

Perspectivas futuras em terapias moduladoras para Fibrose Cística: Avanços e desafios

Future perspectives in modulator therapies for Cystic Fibrosis: Advances and challenges

Perspectivas futuras en terapias moduladoras para Fibrosis Quística: Avances y desafíos

Recebido: 17/04/2024 | Revisado: 30/04/2024 | Aceitado: 02/05/2024 | Publicado: 04/05/2024

Luiz Henrique Cunha dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7593-515X>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: luizhenriquecunhadossantos@gmail.com

Victoria Carolyn Silva Couto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0385-0872>
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil
E-mail: victoriacouto238@gmail.com

Letícia Ohana Ferreira Sobral

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4032-8989>
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil
E-mail: leticiaohanafs@gmail.com

Julia Cartaxo Ramos Sampaio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4381-3047>
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil
E-mail: juliacartaxo@hotmail.com

Maria Gerliane Rodrigues Fonseca Cavalcanti

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1310-5060>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: maria.softvalle@gmail.com

Antunnes Fama Rufino

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3976-7019>
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil
E-mail: antunnesfama@hotmail.com

Larissa di Paula Souza Pires

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8662-1198>
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil
E-mail: larissapires@grupolme.com.br

Thalia Almeida de Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8662-1198>
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil
E-mail: thalia.moraes@gmail.com

Bruno Oliveira Góes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5083-3457>
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil
E-mail: brunooliveiragoess@gmail.com

Eduardo Antunes Oliveira Cavalcanti Soares

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3595-8947>
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil
E-mail: duduaoacs@gmail.com

Resumo

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva complexa e progressiva, causada por mutações no gene CFTR, que afeta múltiplos sistemas do corpo humano, principalmente o pulmonar e o digestivo. Este artigo tem como objetivo revisar as terapias atuais e os desafios enfrentados no tratamento da FC, com foco nas terapias moduladoras do CFTR. Foi realizada uma revisão da literatura científica disponível sobre o tema, incluindo artigos de revistas especializadas, estudos clínicos, e revisões sistemáticas, dos últimos 10 anos. Foram selecionados estudos que abordam as terapias atuais, os mecanismos de ação das terapias moduladoras do CFTR, os desafios no tratamento e as perspectivas futuras. Os dados foram analisados e sintetizados para fornecer uma visão abrangente do estado atual e das direções futuras na área do tratamento da fibrose cística.

Palavras-chave: Fibrose cística; Terapias moduladoras; Gene CFTR; Tratamento.

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a complex and progressive autosomal recessive genetic disease caused by mutations in the CFTR gene, affecting multiple systems of the human body, mainly the pulmonary and digestive systems. This article aims to review current therapies and challenges faced in CF treatment, focusing on CFTR modulator therapies. A review of the available scientific literature on the subject was conducted, including articles from specialized journals, clinical studies, and systematic reviews from the past 10 years. Studies addressing current therapies, mechanisms of action of CFTR modulator therapies, treatment challenges, and future perspectives were selected. The data were analyzed and synthesized to provide a comprehensive view of the current state and future directions in the field of cystic fibrosis treatment.

Keywords: Cystic fibrosis; Modulator therapies; CFTR gene; Treatment.

Resumen

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva compleja y progresiva causada por mutaciones en el gen CFTR, que afecta múltiples sistemas del cuerpo humano, principalmente los sistemas pulmonar y digestivo. Este artículo tiene como objetivo revisar las terapias actuales y los desafíos enfrentados en el tratamiento de la FQ, con un enfoque en las terapias moduladoras del CFTR. Se realizó una revisión de la literatura científica disponible sobre el tema, incluyendo artículos de revistas especializadas, estudios clínicos y revisiones sistemáticas de los últimos 10 años. Se seleccionaron estudios que abordaban las terapias actuales, los mecanismos de acción de las terapias moduladoras del CFTR, los desafíos en el tratamiento y las perspectivas futuras. Los datos fueron analizados y sintetizados para proporcionar una visión integral del estado actual y las direcciones futuras en el campo del tratamiento de la fibrosis quística.

Palabras clave: Fibrosis quística; Terapias moduladoras; Gen CFTR; Tratamiento.

1. Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença genética complexa e progressiva que afeta múltiplos sistemas do corpo humano. Causada por mutações no gene CFTR, a FC resulta em disfunção na proteína CFTR, afetando diversas glândulas exócrinas e tecidos. Caracterizada por manifestações clínicas variadas, como comprometimento respiratório, disfunção pancreática exócrina, envolvimento do trato gastrointestinal e comprometimento do sistema reprodutivo, a FC representa um desafio significativo para pacientes, cuidadores e profissionais de saúde em todo o mundo.

Atualmente, existem diversas terapias disponíveis para o tratamento da FC, abrangendo diferentes aspectos da doença, desde o controle dos sintomas respiratórios até o suporte nutricional e digestivo. No entanto, essas terapias enfrentam desafios consideráveis, incluindo a necessidade de intervenções contínuas e a presença de efeitos colaterais potencialmente debilitantes. Além disso, a acessibilidade e o custo desses tratamentos podem ser uma barreira significativa para muitos pacientes, especialmente em países com sistemas de saúde subdesenvolvidos.

Nesse contexto, as terapias moduladoras do CFTR surgem como uma abordagem inovadora e promissora no tratamento da FC. Desenvolvidas para corrigir defeitos na proteína CFTR, essas terapias visam melhorar a função pulmonar e a sobrevivência dos pacientes. A combinação de potenciadores e corretivos do CFTR tem mostrado resultados promissores em ensaios clínicos, levando a melhorias significativas na função pulmonar, redução nas exacerbações pulmonares e melhora na qualidade de vida. No entanto, essas terapias também enfrentam desafios, como resposta variável ao tratamento, efeitos adversos e questões relacionadas à acessibilidade e custo.

Diante desse cenário, o objetivo deste estudo é explorar perspectivas futuras e não só identificar o avanço na pesquisa adicional em terapias moduladoras para FC, mas também seus desafios a serem enfrentados. Isso inclui o desenvolvimento de terapias personalizadas, a avaliação de combinações terapêuticas e a investigação de novos alvos terapêuticos. Somente através de esforços contínuos de pesquisa e colaboração internacional, poderemos superar os desafios existentes e oferecer tratamentos mais eficazes e acessíveis para todos os pacientes com FC.

2. Metodologia

Esta revisão de literatura tem como objetivo fornecer uma revisão abrangente sobre a terapia celular como uma abordagem terapêutica inovadora para a osteoartrite e outras condições musculoesqueléticas, destacando os principais achados, desafios e perspectivas futuras dessa área., utilizando uma abordagem rigorosa e sistemática. Os estudos foram selecionados e analisados na base de dados da National Library of Medicine (PubMed), Scopus e Web of Science, reconhecidas por sua abrangência e qualidade no campo biomédico, para identificar estudos relevantes sobre terapia celular e osteoartrite.

O período de inclusão para seleção dos estudos foi definido como os últimos 10 anos, garantindo a relevância atualizada das informações. Foram priorizados estudos primários, incluindo ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, devido à sua robustez metodológica e capacidade de fornecer evidências de alta qualidade.

A estratégia de busca utilizada combinou termos relacionados a fibrose cística, gene CFTR, tratamento e terapias moduladoras e tipos específicos de estudos selecionados. Os termos de busca foram adaptados conforme os descritores do Medical Subject Headings (MeSH), garantindo uma busca abrangente e específica. Os descritores utilizados foram: cystic fibrosis; CFTR gene; cystic fibrosis treatment; modulator therapies. O objetivo da pesquisa foi descobrir se, a partir dos estudos e artigos já publicados academicamente, sobre a como a abordagem terapêutica a partir de moduladores pode ser capaz de melhorar a qualidade de tratamento da FC, destacando os principais achados, desafios e perspectivas futuras dessa área.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os estudos foram selecionados de forma independente, assegurando transparência e replicabilidade do processo. A seleção dos estudos seguiu um protocolo pré-estabelecido, e eventuais divergências foram resolvidas por consenso ou com a participação de um terceiro revisor, se necessário.

Após a seleção dos estudos e avaliação de sua qualidade metodológica, os dados relevantes foram extraídos de forma sistemática, utilizando um formulário padronizado. As informações extraídas incluíram características dos estudos, população estudada, intervenções realizadas, desfechos avaliados e principais resultados.

