

O Impacto da Terapêutica Moduladora da CFTR na Infecção Pulmonar Crónica em Doentes com Fibrose Quística

The Impact of CFTR Modulating Therapy on Chronic Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis

Joana RODRIGUES¹, Rita BOAVENTURA^{1,2}, Gabriela FERNANDES^{1,2}, Adelina AMORIM^{1,2}
Acta Med Port 2023 Dec;36(12):826-834 • <https://doi.org/10.20344/amp.20106>

RESUMO

A fibrose quística é a doença genética letal mais comum na população branca, afetando aproximadamente 80 000 pessoas em todo o mundo. É uma doença autossómica recessiva, monogenética e multissistémica, estando descritas mais de 2000 mutações no gene da proteína CFTR. A disfunção desta proteína leva à diminuição da secreção de cloro e de bicarbonato, hiperabsorção de sódio e consequentemente de água, resultando no espessamento das secreções e acumulação de agentes patogénicos. Estas alterações culminam em inflamação, infeção pulmonar crónica e agudizações recorrentes, sendo a doença pulmonar a principal causa de morbilidade e mortalidade. Nas fases iniciais da doença, o *Staphylococcus aureus* é, geralmente, o agente responsável pela infeção crónica. Com o tempo, a *Pseudomonas aeruginosa* vai adquirindo um papel mais preponderante, sendo a bactéria mais frequente nos adultos. Contudo, em até 70% dos doentes, a colonização é polimicrobiana, sendo frequente o isolamento de *S. aureus* e *P. aeruginosa*, associado a *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*, bem como o isolamento de outros agentes bacterianos, vírus ou fungos. Nos últimos anos foram desenvolvidos fármacos moduladores da CFTR, que demonstraram efeito positivo na função pulmonar, índice de massa corporal, taxa de exacerbações, concentração de cloro e qualidade de vida. Atualmente, estão aprovados quatro fármacos que atuam melhorando a função ou aumentando a quantidade de proteína produzida e consequentemente o transporte dos iões. Apesar de a evidência até ao momento sugerir uma incapacidade de os moduladores erradicarem os patógenos, principalmente, em indivíduos com doença pulmonar estabelecida, a maioria dos estudos demonstrou diminuição da carga bacteriana (redução da positividade dos exames microbiológicos), traduzindo uma ação dos moduladores na infeção e inflamação. Isto pode justificar em grande parte os resultados positivos observados nos ensaios clínicos. Nesta revisão, analisamos a evidência científica sobre o impacto da terapia moduladora na infeção crónica. A maioria dos dados publicados até ao momento são relativos ao ivacaftor, sendo ainda muito limitados os dados relativos ao efeito da terapêutica dupla ou tripla.

Palavras-chave: Fibrose Quística/tratamento farmacológico; Infecções Respiratórias/tratamento farmacológico; Regulador de Condutância Transmembrana em Fibrose Quística/uso terapêutico

ABSTRACT

Cystic fibrosis is the most common lethal genetic disease in the white population, affecting approximately 80 000 people worldwide. It is an autosomal recessive, monogenic, and multisystemic disease, with over 2000 mutations described in the CFTR protein gene. The dysfunction of this protein leads to a decrease in the secretion of chlorine and bicarbonate, sodium hyperabsorption, and consequent water absorption, resulting in the thickening of secretions and accumulation of pathogens. These changes culminate in inflammation, chronic pulmonary infection, and recurrent exacerbations, with lung disease being the main cause of morbidity and mortality. In the early stages of the disease, *Staphylococcus aureus* is generally the agent responsible for chronic infection. Over time, *Pseudomonas aeruginosa* becomes more prevalent, being the most frequent bacteria in adults. However, in up to 70% of patients, colonization is polymicrobial, with frequent isolation of *S. aureus* and *P. aeruginosa*, associated with *Haemophilus influenzae* or *Streptococcus pneumoniae*, as well as isolation of other bacterial agents, viruses, or fungi. In recent years, drugs modulating CFTR have been developed which have shown a positive effect on lung function, body mass index, exacerbation rate, chlorine concentration, and quality of life. Currently, four drugs are approved that act by improving the function or increasing the amount of protein produced and consequently the ion transport. Despite the evidence so far suggesting an inability of modulators to eradicate pathogens, mainly in individuals with established lung disease, most studies have shown a decrease in bacterial load (reduced positivity of microbiological tests), indicating an action of modulators on infection and inflammation. This may justify the positive results observed in clinical trials. In this review, we analyze the scientific evidence on the impact of modulator therapy on chronic infection. Most of the published data so far is related to ivacaftor, with very limited data from double and triple associations.

Keywords: Cystic Fibrosis/drug therapy; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator/therapeutic; Respiratory Tract Infections/drug therapy

INTRODUÇÃO

A fibrose quística (FQ) é a doença genética grave mais comum na população branca, afetando aproximadamente 80 000 pessoas em todo o mundo. É uma doença autossómica recessiva, monogenética e multissistémica, causada por mutações no gene codificador da proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator),¹ localizado no cromossoma 7.² Até à data já foram descritas mais de 2000 mutações que comprometem a síntese, a função e/ou

a estabilidade da proteína na membrana celular.³

A proteína CFTR funciona essencialmente como um canal de cloro (Cl⁻) e do bicarbonato (HCO₃⁻) e regulador de outros canais de iões, principalmente o canal de sódio (Na⁺), sendo expressa principalmente nas células epiteliais de vários órgãos (como o pulmão, pâncreas, fígado, intestino e glândulas sudoríparas) e do sistema reprodutor.^{4,5} A CFTR é fundamental para a homeostasia de fluidos e eletrólitos.^{1,3}

1. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

2. Serviço de Pneumologia. Centro Hospitalar e Universitário São João. Porto, Portugal.

✉ Autor correspondente: Joana Rodrigues. joanarodrigues0209@gmail.com

Recebido/Received: 16/03/2023 - Aceite/Accepted: 28/08/2023 - Publicado Online/Published Online: 27/09/2023 - Publicado/Published: 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



