o fluxograma de recrutamento, inclusão e acompanhamento dos pacientes. A Tabela 1 resume as características demográficas e clínicas dos pacientes.

Na época da extração e análise dos dados em 28 de fevereiro de 2022, o tempo médio de acompanhamento após o início do tratamento foi de 167,3 ± 96,4 dias. Apenas 9 pacientes (37,5%) tinham histórico de tratamento com lumacaftor/ivacaftor, que é outra combinação de moduladores da CFTR aprovada anteriormente em Portugal para pacientes com FC homocigotos para F508del.

Dos 28 pacientes do estudo, 20 (71,4%) relataram eventos adversos, principalmente durante a primeira semana de tratamento. Os eventos adversos foram dores de cabeça, em 12 (42,6%); erupção cutânea, em 6 (21,4%); sintomas gastrointestinais, como dor epigástrica e diarreia, em 5 (17,6%); sintomas neurológicos, incluindo alterações visuais e sensoriais e parestesia, em 4 (14,3%); transtornos psiquiátricos de início recente, a saber, depressão, humor disfórico, despersonalização e síndrome bipolar, em 4 (14,3%); sibilância, em 3 (10,7%); sensibilidade testicular, em 2 (7,1%); xerostomia, em 2 (7,1%); e infecções bacterianas recorrentes, a saber, amigdalite, calázio e bartolinite, em 3 (10,7%).

Sete pacientes apresentaram alterações assintomáticas nos exames de sangue. Transaminases hepáticas duas vezes acima do limite superior de normalidade foram observadas em 4 (14,3%), mas houve normalização em até 3 meses, e não houve necessidade de interrupção do tratamento ou redução da dose em nenhum desses pacientes. Os níveis de creatina quinase estavam duas vezes acima do limite superior de normalidade em 2 (7,1%), e bilirrubina total elevada ocorreu em 1 (3,6%).

Um paciente apresentou hipertensão intracraniana grave e teve que ser hospitalizado, momento em que se descobriu uma malformação congênita não diagnosticada (síndrome de Budd-Chiari) que levou a uma evolução clínica desfavorável e morte. Com exceção desse paciente, os eventos adversos foram geralmente leves e autolimitados mesmo nos pacientes com doença pulmonar avançada, não exigindo intervenções específicas nem ajustes de dose da medicação.

Em virtude da pandemia de COVID-19, várias consultas presenciais e testes de função pulmonar não puderam ser realizados com segurança como esperado e tiveram que ser adiados. Por esse motivo, 2 pacientes não conseguiram ser reavaliados quanto à função pulmonar, e 7, quanto ao teste de cloreto no suor quando da coleta de dados.

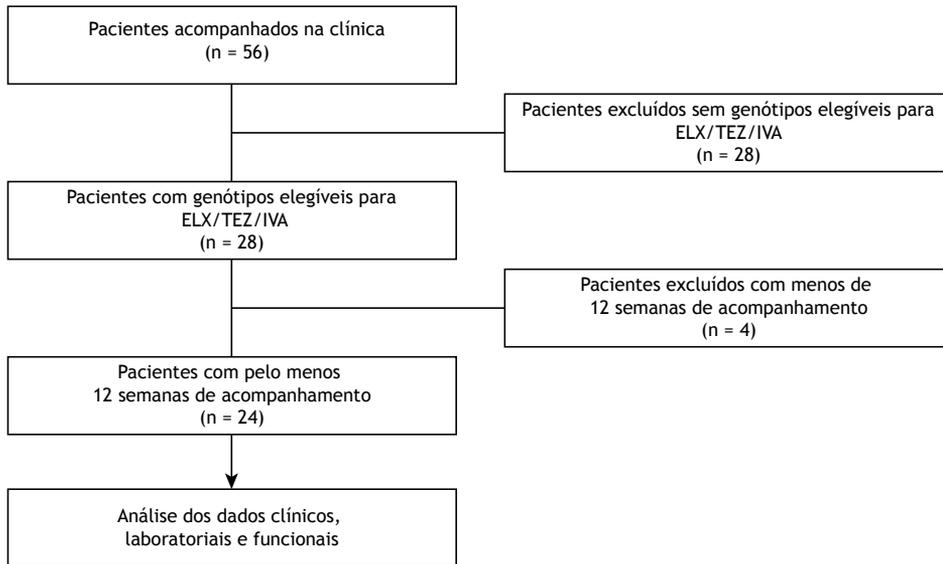


Figura 1. Fluxograma de recrutamento, inclusão e acompanhamento dos pacientes. ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo (N = 24).^a