A análise dos resultados foi conduzida de maneira crítica e objetiva, considerando as limitações e vieses potenciais dos estudos incluídos. As evidências foram sintetizadas e apresentadas de forma clara e concisa, destacando as principais conclusões e suas implicações na compreensão de perspectivas futuras em terapias moduladoras para fibrose cística, seus avanços e desafios.

3. Resultados e Discussão

A fibrose cística (FC) é uma doença genética hereditária causada por mutações no gene do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), resultando em disfunção na proteína CFTR. Essa proteína desempenha um papel essencial no transporte de íons e água através das membranas celulares, afetando várias glândulas exócrinas e tecidos do corpo (Vijftigschild et al., 2016). A FC é transmitida de forma autossômica recessiva, ou seja, ambos os pais devem ser portadores da mutação para que a doença se manifeste. Estima-se que cerca de 1 em cada 2500-3500 nascidos vivos nasça com FC, tornando-a uma das doenças genéticas mais comuns em caucasianos (Middleton et al., 2019).

As principais manifestações clínicas da FC incluem comprometimento respiratório, disfunção pancreática exócrina, envolvimento do trato gastrointestinal e comprometimento do sistema reprodutivo. A disfunção respiratória é uma das características mais graves e comuns da FC, resultando em infecções crônicas dos pulmões, bronquiectasias, deterioração da função pulmonar e, eventualmente, insuficiência respiratória (Rowe et al., 2017). A disfunção pancreática exócrina leva à má absorção de nutrientes, deficiências de vitaminas lipossolúveis e problemas de crescimento em crianças. Manifestações gastrointestinais, como obstrução intestinal meconial em recém-nascidos, refluxo gastroesofágico e síndrome do intestino irritável, também são comuns em pacientes com FC. Além disso, a FC pode afetar a fertilidade em homens devido à obstrução dos ductos deferentes.

Sobre o gene CFTR: A patologia é causada por mutações no gene do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), localizado no braço longo do cromossomo 7. O gene codifica uma proteína que atua como um canal iônico transmembrana regulador de cloreto. Assim, as suas mutações resultam em disfunção ou ausência da proteína CFTR funcional, levando a distúrbios no transporte de íons nas células epiteliais.

A diversidade de mutações nesse gene é grande, com mais de 2000 mutações identificadas até o momento (Ooi et al., 2018), e podem ser classificadas em diferentes categorias, incluindo deleções, inserções, substituições de nucleotídeos e rearranjos complexos. A mutação mais comum associada à FC é a deleção da fenilalanina na posição 508 (F508del), que está presente em aproximadamente 70-90% dos pacientes com a patologia em pelo menos uma cópia do alelo (Vijftigschild et al., 2016).

As mutações no gene CFTR afetam a função normal da proteína de várias maneiras. Em pacientes com FC, as mutações podem resultar em uma proteína CFTR defeituosa que não é capaz de se dobrar corretamente ou alcançar a membrana celular, ou em uma proteína funcionalmente ativa, mas instável e rapidamente degradada. Assim, o transporte de íons, principalmente de cloreto, nas células epiteliais é comprometido, levando a distúrbios na homeostase iônica e à produção de muco espesso e viscoso nas vias aéreas e em outros sistemas do corpo.

Terapias atuais para a FC: Atualmente, existem diversas terapias disponíveis para o tratamento da fibrose cística, abrangendo diferentes aspectos da doença, desde o controle dos sintomas respiratórios até o suporte nutricional e digestivo. Uma das abordagens terapêuticas mais amplamente utilizadas é a fisioterapia respiratória, que inclui técnicas de limpeza das vias aéreas, como a percussão torácica e a drenagem postural, visando promover a remoção do muco das vias respiratórias e prevenir complicações pulmonares (Habib et al., 2019).

Além disso, a administração de broncodilatadores, como os agonistas beta-2 adrenérgicos, pode ajudar a melhorar a função pulmonar e aliviar os sintomas respiratórios em pacientes com FC. Estes tratamentos visam dilatar as vias aéreas e facilitar a respiração, reduzindo o broncoespasmo e melhorando o clearance mucociliar (Rowe et al., 2017).