A ausência ou alteração da sua função a nível pulmonar provoca a acumulação de muco viscoso, de bactérias e de outros agentes patogénicos, causando inflamação, agudizações infecciosas recorrentes e infeção pulmonar crónica. Estas alterações levam ao desenvolvimento de bronquiectasias, ao declínio progressivo da função pulmonar e, conseqüentemente, à insuficiência respiratória, sendo a doença pulmonar a principal causa de morbilidade e mortalidade.⁴

A nível pancreático, a acumulação de secreções viscosas leva à obstrução dos ductos pancreáticos e consequente insuficiência pancreática exócrina.³ As manifestações hepatobiliares decorrem da obstrução dos ductos biliares, podendo em alguns casos evoluir para cirrose biliar focal com hipertensão portal. Os quadros oclusivos intestinais podem ocorrer desde a nascença, principalmente devido à acumulação de secreções espessas intraluminais.⁶

Os doentes com FQ são habitualmente acompanhados por equipas multidisciplinares⁷ e, até há relativamente pouco tempo, o tratamento baseava-se no aumento da *clearance* mucociliar e tratamento das infeções pulmonares, bem como na suplementação com vitaminas e enzimas pancreáticas, permitindo um aumento gradual da esperança de vida.^{4,8} Desde 2012, têm surgido fármacos direcionados para mutações específicas (moduladores da CFTR), que promovem a restauração da quantidade e/ou função da proteína CFTR, com resultados muito positivos para a maioria dos doentes na função pulmonar, índice de massa corporal (IMC), taxa de exacerbações, concentração de Cl⁻ e qualidade de vida.^{3,4}

Neste artigo é feita uma revisão da evidência científica publicada até ao momento sobre o impacto da terapia moduladora na infeção crónica, visto esta ter um papel preponderante na FQ.

MÉTODOS

Para esta revisão foram selecionados artigos após pesquisa bibliográfica na base de dados *online* PubMed, tendo sido incluídas as seguintes palavras-chave: 'cystic fibrosis', 'microbiome', 'modulators', 'CFTR', 'infection', 'colonization'.

Foram considerados todos os artigos publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola relevantes para o tema com base na leitura do resumo, sem filtro de ano de publicação ou de tipo de artigo. O período escolhido foi baseado na identificação do gene *CFTR* em 1989, considerando as publicações indexadas no período de 1990 a março de 2023 (data de fim da presente revisão). Após ter sido feita esta seleção, foram incluídos 66 artigos, principalmente estudos retrospectivos, ensaios clínicos e revisões de literatura.

PATOFISIOLOGIA DA FIBROSE QUÍSTICA

Em indivíduos saudáveis, a proteína CFTR permite a secreção de Cl⁻ e HCO₃⁻. Por outro lado, o Na⁺ sai das células por uma via paracelular e é absorvido por um canal epitelial específico, o *epithelial sodium channel* (ENaC). O movimento destes íões provoca a deslocação de água e mucinas, permitindo a hidratação do líquido da superfície das vias aéreas, que é fundamental para a *clearance* mucociliar e a atividade antimicrobiana. Sabe-se também que a CFTR influencia outros transportadores iónicos da membrana, como o ENaC, através da sua inibição.⁹ Assim, a sua disfunção leva a uma diminuição da secreção do Cl⁻ e do HCO₃⁻ e à hiperabsorção de Na⁺ e, conseqüentemente, de água, por hiperfuncionamento do ENaC, resultando no espessamento das secreções. Paralelamente, a diminuição da secreção de HCO₃⁻ provoca a acidificação do ambiente das vias aéreas e a desregulação dos mecanismos de defesa inatos contra a infeção bacteriana.^{4,9} Estas alterações favorecem a acumulação de germes nas secreções e conseqüentemente a evolução para um estado de infeção brônquica crónica.^{3,4}

Apesar de esta disfunção da CFTR nos doentes com FQ estar presente logo ao nascimento, as conseqüências resultantes da mesma, sobretudo a nível pulmonar, vão-se acumulando ao longo do tempo, dando origem às manifestações típicas da doença.^{5,6} Desta forma, em cerca de 40% das crianças, a doença pulmonar apresenta-se como quadro inaugural, havendo casos mais ligeiros que se vão manifestar apenas na segunda ou terceira década de vida.⁶

Para além das alterações das propriedades viscoelásticas do muco na FQ, existe também um aumento das células caliciformes e hipertrofia das glândulas submucosas, condicionando um aumento da secreção de muco.¹⁰⁻¹²

Apesar dos cílios dos doentes com FQ terem estrutura e movimentos normais, ocorre a metaplasia escamosa do epitélio e a perda de células ciliadas devido às infeções e à presença de inflamação crónica nas vias aéreas, o que contribui para uma *clearance* do muco menos eficaz.¹³

A infeção e a inflamação são as principais causas da progressão da doença a nível respiratório, havendo evidência de que a inflamação esteja presente em estádios muito precoces, decorrendo da disfunção da CFTR.¹⁴

Em lactentes e crianças diagnosticadas no rastreio neonatal, observou-se a presença de marcadores inflamatórios em amostras de lavado broncoalveolar na ausência de infeção.^{15,16} Observou-se também um aumento de neutrófilos e IL-18^{17,18} e uma diminuição da IL-10 independentemente da presença de infeção, sugerindo uma resposta imune exagerada e uma resposta anti-inflamatória diminuída.^{19,20}

A inflamação brônquica na FQ caracteriza-se, principalmente, pela presença de neutrófilos e das suas enzimas proteolíticas,²¹ nomeadamente a elastase, que ultrapassa

a capacidade das antiproteases de manter o controlo da inflamação.^{22,23}

Outras substâncias derivadas dos neutrófilos, tais como as mieloperoxidasas, favorecem a formação de radicais livres de oxigénio, que são altamente prejudiciais para o tecido pulmonar, sendo que os níveis de glutatona, o principal agente antioxidante do pulmão, encontram-se diminuídos nos doentes com FQ.^{24,25}

Em suma, no contexto da disfunção da CFTR, o compromisso respiratório deve-se a uma resposta inflamatória intensa, incrementada pela presença de germes nas vias aéreas. A infeção associada à inflamação provoca lesão pulmonar progressiva.¹⁰