Características	Resultados
Sexo	
Feminino	11 (45,8)
Masculino	13 (54,2)
Idade, anos	26,9 ± 7,7
IMC, kg/m ²	19,3 ± 1,5
Tempo de acompanhamento, dias	167,3 ± 96,4
Genótipo do CFTR	
Homozigoto para F508del	13 (54,2)
Heterozigoto para	11 (45,8)
F508del/R334W	6 (25,0)
F508del/G85E	3 (12,5)
F508del/R1066C	2 (8,3)
Terapia prévia com moduladores da CFTR	9 (37,5)
Doença pulmonar avançada ^b	8 (33,3)

CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. ^aValores expressos como n (%) ou média ± dp. ^bDefinida como VEF₁ < 40% do valor previsto.

Foram observadas melhoras significativas na função pulmonar, no IMC e na concentração de cloreto no suor, como mostra a Tabela 2. Após 12-24 semanas de tratamento com ELX/TEZ/IVA, o VEF₁ em % do previsto e em L, respectivamente, melhorou 15,23% (IC95%: 10,51-19,95; p < 0,001) e 0,54 L (IC95%: 0,36-0,72; p < 0,001). O aumento médio do IMC após 24 semanas de tratamento foi de 1,31 kg/m² (IC95%: 0,84-1,78; p < 0,001). Houve também uma redução média significativa na concentração de cloreto no suor (-35,94 mmol/L; IC95%: -49,65 a -22,24; p < 0,001).

Embora a melhora no VEF₁ tenha sido curiosamente maior nos pacientes heterozigotos para F508del em comparação com os homozigotos para F508del (16,36 vs. 14,10% e 0,58 L vs. 0,50 L), essas diferenças não

foram estatisticamente significativas (p = 0,630 e p = 0,658, respectivamente; Figura 2). O mesmo foi observado para a concentração de cloreto no suor, que teve uma redução maior no grupo heterozigoto do que no grupo homozigoto (-39,56 mmol/L vs. -31,88 mmol/L; p = 0,570). No entanto, ambos os grupos tiveram a mesma melhora no IMC (1,31 kg/m²).

Considerou-se que 8 pacientes apresentavam doença pulmonar avançada, definida como VEF₁ < 40% do previsto, e eles eram demograficamente semelhantes aos pacientes com VEF₁ ≥ 40%. Esses pacientes também apresentaram melhoras significativas no VEF₁, tanto em % do previsto (13,28%; IC95%: 3,97-22,58%; p = 0,012) quanto em L (0,42 L; IC95%: 0,16-0,68 L; p = 0,006), bem como no IMC (2,13 kg/m²; IC95%: 1,27-2,98; p = 0,001; Tabela 2). Embora também tenha havido uma redução na concentração de cloreto no suor, essa redução não foi estatisticamente significativa (-28,83 mmol/L; IC95%: -63,05 a +5,38; p = 0,083). Além disso, dos 3 pacientes em lista de espera para transplante, 1 teve uma melhora tão significativa com ELX/TEZ/IVA que a indicação de transplante pulmonar foi suspensa.

Em relação às exacerbações pulmonares (Tabela 3), houve apenas 3 pacientes que apresentaram exacerbações pulmonares após o início do tratamento com ELX/TEZ/IVA durante o período do estudo, apenas 1 com doença pulmonar avançada que precisou de hospitalização, em comparação com 29 pacientes no ano anterior ao tratamento com ELX/TEZ/IVA (p = 0,001), dos quais 14 necessitaram de hospitalização (p = 0,016).