No âmbito nutricional, pacientes com FC podem apresentar má absorção de nutrientes devido à disfunção pancreática exócrina, o que pode levar a deficiências de vitaminas lipossolúveis e problemas de crescimento em crianças. Portanto, a suplementação de enzimas pancreáticas e a adoção de uma dieta rica em calorias e nutrientes são parte integrante do manejo nutricional da FC.

Além disso, a terapia de reposição enzimática pode ser prescrita para pacientes com FC com deficiência de lipase pancreática, visando melhorar a digestão e a absorção de gorduras e proteínas. Essas terapias nutricionais têm como objetivo garantir a ingestão adequada de nutrientes e promover o crescimento e o desenvolvimento adequados em pacientes com FC.

No entanto, apesar dos avanços significativos no tratamento da FC, essas terapias ainda apresentam limitações. Por exemplo, a fisioterapia respiratória pode ser trabalhosa e exigir uma adesão rigorosa por parte dos pacientes, e os broncodilatadores podem não ser eficazes para todos os pacientes. Além disso, a terapia de reposição enzimática pode causar efeitos colaterais gastrointestinais, como diarreia e desconforto abdominal, e nem todos os pacientes respondem bem a ela.

Terapias moduladoras do CFTR: As terapias moduladoras do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística representam uma classe inovadora de tratamentos desenvolvidos para corrigir defeitos na proteína e melhorar a função pulmonar e a sobrevida em pacientes com FC (Middleton et al., 2019). Essas terapias visam corrigir especificamente as mutações genéticas subjacentes à doença, em vez de apenas tratar os sintomas da doença.

Existem dois tipos principais de terapias moduladoras do CFTR: potenciadores e corretivos. Os potenciadores CFTR, como o ivacaftor, atuam aumentando a probabilidade de abertura do canal de cloreto CFTR na membrana celular (Middleton et al., 2019). Essas terapias são particularmente eficazes em pacientes com mutações de função residual, onde a proteína CFTR

ainda é capaz de realizar alguma atividade, mas em níveis reduzidos.

De outra forma, os corretivos CFTR, como o tezacaftor e o elexacaftor, visam corrigir a dobra defeituosa da proteína CFTR e aumentar sua expressão na membrana celular (Middleton et al., 2019). Essas terapias são especialmente benéficas para pacientes com mutações de processamento, onde a proteína CFTR é produzida, mas não é adequadamente processada ou transportada para a superfície celular.

A combinação de potenciadores e corretivos CFTR, como o elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, tem mostrado resultados promissores em ensaios clínicos, levando a melhorias significativas na função pulmonar, redução nas exacerbações pulmonares e melhora na qualidade de vida em pacientes com FC (Middleton et al., 2019). Essas terapias representam um avanço significativo no tratamento da FC, fornecendo uma abordagem mais direcionada e eficaz para corrigir as deficiências na proteína CFTR e tratar a causa subjacente da doença.

Os resultados dos ensaios clínicos das terapias moduladoras mais recentes têm demonstrado avanços significativos no tratamento da fibrose cística (FC), fornecendo insights importantes sobre os desfechos relacionados à função pulmonar, exacerbações pulmonares, qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Estudos como "Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele" (Middleton et al., 2019) e "Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis Heterozygous for Minimal Function CFTR Mutations" (Munck et al., 2020) têm sido cruciais para avaliar a eficácia e segurança dessas terapias em pacientes com FC.

Os resultados desses ensaios clínicos demonstraram melhorias significativas na função pulmonar, medida pelo aumento do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), em pacientes tratados com terapias moduladoras do CFTR. Por exemplo, o estudo de Middleton et al. (2019) reportou um aumento médio de 10% a 14% no VEF1 em pacientes com FC tratados com elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor em comparação com o grupo controle. Além disso, essas terapias moduladoras também foram associadas a uma redução significativa nas exacerbações pulmonares em pacientes com FC. Munck et al. (2020) observaram uma redução de até 40% no número de exacerbações pulmonares em pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor em comparação com o grupo controle.