Assim, tendo em conta a precocidade da doença (frequentemente *in utero*), é fundamental iniciar a terapêutica antecipadamente, incluindo os moduladores da CFTR.²⁶

PROGRESSÃO TEMPORAL DA INFEÇÃO PULMONAR

Existe uma relação entre a idade do doente e o tipo de agentes que colonizam as vias aéreas, sendo que o microbioma em crianças com FQ é altamente específico e sofre uma evolução gradual durante os dois primeiros anos.⁴

Durante as fases iniciais da vida do doente, as infeções virais podem originar alterações do epitélio pulmonar, favorecendo a colonização bacteriana e a inflamação local crónica.²⁷ Posteriormente, a colonização mais frequente é por *Staphylococcus aureus* (60%) e *Haemophilus influenza* (12,5%), sendo que o *S. aureus* é, geralmente, o agente responsável pelo início da infeção crónica das vias aéreas.^{28,29}

Ao longo do tempo, ocorre um aumento progressivo do isolamento de *Pseudomonas aeruginosa*, tornando-se a bactéria mais prevalente na vida adulta (50%) e associada a pior prognóstico.^{30,31} Simultaneamente, ao longo dos anos, vão surgindo, embora com muito menor frequência, a *Burkholderia cepacia*, o *Achromobacter xylosoxidans*, a *Stenotrophomonas maltophilia* e o *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente (SAMR).³²

Em doentes adultos ou recorrentemente tratados com antimicrobianos, pode ser detetado o *Aspergillus fumigatus* e várias espécies de *Candida*. O *Aspergillus* associa-se ao desenvolvimento de aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) em 1% a 15% dos doentes e raramente a outras formas de aspergilose pulmonar.³³

É importante salientar que, em até 70% dos doentes, a colonização é polimicrobiana. Em mais de 50% dos doentes, o *S. aureus* e a *P.aeruginosa* aparecem em simultâneo, isoladamente, ou associados a *H. influenzae* ou *S. pneumoniae*, podendo originar supercolonizações, com bacilos Gram negativos multirresistentes ou patógenos emergentes, o que dificulta a definição do plano terapêutico.³⁴

Está recomendada uma vigilância regular da micro-

biologia das secreções para que se possam implementar estratégias terapêuticas de erradicação aquando de novos isolamentos, nomeadamente da *P. aeruginosa*. Quando a infeção se torna crónica o tratamento deve ter como objetivo a diminuição da carga bacteriana, recorrendo-se habitualmente a antibioterapia inalada. Tais estratégias visam diminuir o grau de inflamação e lesão pulmonar induzido pela infeção crónica e atrasar o declínio da função pulmonar.⁶

MODULADORES DA CFTR

Ao longo do tempo foram descritas mais de 2000 variantes da proteína CFTR, embora nem todas tenham consequências funcionais associadas.²⁶ Com base nas alterações estabelecidas, as variantes podem ser agrupadas em diferentes classes funcionais (Tabela 1).^{8,35}

As classes I - III têm pouca ou nenhuma função do canal, estando associadas a fenótipos mais graves, enquanto as variantes das classes IV - VI têm função CFTR residual e, conseqüentemente, tendem a ser menos severas. Esta classificação permitiu estabelecer um certo grau de relação entre a classe da mutação e a expressão clínica e dirigir a terapêutica moduladora à correção dos principais defeitos da CFTR (Tabela 1).^{7,35}

Apesar da maioria das mutações corresponderem a uma classe específica, algumas delas partilham defeitos de mais do que uma classe funcional. Por exemplo, na mutação *F508del* (a mais frequente em Portugal), existem defeitos de classe II, mas também de classe III e VI.⁷

Desde a identificação do gene *CFTR* em 1989, e com a descoberta das consequências funcionais de cada mutação específica, foram realizados estudos que permitiram o desenvolvimento de novas terapêuticas dirigidas ao defeito funcional da proteína, os moduladores.^{5,8} Estes podem ser classificados, consoante a sua função, em potenciadores (aumentam o tempo de abertura do canal e, conseqüentemente, o transporte de Cl⁻), corretores (melhoram o processamento e transporte da proteína até à membrana), estabilizadores (aumentam a estabilidade da CFTR na membrana) e amplificadores (estabilizam o mRNA, aumentando a quantidade de proteína produzida).^{7,35,36} São fármacos com boa biodisponibilidade oral e, por isso, atuam de forma sistémica e não apenas a nível do trato respiratório.³⁶

De acordo com a resposta a esta terapêutica, as mutações foram reclassificadas em mutações de função residual e mutações de função mínima. O primeiro grupo inclui mutações que retêm alguma função CFTR, são frequentemente associadas a um fenótipo mais leve e geralmente respondem a potenciadores,³⁷ enquanto o segundo grupo inclui mutações com função insignificante e que não respondem aos moduladores aprovados.³⁸

Tabela 1 – Classificação funcional das mutações da proteína CFTR.⁷

Classe da mutação	Natureza do defeito	Consequências funcionais	Exemplos	Estratégia terapêutica
I	Mutações <i>nonsense</i> com codões de terminação precoces	RNA instável e truncado (ausência de proteína CFTR)	<i>G542x</i>	Inexistente
II	Defeito no processamento	Proteína com conformação alterada (degradação no retículo endoplasmático)	<i>F508del</i>	Corretor + potenciador
III	Defeito na abertura dos canais de cloro - regulação ('gating')	Tempo de abertura do canal reduzido (diminuição do transporte de cloro)	<i>G551A, G178R, S549N</i>	Potenciador
IV	Defeitos na condutância do canal	Transporte de cloro reduzido	<i>R117H</i>	Potenciador
V	Limitações na regulação da transcrição	Diminuição da síntese e expressão da proteína, ao nível da superfície celular	<i>3849+</i>	Inexistente
VI	<i>Turnover</i> proteico aumentado	CFTR funcional, mas instável na superfície	<i>120del/23</i>	Inexistente