DISCUSSÃO

Embora tenhamos encontrado eventos adversos com mais frequência do que em ensaios clínicos anteriores,^(3,4,9) a maioria apareceu na primeira semana de tratamento e foi apenas menor, autolimitada, sem

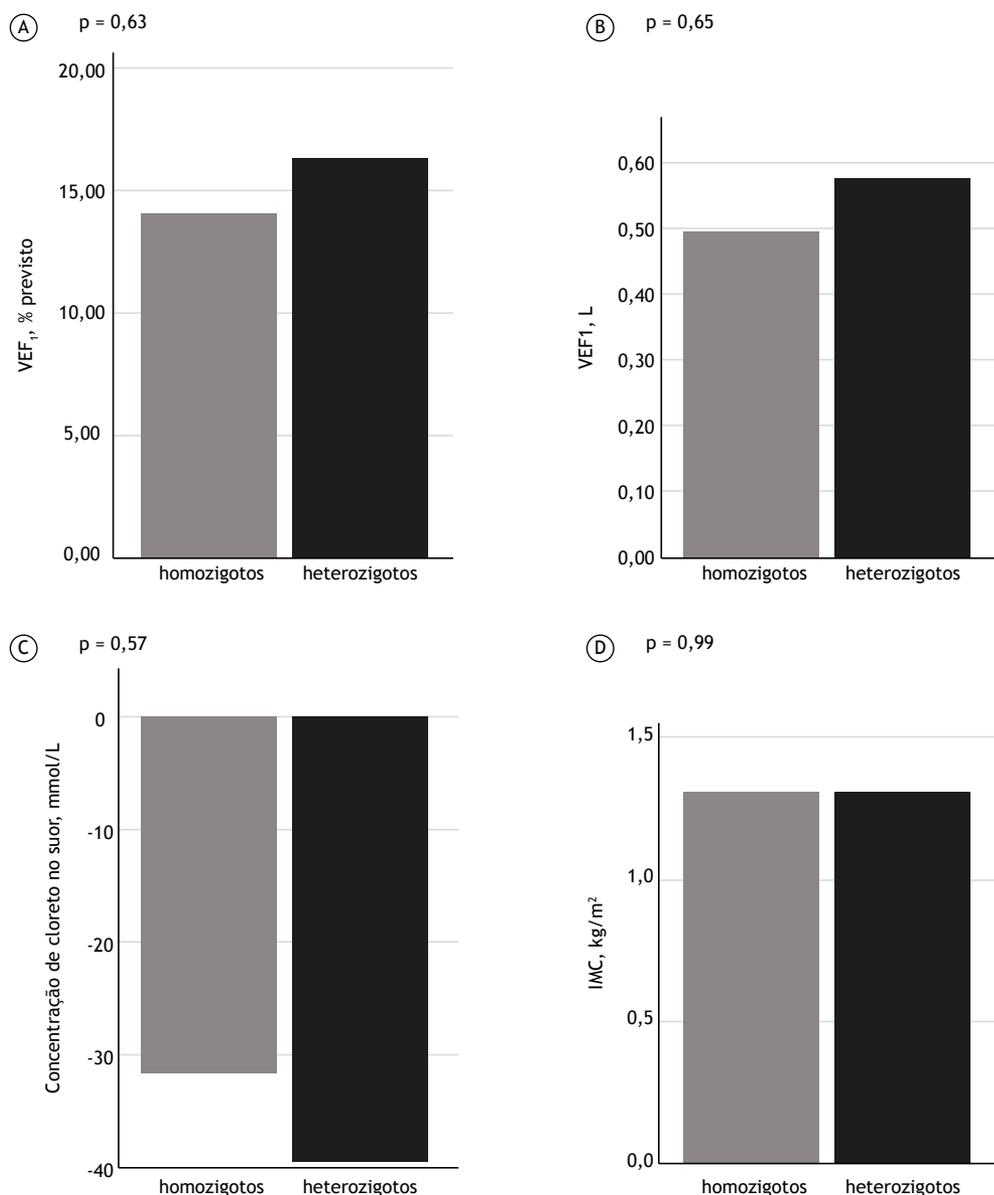


Figura 2. Diferenças nos desfechos entre pacientes homocigotos para F508del e pacientes heterocigotos para F508del e uma mutação de função mínima, quanto a alterações após o início do tratamento: em A, VEF₁, % previsto; em B, VEF₁, L; em C, concentração de cloreto no suor, mmol/L; e em D, IMC, kg/m².