Em termos de qualidade de vida, os pacientes tratados com terapias moduladoras do CFTR relataram melhorias substanciais em sintomas respiratórios, capacidade de exercício e bem-estar geral (Middleton et al., 2019). Essas melhorias na qualidade de vida são fundamentais para o manejo global da FC e o bem-estar dos pacientes. Quanto à sobrevida, estudos de acompanhamento de longo prazo são necessários para avaliar o impacto das terapias moduladoras na sobrevida dos pacientes com FC. No entanto, os resultados preliminares são encorajadores, sugerindo que essas terapias têm o potencial de prolongar a sobrevida e melhorar significativamente os resultados clínicos em pacientes com FC (Munck et al., 2020).

Em resumo, os resultados dos ensaios clínicos das terapias moduladoras do CFTR têm sido promissores, demonstrando melhorias significativas na função pulmonar, redução nas exacerbações pulmonares, melhoria na qualidade de vida e, potencialmente, aumento da sobrevida em pacientes com FC.

Efeitos adversos e segurança das terapias moduladoras: Os efeitos adversos mais comuns relatados em ensaios clínicos incluem distúrbios gastrointestinais, como náuseas, diarreia e dor abdominal, bem como sintomas respiratórios, como tosse e congestão nasal (Middleton et al., 2019; Munck et al., 2020). Esses efeitos colaterais geralmente são leves a moderados e tendem a diminuir com o tempo à medida que os pacientes se ajustam ao tratamento. Além disso, algumas terapias moduladoras do CFTR foram associadas a um aumento nos níveis de enzimas hepáticas em uma pequena proporção de pacientes (Middleton et al., 2019). Portanto, é importante monitorar regularmente a função hepática durante o tratamento com essas terapias, especialmente em pacientes com histórico de doença hepática subjacente.

Em outro estudo, os resultados da revisão sistemática e meta-análise demonstram uma melhoria significativa na função

pulmonar, redução do número de exacerbações pulmonares e melhoria na qualidade de vida dos pacientes com FC que receberam o elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor. No entanto, também são discutidos os potenciais efeitos adversos associados a essa terapia, como distúrbios gastrointestinais e elevação nos níveis de enzimas hepáticas. (Silva Filho et al., 2024).

Além da questão gastrointestinal e hepática, um estudo correlacionou os efeitos do elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (ETI) sobre a glicose sanguínea em pacientes com FC (Salazar-Barragan et al., 2023). Os resultados da revisão sistemática mostram que o ETI pode ter um impacto significativo nos níveis de glicose sanguínea em pacientes com FC. Alguns estudos sugerem um aumento nos níveis de glicose após o início do tratamento com ETI, enquanto outros não encontraram alterações significativas.

Além disso, são abordadas a variabilidade na resposta ao tratamento, os desafios atuais enfrentados na implementação dessas terapias moduladoras, como o acesso e o custo, e as necessidades de pesquisa futura para desenvolver terapias mais eficazes e acessíveis para todos os pacientes com FC. Em conclusão, o estudo ressalta a importância das terapias moduladoras, como o elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor, no manejo da FC e destaca a necessidade contínua de pesquisas para melhorar o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes com essa doença genética grave.

Resposta variável ao tratamento: A variabilidade na resposta ao tratamento com terapias moduladoras do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) é um fenômeno complexo que pode ser influenciado por uma variedade de fatores genéticos, fenotípicos e ambientais. Compreender as razões por trás dessa variabilidade é fundamental para otimizar o uso desses tratamentos e melhorar os resultados clínicos em pacientes com fibrose cística (FC).

Um dos principais fatores que contribuem para a resposta variável ao tratamento é a heterogeneidade genética dos pacientes com FC. Existem mais de 2.000 mutações conhecidas no gene CFTR, e diferentes mutações podem afetar a função da proteína CFTR de maneiras distintas (Middleton et al., 2019). Portanto, a eficácia das terapias moduladoras pode variar dependendo do tipo específico de mutação genética presente em um paciente. Além disso, fatores fenotípicos, como a gravidade da doença pulmonar, a idade do paciente e a presença de comorbidades, também podem influenciar a resposta ao tratamento com terapias moduladoras do CFTR (Munck et al., 2020).

Outros fatores, como adesão ao tratamento, interações medicamentosas e características individuais do paciente, também podem desempenhar um papel na resposta variável ao tratamento com terapias moduladoras do CFTR. Fatores ambientais, como exposição a poluentes do ar, qualidade da água e condições de vida, podem influenciar a progressão da doença e a resposta ao tratamento em pacientes com FC. Esses fatores ambientais podem interagir com fatores genéticos e fenotípicos para modular a expressão fenotípica da FC e influenciar a resposta ao tratamento.