O primeiro fármaco a ser aprovado foi o ivacaftor, tendo demonstrado um grande benefício clínico em doentes com expressão residual da proteína CFTR na superfície celular. Foi aprovado em 2012 para doentes com 12 ou mais anos, portadores de pelo menos uma cópia da mutação *G551D*, após ter demonstrado, *in vitro*, um aumento de 10,6% no ppFEV1 (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*), uma redução de 55% nas exacerbações pulmonares, mais 8,6 pontos no *score* respiratório do CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised que, avalia o *outcome* relatado pelo doente), um aumento médio de 2,7 kg no peso e uma redução de 48,1 mmol/L na concentração de Cl⁻ no suor.³⁹ Posteriormente, foram realizados outros estudos que permitiram alargar a sua indicação a doentes com idade superior a quatro meses e a outras variantes causadoras de doença (Fig. 1).³⁵

Apesar de estudos *in vitro* terem demonstrado que doentes com a mutação *F508del* respondem ao ivacaftor, tal resultado não teve tradução *in vivo*.⁴⁰ Neste sentido tornou-se necessário associá-lo a outra molécula que atuasse no aumento do número de proteínas que atinge a superfície celular, ou seja, um corretor.⁶

O lumacaftor foi o primeiro corretor a ser licenciado (em 2015) para homocigóticos *F508del*, com 12 ou mais anos, em associação com o ivacaftor. Com esta associação, foi observado um aumento de 3% a 4% no ppFEV1, uma diminuição significativa na concentração de Cl⁻, um aumento de 0,24 a 0,28 no IMC e uma redução de 30% a 39% do número de exacerbações, em homocigóticos para *F508del*, que demonstraram consistência durante 48 semanas.⁴¹ Contudo, foram descritos alguns efeitos adversos a nível respiratório, tais como sensação de aperto no peito e disp-

neia, e interações medicamentosas, principalmente com antibióticos e contraceptivos orais.¹

Estudos desenvolvidos posteriormente permitiram alargar a indicação desta associação dupla a crianças com um ano ou mais, nos Estados Unidos da América (EUA), apresentando benefícios clínicos sobreponíveis à idade adulta e efeitos adversos semelhantes (Fig. 1).¹

A associação tezacaftor/ivacaftor demonstrou eficácia clínica sobreponível à da associação anterior, mas com melhor farmacocinética e tolerância, verificando-se uma menor taxa de efeitos adversos.^{36,42,43}

Mais recentemente, à associação tezacaftor/ivacaftor foi adicionado outro corretor (com diferente mecanismo e local de ação), o elexacaftor, numa tentativa de obter um efeito sinérgico, aumentando a eficácia da terapêutica. Em dois estudos realizados em doentes homocigóticos *F508del* e heterocigóticos *F508del* e função mínima demonstrou-se um aumento médio de 10,4% e 13,9% no ppFEV1, uma melhoria de 16 e 17,5 pontos no *score* CFQ-R (no qual as pontuações variam de 0 a 100, correspondendo uma pontuação mais alta a uma maior qualidade de vida em relação ao estado respiratório), uma redução de 45,1 mmol/L e 42,2 mmol/L na concentração de Cl⁻, uma redução de 43,4% e 63% nas exacerbações e melhorias significativas no IMC. Estes resultados levaram à aprovação, em 2019, desta associação tripla em doentes com 12 anos ou mais, com pelo menos uma mutação *F508del* (Fig. 1).^{36,44} Posteriormente, foram desenvolvidos novos estudos, tendo a sua aprovação sido alargada, nos EUA, para crianças a partir dos dois anos e também para outras mutações com resposta *in vitro*.⁴⁵