impacto no tratamento, ao contrário do que ocorreu em outros estudos, nos quais o tratamento teve que ser interrompido.⁽⁸⁾ No entanto, 1 de nossos pacientes com malformação craniana congênita apresentou hipertensão intracraniana grave e faleceu. Existem alguns relatos de casos de hipertensão intracraniana grave após tratamento com ELX/TEZ/IVA, principalmente relacionados à toxicidade por hipervitaminose A,^(10,11) mas com bom prognóstico apesar da continuação do tratamento com ELX/TEZ/IVA, corroborando nossa crença de que a malformação congênita desconhecida do nosso paciente foi determinante para o desfecho negativo.

Alterações nos exames de sangue são frequentemente descritas,^(12,13) e o mesmo foi observado em nosso estudo; no entanto, essas alterações foram todas

assintomáticas e se normalizaram em até 3 meses sem nenhuma intervenção.

Nossos resultados forneceram evidências claras da efetividade da combinação ELX/TEZ/IVA na função pulmonar em um cenário clínico real, conforme demonstrado pela melhora no VEF₁ de 15,23% do previsto e de mais de 500 mL em apenas 12-24 semanas de tratamento. Alguns estudos sugeriram que as melhoras foram maiores naqueles virgens de tratamento com moduladores, embora substanciais em todos os grupos,⁽¹⁴⁾ mas não realizamos essa análise, pois apenas 9 pacientes em nosso estudo haviam sido submetidos a tratamento prévio com moduladores da CFTR. Da mesma forma, encontramos uma redução significativa nos níveis de cloreto no suor (-35,94

Tabela 2. Efeitos do tratamento com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor na função pulmonar, no IMC e nas concentrações de cloreto no suor no início do estudo e ao final do período de acompanhamento do estudo.

Amostra ou subgrupo	Desfecho	Início do estudo	Final do acompanhamento	Diferença média	p
Total (n = 24)	VEF ₁ , % previsto	50,36 (42,27-58,46)	65,60 (56,14-75,05)	15,23 (10,51-19,95)	< 0,001
	VEF ₁ , L	1,75 (1,41-2,10)	2,29 (1,87-2,71)	0,54 (0,36-0,72)	< 0,001
	Cloreto no suor, mmol/L	71,59 (56,29-86,88)	35,65 (25,89-45,40)	-35,94 (-49,65 a -22,24)	< 0,001
	IMC, kg/m ²	19,72 (18,98-20,45)	21,03 (20,23-21,82)	1,31 (0,84-1,78)	< 0,001
Homozigotos (n = 13)	VEF ₁ , % previsto	51,82 (39,52-64,18)	65,92 (51,62-80,22)	14,10 (5,33-22,87)	0,005
	VEF ₁ , L	1,79 (1,27-2,31)	2,29 (1,66-2,92)	0,50 (0,18-0,82)	0,006
	Cloreto no suor, mmol/L	67,88 (40,49-95,26)	36,00 (17,14-54,86)	-31,88 (-55,42 a -8,33)	0,015
	IMC, kg/m ²	19,46 (18,26-20,65)	20,76 (19,51-22,03)	1,31 (0,71-1,90)	< 0,001
Heterozigotos (n = 11)	VEF ₁ , % previsto	48,91 (36,15-61,67)	65,27 (50,23-80,32)	16,36 (10,96-21,77)	< 0,001
	VEF ₁ , L	1,72 (1,18-2,26)	2,30 (1,62-2,97)	0,58 (0,10-0,33)	< 0,001
	Cloreto no suor, mmol/L	74,89 (53,07-96,71)	35,33 (22,60-48,07)	-39,56 (-59,84 a -19,27)	0,002
	IMC, kg/m ²	20,03 (19,07-20,99)	21,34 (20,22-22,46)	1,31 (0,43-2,19)	0,008
Doença pulmonar avançada ^a (n = 8)	VEF ₁ , % previsto	32,98 (27,81-38,14)	46,25 (32,31-60,19)	13,28 (3,97-22,58)	0,012
	VEF ₁ , L	1,07 (0,93-1,20)	1,49 (1,12-1,86)	0,42 (0,16-0,68)	0,006
	Cloreto no suor, mmol/L	62,50 (33,87-91,13)	33,67 (16,02-51,31)	-28,83 (-63,05 a 5,38)	0,083
	IMC, kg/m ²	18,83 (17,48-20,18)	20,96 (19,43-22,49)	2,13 (1,27-2,98)	0,001