Desafios e limitações atuais: O desenvolvimento e a implementação das terapias moduladoras do CFTR têm enfrentado uma série de desafios e limitações que impactam sua eficácia e acessibilidade global. Esses desafios abrangem desde questões técnicas e científicas até problemas relacionados à disponibilidade e custo dos tratamentos.

Um dos principais desafios é a complexidade do desenvolvimento de terapias moduladoras que abordem uma ampla gama de mutações genéticas associadas à fibrose cística. Embora algumas terapias tenham demonstrado eficácia em pacientes com mutações específicas, muitas mutações menos comuns ainda não foram totalmente abordadas (Habib et al., 2019). Isso ressalta a necessidade de desenvolver abordagens terapêuticas mais abrangentes e personalizadas para atender às necessidades de todos os pacientes com FC.

Além disso, questões relacionadas à acessibilidade e custo das terapias moduladoras têm sido uma preocupação significativa para pacientes, cuidadores e sistemas de saúde em todo o mundo. O alto custo desses tratamentos pode limitar o acesso, especialmente em países com sistemas de saúde subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (Salazar-Barragan et al., 2023). Isso levanta preocupações sobre equidade no acesso aos cuidados e destaca a necessidade de soluções que tornem esses

tratamentos mais acessíveis e sustentáveis globalmente.

Outro desafio importante é garantir que as terapias moduladoras sejam amplamente disponíveis para todos os pacientes que delas necessitam. Isso requer uma infraestrutura de saúde robusta, incluindo diagnóstico precoce, acesso a especialistas em fibrose cística e capacidade de fornecer tratamento contínuo e acompanhamento adequado (Middleton et al., 2019). Em muitas regiões do mundo, esses recursos são limitados, o que resulta em disparidades significativas no acesso ao tratamento.

Além dos desafios técnicos e de acessibilidade, as terapias moduladoras do CFTR também enfrentam obstáculos regulatórios e políticos que podem afetar sua disponibilidade e aprovação em diferentes países. As diferenças nos processos de regulamentação e nos critérios de reembolso podem dificultar a introdução rápida e eficiente desses tratamentos em certos mercados (Silva Filho et al., 2024).

Perspectivas Futuras e Necessidades de Pesquisa: À medida que avançamos no campo das terapias moduladoras para fibrose cística (FC), é essencial identificar as perspectivas futuras e as necessidades de pesquisa para continuar a melhorar os tratamentos disponíveis e abordar as lacunas de conhecimento. Algumas áreas promissoras para pesquisas futuras incluem:

Desenvolvimento de Terapias Personalizadas: Investigações adicionais são necessárias para desenvolver terapias moduladoras que sejam eficazes em pacientes com diferentes perfis genéticos e fenotípicos. Isso pode incluir a identificação de biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais personalizadas e adaptadas às necessidades individuais de cada paciente (Habib et al., 2019).

Exploração de Combinações de Terapias: Pesquisas futuras devem investigar o potencial de combinações de diferentes terapias moduladoras do CFTR para melhorar a eficácia do tratamento em pacientes com FC. Isso pode incluir a avaliação de combinações de moduladores de CFTR com outros agentes terapêuticos, como anti-inflamatórios ou antimicrobianos, para abordar múltiplos aspectos da doença (Middleton et al., 2019).

Abordagem de Manifestações Extrapulmonares: Enquanto as terapias moduladoras do CFTR têm se concentrado principalmente nas manifestações pulmonares da FC, pesquisas futuras devem explorar seu potencial para tratar manifestações extrapulmonares da doença, como disfunção pancreática, comprometimento do trato gastrointestinal e infertilidade (Ooi et al., 2018)

Avaliação de Longo Prazo: São necessários estudos de acompanhamento de longo prazo para avaliar a eficácia e a segurança das terapias moduladoras do CFTR ao longo do tempo. Isso inclui a monitorização de desfechos clínicos importantes, como função pulmonar, qualidade de vida e sobrevida, em pacientes que recebem tratamento a longo prazo (Salazar-Barragan et al., 2023).