Novos estudos têm sido realizados, com o objetivo de

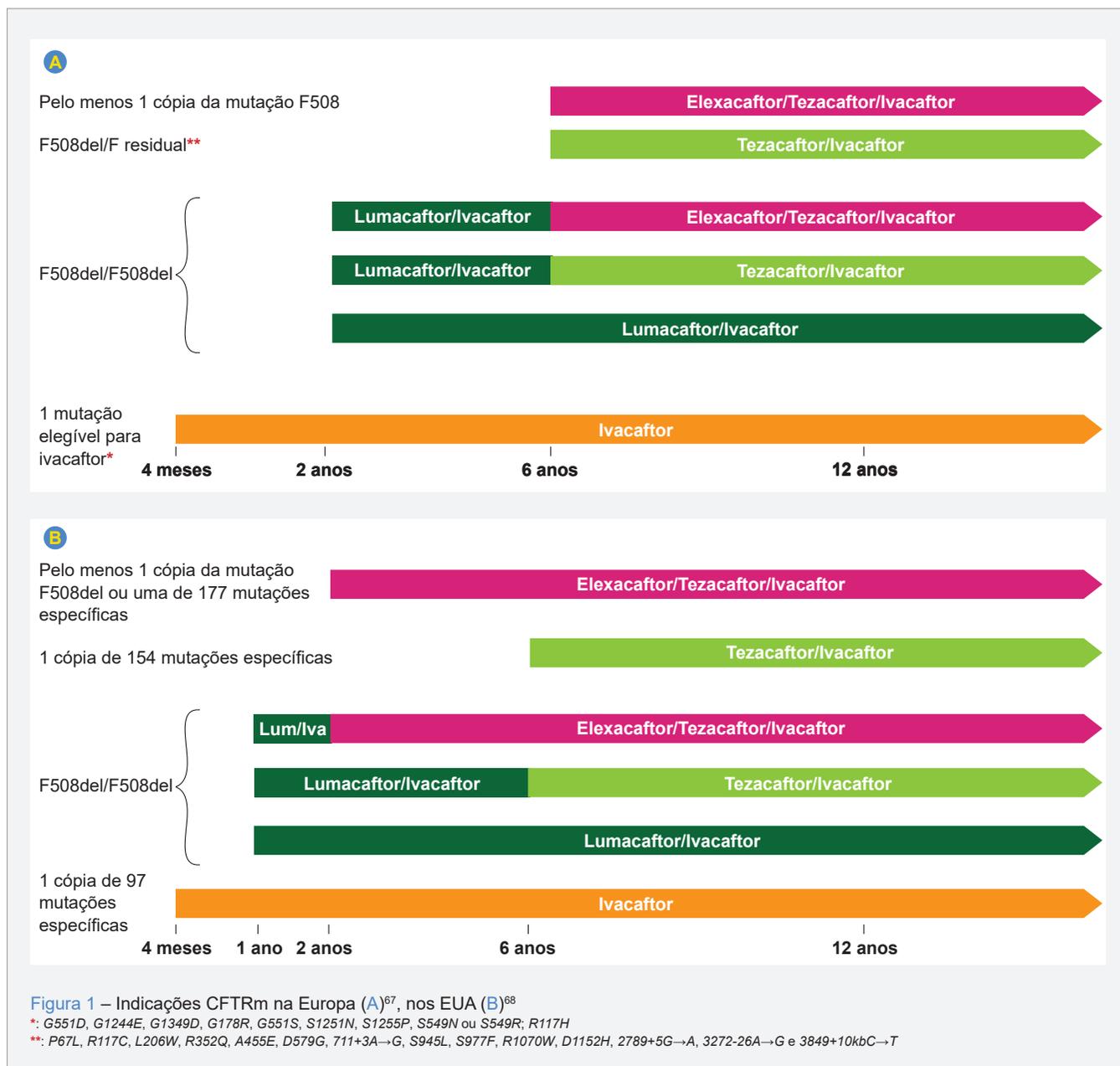


Figura 1 – Indicações CFTRm na Europa (A)⁶⁷, nos EUA (B)⁶⁸

*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R, R117H

**.: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbc→T

desenvolver agentes moduladores de maior eficácia clínica e tolerância e menos interações farmacológicas.⁸

IMPACTO DOS MODULADORES NA INFEÇÃO RESPIRATÓRIA CRÓNICA

A infeção pulmonar crónica é um dos maiores contribuidores para a morbilidade, mortalidade e baixa qualidade de vida dos doentes com FQ.³³ Assim, é fundamental a investigação e desenvolvimento de novas medidas de tratamento e erradicação dos agentes responsáveis pela infeção crónica.

Embora a maioria dos ensaios clínicos dos moduladores não tenham incluído a análise de resultados microbiológicos, é importante analisar os potenciais efeitos destes novos fármacos no controlo da infeção pulmonar. No entanto, a maioria dos dados publicados até ao momento são relativos ao ivacaftor, existindo pouca informação relativamente ao efeito das associações dupla e tripla na infeção crónica.⁴

Existem evidências que sugerem que os moduladores apresentam atividade antimicrobiana direta contra *S. aureus* e *Streptococcus pneumoniae*.⁴⁶ Como estruturalmente o

ivacaftor assemelha-se às quinolonas, pensa-se que tenha atividade antibacteriana contra certos patógenos por meio da interrupção da replicação do DNA bacteriano.⁴⁷

Reznikov *et al* analisaram, *in vitro*, o efeito do ivacaftor nos agentes mais frequentemente envolvidos na infeção crónica. Apesar de se ter observado uma redução da bioluminescência e das unidades formadoras de colónias (UFC) de *S. aureus* e *P. aeruginosa*, de forma semelhante ao que ocorre com a vancomicina e a ciprofloxacina, respetivamente, não se verificou eficácia na inibição do crescimento de outras espécies gram-positivas e não foi possível estabelecer concentrações inibitórias mínimas para nenhum gram-negativo testado.⁴⁶

De acordo com estudos *in vitro*, uma concentração superior a 1 µg/mL é necessária para a atividade antimicrobiana do ivacaftor. Porém, quando avaliadas *in vivo*, as concentrações na expetoração rondavam os 0,10 ± 0,03 µg/mL, não sendo provavelmente suficientes para exercer a atividade antimicrobiana direta.⁴

Apesar de ter sido demonstrado que o ivacaftor não atravessa as membranas altamente hidrofóbicas das bactérias Gram negativas, a associação de antibióticos aos moduladores demonstrou, *in vitro*, ter um efeito sinérgico na morte da *P. aeruginosa*. Verificou-se uma redução na contagem bacteriana em 100 UFC/mL num estudo em que estes foram associados à polimixina B.⁴ Houve, ainda, alguns efeitos positivos na associação de moduladores com ceftriaxone, linezolid, ciprofloxacina e vancomicina, no *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *S. pneumoniae*. Este resultado contribui para a hipótese colocada por alguns autores de que os antibióticos possibilitam a permeabilização da membrana bacteriana e, consequentemente, a entrada dos moduladores, permitindo que estes exerçam algum efeito antimicrobiano direto.⁴

Um estudo observacional retrospectivo avaliou 12 indivíduos com mutação *G551D* e infeções crónicas das vias aéreas antes e depois do tratamento com ivacaftor, tendo demonstrado uma redução da concentração bacteriana de, principalmente, *P. aeruginosa* na expetoração, 48 horas após o tratamento. No entanto, nenhum doente foi consistentemente negativo, tendo sido detetado um aumento gradual da densidade bacteriana após um ano.^{47,48}

Do mesmo modo, Durfey *et al* avaliaram a associação do ivacaftor com um tratamento antibiótico em indivíduos com a mutação *R117H*. Os doentes infetados por *P. aeruginosa* foram tratados durante duas semanas com dois antibióticos endovenosos (meropenem, tobramicina, colistina ou ceftazidima), seguidas de ciprofloxacina oral e colistina inalada durante três meses. Os doentes infetados por *S. aureus* receberam 3,5 meses de flucloxacilina. Foi observada uma diminuição em 10 vezes na densidade bacteriana de *P. aeruginosa* e *S. aureus* em três semanas. Contudo,

apenas 1/5 dos infetados por *P. aeruginosa* e 1/7 dos infetados por *S. aureus* se tornaram persistentemente negativos.⁴⁹

O estudo GOAL (*G551D Observational Study*) analisou 153 doentes com seis ou mais anos e pelo menos uma cópia da mutação *G551D*, durante seis meses, tendo relatado uma diminuição de 21,5% dos doentes infetados por *P. aeruginosa*, após um ano de tratamento com ivacaftor. Apesar da diversidade bacteriana da expetoração não ter mudado significativamente, a abundância relativa combinada de agentes bacterianos comuns na FQ teve uma diminuição de 13,9%.⁵⁰