^aDefinida como VEF₁ < 40% do valor previsto.

Tabela 3. Exacerbações pulmonares doze meses antes do início do tratamento com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor e durante o período de acompanhamento do estudo.

Amostra/subgrupo	Desfecho	Antes	Durante	p
Total	Exacerbação, n	29	3	0,001
	Hospitalização, n	14	1	0,016
Doença pulmonar avançada ^a	Exacerbação, n	9	1	0,041
	Hospitalização, n	5	1	0,068

^aDefinida como VEF₁ < 40% do valor previsto.

mmol/L) e um aumento significativo no IMC (1,31 kg/m²), refletindo a melhora funcional da CFTR e sua associação com o estado nutricional, à semelhança de outros estudos.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Também observamos que as alterações médias não foram estatisticamente diferentes entre os pacientes homozigotos para F508del e os pacientes heterozigotos para F508del e uma mutação de função mínima, embora as taxas de melhora no VEF₁ e nas concentrações de cloreto no suor tenham sido curiosamente maiores no grupo heterozigoto. Esses resultados podem sugerir que outros pacientes com mutações diferentes também podem se beneficiar da combinação ELX/TEZ/IVA.

As taxas de exacerbações pulmonares também foram significativamente menores após o início do tratamento em comparação com os 12 meses anteriores à terapia com ELX/TEZ/IVA; no entanto, deve-se destacar que o tempo médio de acompanhamento deste estudo foi de aproximadamente 6 meses, o que pode ter subestimado esses resultados.

Em relação aos pacientes com doença pulmonar avançada, nossos dados contradizem estudos anteriores que sugeriram que os moduladores da CFTR eram menos efetivos nesse grupo de pacientes e que o dano pulmonar era irreversível.⁽¹⁷⁾ De fato, encontramos uma melhora significativa no VEF₁ de 13,28% do previsto ao longo de 12-24 semanas de tratamento, o que é semelhante aos resultados relatados em um

recente estudo francês realizado por Burgel et al.⁽⁶⁾ Vale destacar no estudo mencionado⁽⁶⁾ que uma parcela significativamente menor dos pacientes com doença pulmonar avançada necessitou de oxigenoterapia de longa duração ou suporte ventilatório não invasivo após 1-3 meses de tratamento com terapia tripla com moduladores da CFTR. Da mesma forma, também foi observado um aumento do estado nutricional nessa população, inferido pela melhora no IMC, conforme descrito anteriormente. Quanto às concentrações de cloreto no suor, nossos resultados não foram tão expressivos, o que pode estar relacionado à amostra pequena, dada a carência de resultados na época da coleta de dados, conforme já mencionado.

É importante ressaltar que 1 dos nossos 3 pacientes em lista de espera para transplante foi excluído dessa lista por causa de uma melhora clínica tão grande que o transplante não era mais indicado. Isso também foi relatado em outro estudo,⁽⁶⁾ no qual houve uma redução em dobro nos transplantes pulmonares. Além disso, não houve preocupações especiais de segurança nesse grupo de pacientes em comparação com os pacientes com doenças menos graves.