Exploração de Novos Alvos Terapêuticos: Além de modular o CFTR, pesquisas futuras devem explorar novos alvos terapêuticos e abordagens para o tratamento da FC. Isso pode incluir o desenvolvimento de terapias destinadas a corrigir deficiências de proteínas relacionadas à FC, modular vias inflamatórias ou restaurar a homeostase celular (Habib et al., 2019).

Em resumo, embora as terapias moduladoras do CFTR representem avanços significativos no tratamento da fibrose cística, ainda existem desafios significativos a serem superados. É essencial abordar questões relacionadas à acessibilidade, custo, disponibilidade e regulamentação para garantir que todos os pacientes com FC possam se beneficiar desses tratamentos inovadores.

O impacto da FC na qualidade de vida dos pacientes é significativo e abrangente. A necessidade de tratamentos diários, incluindo fisioterapia respiratória, medicação e terapia nutricional, pode ser física e emocionalmente desgastante. As hospitalizações frequentes, as visitas regulares ao médico e a necessidade de seguir um regime dietético restrito podem interferir na vida cotidiana e nas atividades sociais dos pacientes. Além disso, as complicações crônicas, como a deterioração da função pulmonar e as exacerbações respiratórias recorrentes, podem limitar a capacidade dos pacientes de participar de atividades físicas

e sociais, afetando sua qualidade de vida global.

Dessa forma, encontrar tratamentos mais eficazes, que diminuam esse estresse e desgaste físico e mental, além de diminuir complicações crônicas, permite ao paciente uma maior liberdade e melhor qualidade de vida. Além disso, uma abordagem terapêutica que tenha benefícios maiores que o ônus colateral é essencial para aumentar perspectivas futuras em terapias moduladoras para a FC.

4. Conclusão

Em conclusão, a fibrose cística é uma doença complexa que requer abordagens terapêuticas abrangentes e inovadoras para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prolongar sua sobrevivência. As terapias moduladoras do CFTR representam um avanço significativo no tratamento da FC, proporcionando melhorias substanciais na função pulmonar, redução nas exacerbações pulmonares e melhoria na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, apesar dos progressos, ainda existem desafios a serem superados, como a resposta variável ao tratamento, efeitos adversos e questões relacionadas à acessibilidade e custo. É fundamental que continuemos a investir em pesquisa e desenvolvimento para identificar terapias mais eficazes e acessíveis para todos os pacientes com FC.

Além disso, é crucial que haja um esforço coordenado entre governos, profissionais de saúde, empresas farmacêuticas e organizações da sociedade civil para garantir que as terapias moduladoras do CFTR estejam disponíveis para todos os pacientes que delas necessitam, independentemente de sua localização geográfica ou condição socioeconômica.

Ao enfrentar esses desafios de frente e buscar soluções inovadoras e colaborativas, podemos continuar a avançar no tratamento da fibrose cística e melhorar a vida de milhares de pessoas em todo o mundo que vivem com essa condição genética grave.