Um estudo baseado na análise de dados dos registos dos EUA (805 doentes tratados com ivacaftor), de 2011 a 2016, e de registos do Reino Unido (293 doentes), de 2012 a 2016, relatou uma tendência favorável na prevalência de *P. aeruginosa*, passando de 56,5% para 45,1% e de 63,2% para 38,9%, respetivamente.⁵¹

De igual forma, na análise de dados dos registos dos EUA e do Reino Unido em 2014, que incluiu 1256 e 411 doentes tratados com ivacaftor, respetivamente, os doentes apresentaram menor prevalência de microrganismos como *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e *Aspergillus spp.*²

Uma outra análise dos registos de FQ no Reino Unido entre 2011 e 2016 mostrou que os doentes tratados com ivacaftor apresentavam uma redução de 32% na prevalência de *P. aeruginosa*, precoce e sustentada, que parecia ser secundária ao aumento da *clearance* mucociliar. Paralelamente, relataram uma diminuição da prevalência de *S. aureus* e *Aspergillus spp.*, mas não do complexo *Burkholderia cepacia*.⁵²

Relativamente ao efeito ocorrido no microbioma das vias aéreas, foi demonstrado que o lumacaftor promove a produção de espécies reativas de oxigénio, que causam a morte direta das bactérias por indução do *stress* oxidativo.⁴

O efeito da associação lumacaftor/ivacaftor no microbioma foi avaliado num estudo longitudinal observacional que incluiu 20 doentes homocigóticos para F508del, relatando uma alteração moderada e temporária no microbioma pulmonar, caracterizada principalmente pela diminuição da prevalência de *P. aeruginosa* na expetoração.⁵³

Adicionalmente, um estudo de 48 semanas avaliou doentes de 69 centros nos EUA, Canadá e Europa, com idades entre os 18 e 30 anos, tendo demonstrado que o tratamento com tezacaftor/ivacaftor em crianças com FQ restaura a diversidade bacteriana para uma composição semelhante à dos controlos não-FQ da mesma idade,⁵⁴ com resultados semelhantes aos encontrados com o tratamento com ivacaftor em monoterapia.

Um estudo que analisou o microbioma da expetoração de 24 doentes, antes e, em média, 150 dias após o

tratamento com a associação tripla elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, relatou um aumento da diversidade, redução geral dos agentes isolados e alteração positiva no microbioma das vias aéreas.⁵⁵

Estes resultados positivos sugerem que os moduladores alteram as interações hospedeiro-patógeno, podendo ser benéficas para a composição do microbioma, ao reduzir a incidência de infeção aguda e, assim, diminuir a taxa de declínio pulmonar. No entanto, o pulmão de um doente com FQ abriga uma infinidade de micróbios, incluindo fungos e vírus e, por isso, pensa-se que o efeito dos moduladores não se limite às bactérias.⁴

Estudos que utilizaram registos de bancos de dados relataram um papel benéfico do ivacaftor na colonização por *Aspergillus*.^{2,52} Contudo, De Jong *et al* relataram que o tratamento com ivacaftor e com ivacaftor/lumacaftor não teve impacto direto na resposta antiviral ao rinovírus em células epiteliais das vias aéreas,⁵⁶⁻⁵⁸ sendo necessária uma maior investigação nesta área.

De acordo com os resultados aqui relatados podemos constatar que a literatura atual nem sempre é consensual, existindo estudos que mostram uma diminuição da positividade da cultura de *P. aeruginosa*, mas menos frequentemente de outros patógenos, como *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. maltophilia* ou *Aspergillus spp*.⁵⁹ No entanto, a maioria dos estudos existentes demonstrou uma diminuição do número de culturas positivas e os estudos de microbioma demonstraram que o perfil microbiano, após a terapêutica com ivacaftor, passa a ser mais semelhante ao dos indivíduos saudáveis, compatível com doença menos grave.

Os moduladores, através da correção do canal de Cl⁻, permitem a melhoria da *clearance* mucociliar, reduzindo o muco acumulado nas vias aéreas. Sendo este último o principal fator desencadeador de infeção crónica e inflamação na FQ, é expectável que o efeito da terapia moduladora possa reduzir a carga bacteriana de patógenos típicos da FQ, como a *P. aeruginosa*.⁶⁰ Foi também demonstrado que atuavam nas células inflamatórias, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-18.⁶¹

O aumento bacteriano após o tratamento prolongado com o ivacaftor observado em alguns estudos leva-nos a questionar se as bactérias terão estratégias semelhantes à resistência antimicrobiana (bombas de efluxo) para se protegerem dos moduladores.⁴ Visto que os moduladores melhoram a atividade dos canais iónicos, seria de esperar que influenciasses os canais iónicos bacterianos, aumentando a remoção de antimicrobianos e contribuindo para a infeção.^{4,62-64} No entanto, até o momento, as evidências sugerem que não há relação negativa entre moduladores e antibióticos, demonstrando não haver alteração na suscetibilidade da *P. aeruginosa* a antibióticos, quando em combinação com ivacaftor.⁴

Existem várias explicações para o facto de os resultados dos estudos que avaliaram o impacto dos moduladores na infeção pulmonar crónica não serem consensuais. Uma explicação é a *P. aeruginosa* poder limitar a eficiência dos moduladores através da produção de exoprodutos, diminuindo o efeito dos corretores tezacaftor e lumacaftor.^{65,66} Outras causas poderão ser as diferentes metodologias utilizadas nos estudos, diferenças no grau de gravidade e idade dos doentes, bem como a adesão à terapêutica crónica.^{8,38} De salientar também que a maioria dos estudos realizados até ao momento são observacionais, retrospectivos, baseados na análise de registos e também muitos correspondem a estudos *in vitro*, sendo importante realizar estudos prospetivos desenhados para a questão do papel dos moduladores na colonização/infeção bacteriana.