Há algumas limitações em nosso estudo que precisam ser destacadas. Em primeiro lugar, a aprovação oficial da combinação ELX/TEZ/IVA em Portugal ocorreu apenas em julho de 2021, o que implicou um curto período de acompanhamento. Além disso, a pandemia de

COVID-19 interferiu nas consultas presenciais e impediu algumas delas, incluindo avaliações espirométricas, em 2 pacientes, e testes de cloreto no suor, em 7 pacientes, que não foram incluídos neste estudo. Deve-se também destacar que se trata de um estudo observacional, não randomizado e unicêntrico que envolveu um número limitado de pacientes na análise. Não obstante, o Centro de Fibrose Cística do Hospital de Santa Maria é o maior centro para adultos com FC de Portugal, acompanhando cerca de um terço dos pacientes adultos com FC do país, o que nos permite contextualizar os nossos resultados na realidade nacional.

Outros tratamentos, como antibióticos inalatórios ou agentes mucolíticos, não foram considerados nesta análise, e não está claro se eles afetam a efetividade da combinação ELX/TEZ/IVA. Além disso, não avaliamos se ELX/TEZ/IVA permite a descontinuação desses tratamentos basais clássicos da FC; portanto, temos que esperar pelos resultados de estudos que avaliem esses desfechos a fim de entender se ELX/TEZ/IVA levaria a reduções significativas no uso de terapias de suporte.

Encontramos benefícios efetivos do tratamento com ELX/TEZ/IVA na prática clínica de mundo real, mesmo em pacientes inicialmente não incluídos em ensaios clínicos, como aqueles com doença pulmonar avançada,

com melhora no VEF₁, no IMC, nas concentrações de cloreto no suor e no número de exacerbações, e não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes homocigotos para F508del e os pacientes heterocigotos para F508del e uma mutação de função mínima.

No geral, o tratamento com ELX/TEZ/IVA foi bem tolerado, e nossos dados corroboram a segurança da combinação ELX/TEZ/IVA, mesmo em pacientes com doença pulmonar avançada; acima de tudo, nossos resultados refletem a mudança de vida trazida por esse tratamento nas expectativas de vida de nossos pacientes com FC.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

PA: concepção e desenho do estudo. KL, CC, CL, RB e PA: acompanhamento dos pacientes. KL, CC, RB e PA: coleta dos dados. KL e CC: análise estatística e redação do manuscrito. Todos os autores revisaram o manuscrito e aprovaram a versão final submetida para publicação e assumem a responsabilidade por todos os aspectos do trabalho.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):e40]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)
3. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694]. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-1948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8)
4. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>
5. Shteinberg M, Taylor-Cousar JL. Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190112. <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2019>
6. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(1):64-73. <https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4153OC>
7. República Portuguesa. Serviço Nacional de Saúde. Infarmed [homepage on the Internet]. Lisboa: Infarmed; c2021 [updated 2021 Jul 22, cited 2022 Aug 1]. Comunicado de Imprensa - Aprovados medicamentos para tratamento da fibrose quística. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-journal_content/56/15786/4551381
8. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(3):381-385. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3176LE>
9. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815-825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100665>
10. Wisniewski BL, Aylward SC, Jordan CO, Kopp BT, Paul GR. Hypervitaminosis A with fulminant secondary intracranial hypertension following personalized medicine-based Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor initiation in a preadolescent with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(3):e217-e220. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.010>
11. Miller MJ, Foroozan R. Papilledema and hypervitaminosis A after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis. *Can J Ophthalmol*. 2022;57(1):e6-e10. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.04.018>
12. Bowen M, Alemayehu M, Battle E, Brown AW. Promising results with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor use in cystic fibrosis patients with advanced lung disease: Beyond the clinical trial inclusion criteria. Proceedings of the American Thoracic Society 2020 International Conference; 2021 May 15-20; Philadelphia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:A6203. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A6203
13. Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review [published correction appears in *J Clin Med*. 2022 Jan 10;11(2):]. *J Clin Med*. 2020;10(1):23. <https://doi.org/10.3390/jcm10010023>
14. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(5):529-539. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1986OC>
15. Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(2):265-271. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.11.012>
16. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(5):540-549. <https://doi.org/10.1164/rccm.202110-2249OC>
17. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, Murriss-Espin M, et al. Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):220-227. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.06.012>