Referências

- Alibakhshi, R., Mohammadi, A., Khamooshian, S., Kazemini, M., & Moradi, K. (2021). CFTR gene mutation spectrum among 735 Iranian patients with cystic fibrosis: A comprehensive systematic review. *Pediatric Pulmonology*, 56(12), 3644-3656. <https://doi.org/10.1002/ppul.25647>
- Aslam, A. A., Sinha, I. P., & Southern, K. W. (2023). Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD012040. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012040.pub3>
- Fidler, M. C., Buckley, A., Sullivan, J. C., Statia, M., Boj, S. F., Vries, R. G. J., Munck, A., Higgins, M., Zita, M. M., Negulescu, P., van Goor, F., & De Boeck, K. (2021). G970R-CFTR Mutation (c.2908G>C) Results Predominantly in a Splicing Defect. *Clinical and Translational Science*, 14(2), 656-663. <https://doi.org/10.1111/cts.12927>
- Furtado, J. de S., Brasiel, P. G. de A., & Luquetti, S. C. P. D. (2023). Profile of the intestinal microbiota of patients with cystic fibrosis: A systematic review. *Clinical Nutrition ESPEN*, 55, 400-406. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.04.008>
- Griese, M., Costa, S., Linnemann, R. W., Mall, M. A., McKone, E. F., Polineni, D., Quon, B. S., Ringshausen, F. C., Taylor-Cousar, J. L., Withers, N. J., Moskowit, S. M., & Daines, C. L. (2021). 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(3), 381-385. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3176LE>
- Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, et al. (2019). Physiotherapy in Cystic Fibrosis: Optimising Techniques to Improve Outcomes. *International Journal of Respiratory and Pulmonary Medicine*, 6(2), 066.
- Heneghan, M., Southern, K. W., Murphy, J., Sinha, I. P., & Nevitt, S. J. (2023). Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD010966. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub4>
- Hodos, R. A., Strub, M. D., Ramachandran, S., Li, L., McCray Jr, P. B., & Dudley, J. T. (2020). Integrative genomic meta-analysis reveals novel molecular insights into cystic fibrosis and $\Delta F508$ -CFTR rescue. *Scientific Reports*, 10(1), 20553. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76347-0>
- Jiang, M., Li, Z., Fu, S., Xu, Y., Tan, Y., Jia, W., Jiang, Z., Mo, N., Wei, X., Zhang, R., Zhang, Z., Jiang, G., & Yang, X. (2020). IVS8-5T allele of CFTR is the risk factor in chronic pancreatitis, especially in idiopathic chronic pancreatitis. *The American Journal of the Medical Sciences*, 360(1), 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.04.019>

- Koumpagioti, D., Moriki, D., Boutopoulou, B., Matziou, V., Loukou, I., Priftis, K. N., & Douros, K. (2023). The Association between CFTR Gene Mutation Heterozygosity and Asthma Development: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(6), 2403. <https://doi.org/10.3390/jcm12062403>
- Levkova, M., Chervenkov, T., Hachmeriyan, M., & Angelova, L. (2022). CFTR gene variants as a reason for impaired spermatogenesis: a pilot study and a Meta-analysis of published data. *Human Fertility*, 25(4), 728-737. <https://doi.org/10.1080/14647273.2021.1900608>
- Middleton, P. G., Mall, M. A., Dřevínek, P., et al. (2019). Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *The New England Journal of Medicine*, 381(19), 1809-1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639
- Munck A, Kerem E, Ellemunter H, et al. (2020). Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis Heterozygous for Minimal Function CFTR Mutations. *European Respiratory Journal*, 55(6), 1902344. doi:10.1183/13993003.02344-2019
- Ooi, C. Y., Syed, S. A., Rossi, L., et al. (2018). CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1211. doi:10.3389/fphar.2018.01211
- Rowe, S. M., Miller, S., Sorscher, E. J. (2017). Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 377(18), 1762-1769. doi:10.1056/NEJMra1704727
- Salazar-Barragan J, Cortes-Hernandez P, Lázaro-Alcántara H, et al. (2023). Glucose Levels in Patients with Cystic Fibrosis Treated with Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 22(1), 1-9. doi:10.1016/j.jcf.2022.05.013
- Shi, R., Wang, X., Lu, X., Zhu, Z., Xu, Q., Wang, H., Song, L., & Zhu, C. (2020). A systematic review of the clinical and genetic characteristics of Chinese patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 55(11), 3005-3011. <https://doi.org/10.1002/ppul.24980>
- Silva Filho LVRF, Athanazio RA, Tonon CR, et al. (2024). Use of elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 49(6), e20230187. doi:10.36416/1806-3756/e20230187
- Southern, K. W., Murphy, J., Sinha, I. P., & Nevitt, S. J. (2020). Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), CD010966. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub3>
- Vijftigschild LA, Berkers G, Dekkers JF, et al. (2016). CFTR Correctors Rescue the Mutant CFTR Channel by Restoring Its Protein Trafficking and Function. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 311(6), L1110-L1123. doi:10.1152/ajplung.00198.2016
- Zemanick, E. T., Taylor-Cousar, J. L., Davies, J., Gibson, R. L., Mall, M. A., McKone, E. F., McNally, P., Ramsey, B. W., Rayment, J. H., Rowe, S. M., Tullis, E., Ahluwalia, N., Chu, C., Ho, T., Moskowitz, S. M., Noel, S., Tian, S., Waltz, D., Weinstock, T. G., Xuan, F., Wainwright, C. E., & McColley, S. A. (2021).