CONCLUSÃO

A infeção pulmonar crónica causada pela acumulação de agentes patogénicos e secreções espessas por disfunção da proteína CFTR é um dos principais contribuidores para a maior morbidade, mortalidade e baixa qualidade de vida verificada nos doentes com FQ.

Foram desenvolvidos estudos que levaram à aprovação de quatro combinações de fármacos moduladores da CFTR (ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor e elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor), que atuam diretamente no defeito funcional da proteína, melhorando a função ou aumentando a quantidade de proteína produzida e que atinge a membrana celular. No geral, demonstraram um efeito positivo na fisiopatologia da FQ, melhorando a função pulmonar, o IMC, a taxa de exacerbações, a concentração de Cl⁻ e a qualidade de vida.

Posteriormente, diferentes estudos avaliaram a eficácia destes moduladores, principalmente do ivacaftor, no controlo da infeção crónica, visto ser uma questão essencial na gestão do doente com FQ.

A maioria dos estudos descritos nesta revisão demonstrou uma diminuição da carga bacteriana patogénica, principalmente de *P. aeruginosa* (o agente microbiano mais preponderante na idade adulta e associado a pior prognóstico) e uma aproximação do microbioma ao dos indivíduos saudáveis, o que pode traduzir um impacto positivo dos moduladores na infeção e inflamação. Adicionalmente, também foi demonstrado um efeito benéfico do ivacaftor na colonização por *Aspergillus*.

Assim, apesar da evidência relatada até ao momento globalmente sugerir uma incapacidade de os moduladores erradicarem os patógenos, sobretudo em indivíduos com doença pulmonar estabelecida, os resultados são promissores, esperando-se que possa haver uma relação positiva entre o impacto no microbioma pulmonar e a evolução clínica.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

JR: Redação do manuscrito, revisão temática.
RB, GF, AA: Revisão crítica do manuscrito.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

- Meoli A, Fainardi V, Deolmi M, Chiopris G, Marinelli F, Caminiti C, et al. State of the art on approved cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators and triple-combination therapy. *Pharmaceuticals*. 2021;14:928.
- Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*. 2018;73:731-40.
- Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman JM, van der Ent CK. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2021;180:2731-9.
- Harvey C, Weldon S, Elborn S, Downey DG, Taggart C. The effect of CFTR modulators on airway infection in cystic fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23:3513.
- Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front Pharmacol*. 2019;10:1662.
- Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021;397:2195-211.
- Haq I, Almulhem M, Soars S, Poulton D, Brodrie M. Precision medicine based on CFTR genotype for people with cystic fibrosis. *Pharmgenomics Pers Med*. 2022;15:91-104.
- King JA, Nichols AL, Bentley S, Carr SB, Davies JC. An update on CFTR modulators as new therapies for cystic fibrosis. *Paediatr Drugs*. 2022;24:321-33.
- Brochiero E, Dagenais A, Privé A, Berthiaume Y, Grygorczyk R. Evidence of a functional CFTR Cl(-) channel in adult alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287:L382-92.
- Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, Casserly B, et al. Longitudinal trends in real-world outcomes after initiation of ivacaftor. A cohort study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:209-16.
- Leigh MW, Kylander JE, Yankaskas JR, Boucher RC. Cell proliferation in bronchial epithelium and submucosal glands of cystic fibrosis patients. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;12:605-12.
- Ballard ST, Trout L, Beböck Z, Sorscher EJ, Crews A. CFTR involvement in chloride, bicarbonate, and liquid secretion by airway submucosal glands. *Am J Physiol*. 1999;277:L694-9.
- McShane D, Davies JC, Wodehouse T, Bush A, Geddes D, Alton EW. Normal nasal mucociliary clearance in CF children: evidence against a CFTR-related defect. *Eur Respir J*. 2004;24:95-100.
- Muhlebach MS, Stewart PW, Leigh MW, Noah TL. Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:186-91.
- Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1075-82.
- Wagener JS, Kahn TZ, Copenhaver SC, Accurso FJ. Early inflammation and the development of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1997;16:267-8.
- Dean TP, Dai Y, Shute JK, Church MK, Warner JO. Interleukin-8 concentrations are elevated in bronchoalveolar lavage, sputum, and sera of children with cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1993;34:159-61.
- Tabary O, Zahm JM, Hinnrasky J, Couetil JP, Cornillet P, Guenounou M, et al. Selective up-regulation of chemokine IL-8 expression in cystic fibrosis bronchial gland cells in vivo and in vitro. *Am J Pathol*. 1998;153:921-30.
- Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, Panuska JR, Hilliard JB, Berger M. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;13:257-61.
- Wooldridge JL, Deutsch GH, Sontag MK, Osberg I, Chase DR, Silkoff PE, et al. NO pathway in CF and non-CF children. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:338-50.
- Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:448-54.
- Birrer P, McElvaney NG, Rudeberg A, Sommer CW, Liechti-Gallati S, Kraemer R, et al. Protease-antiprotease imbalance in the lungs of children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:207-13.
- DiMango E, Zar HJ, Bryan R, Prince A. Diverse *Pseudomonas aeruginosa* gene products stimulate respiratory epithelial cells to produce interleukin-8. *J Clin Invest*. 1995;96:2204-10.
- Roum JH, Buhl R, McElvaney NG, Borok Z, Crystal RG. Systemic deficiency of glutathione in cystic fibrosis. *J Appl Physiol*. 1993;75:2419-24.
- Koller DY, Urbanek R, Götz M. Increased degranulation of eosinophil and neutrophil granulocytes in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:629-33.
- Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8:65-124.
- Harrison F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiology*. 2007;153:917-23.
- de Campo R, Morosini MI, de la Pedrosa EG, Fenoll A, Muñoz-Almagro C, Máiz L, et al. Population structure, antimicrobial resistance, and mutation frequencies of *Streptococcus pneumoniae* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2207-14.
- Román F, Cantón R, Pérez-Vázquez M, Baquero F, Campos J. Dynamics of long-term colonization of respiratory tract by *Haemophilus influenzae* in cystic fibrosis patients shows a marked increase in hypermutable strains. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1450-9.
- Silva Filho LV, Ferreira F de A, Reis FJ, Britto MC, Levy CE, Clark O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol*. 2013;39:495-512.
- Smith EE, Buckley DG, Wu Z, Saenphimmachak C, Hoffman LR, D'Argenio DA, et al. Genetic adaptation by *Pseudomonas aeruginosa* to the airways of cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:8487-92.
- Govan JR, Brown AR, Jones AM. Evolving epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and the *Burkholderia cepacia* complex in

- cystic fibrosis lung infection. *Future Microbiol.* 2007;2:153-64.
33. Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40:727-36.
 34. Oliver A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:89-104.
 35. Bardin E, Pastor A, Semeraro M, Golec A, Hayes K, Chevalier B, et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *Eur J Med Chem.* 2021;213:113195.
 36. Tewkesbury DH, Robey RC, Barry PJ. Progress in precision medicine in cystic fibrosis: a focus on CFTR modulator therapy. *Breathe.* 2021;17:210112.
 37. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2017;377:2024-35.
 38. 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;381:1809-19.
 39. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365:1663-72.
 40. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* 2012;142:718-24.
 41. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373:220-31.
 42. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017;377:2013-23.
 43. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18:708-13.
 44. Heijerman HG, 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. *Lancet.* 2019;394:1940-8.
 45. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis heterozygous for f508del and a minimal function mutation: a phase 3b, randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206:1361-9.
 46. Reznikov LR, Abou Alaiwa MH, Dohrn CL, Gansemer ND, Diekema DJ, Stoltz DA, et al. Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor. *J Cyst Fibros.* 2014;13:515-9.
 47. Heeb S, Fletcher MP, Chhabra SR, Diggle SP, Williams P, Cámara M. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35:247-74.
 48. Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, Jorth P, Wu X, Edwards RM, et al. Restoring cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function reduces airway bacteria and inflammation in people with cystic fibrosis and chronic lung infections. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1617-28.
 49. Durfey SL, Pipavath S, Li A, Vo AT, Ratjen A, Carter S, et al. Combining ivacaftor and intensive antibiotics achieves limited clearance of cystic fibrosis infections. *mBio.* 2021;12:e0314821.
 50. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:175-84.
 51. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros.* 2020;19:68-79.
 52. Frost FJ, Nazareth DS, Charman SC, Winstanley C, Walshaw MJ. Ivacaftor is associated with reduced lung infection by key cystic fibrosis pathogens. a cohort study using national registry data. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16:1375-82.
 53. Neerincx AH, Whiteson K, Phan JL, Brinkman P, Abdel-Aziz MI, Weersink EJ, et al. Lumacaftor/ivacaftor changes the lung microbiome and metabolome in cystic fibrosis patients. *ERJ Open Res.* 2021;7:731-2020.
 54. Elborn JS, Ahuja S, Springman E, Mershon J, Grosswald R, Rowe SM. EMPIRE-CF: a phase II randomized placebo-controlled trial of once-daily, oral acebilustat in adult patients with cystic fibrosis - study design and patient demographics. *Contemp Clin Trials.* 2018;72:86-94.
 55. Sosinski LM, H CM, Neugebauer KA, Ghunaim LJ, Guziar DV, Castillo-Bahena A, et al. A restructuring of microbiome niche space is associated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy in the cystic fibrosis lung. *J Cyst Fibros.* 2022;21:996-1005.
 56. Loughlin DW, Coughlan S, De Gascun CF, McNally P, Cox DW. The role of rhinovirus infections in young children with cystic fibrosis. *J Clin Virol.* 2020;129:104478.
 57. van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TF, Fleer A, Kimpen JL, Wilbrink B, et al. Prevalence and impact of respiratory viral infections in young children with cystic fibrosis: prospective cohort study. *Pediatrics.* 2008;122:1171-6.
 58. De Jong E, Garratt LW, Looi K, Lee AH, Ling KM, Smith ML, et al. Ivacaftor or lumacaftor/ivacaftor treatment does not alter the core of airway epithelial gene response to rhinovirus. *J Cyst Fibros.* 2021;20:97-105.
 59. Mayer-Hamblett N, Ramsey BW, Kulasekara HD, Wolter DJ, Houston LS, Pope CE, et al. *Pseudomonas aeruginosa* phenotypes associated with eradication failure in children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis.* 2014;59:624-31.
 60. Yi B, Dalpke AH, Boutin S. Changes in the cystic fibrosis airway microbiome in response to cfr modulator therapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:548613.
 61. Jarosz-Griffiths HH, Scambler T, Wong CH, Lara-Reyna S, Holbrook J, Martinon F, et al. Different CFTR modulator combinations downregulate inflammation differently in cystic fibrosis. *Elife.* 2020;9:e54556.
 62. Soto SM. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. *Virulence.* 2013;4:223-9.
 63. Cho DY, Lim DJ, Mackey C, Skinner D, Zhang S, McCormick J, et al. Ivacaftor, a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator, enhances ciprofloxacin activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33:129-36.
 64. Schneider EK, Reyes-Ortega F, Wilson JW, Kotsimbos T, Keating D, Li J, et al. Development of HPLC and LC-MS/MS methods for the analysis of ivacaftor, its major metabolites and lumacaftor in plasma and sputum of cystic fibrosis patients treated with ORKAMBI or KALYDECO. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2016;1038:57-62.
 65. Maillé É, Ruffin M, Adam D, Messaoud H, Lafayette SL, McKay G, et al. Quorum sensing down-regulation counteracts the negative impact of *Pseudomonas aeruginosa* on CFTR channel expression, function and rescue in human airway epithelial cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:470.
 66. Laselva O, Stone TA, Bear CE, Deber CM. Anti-Infectives restore ORKAMBI® rescue of f508del-CFTR function in human bronchial epithelial cells infected with clinical strains of *P. aeruginosa*. *Biomolecules.* 2020;10:334.
 67. European Medicines Agency. Kalydeco. [consultado 2023 ago 06]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>.
 68. Cystic Fibrosis Foundation. CFTR modulator therapies. [consultado 2023 ago 06]. Disponível em: <https://www.cff.org/managing-cf/cftr-modulator-therapies>.