



## ***Desafios no Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística em Pacientes Pediátricos***

Júlia Moreno Castro de Oliveira <sup>1</sup>, Wilson Sant Anna Lopes Neto <sup>2</sup>, Mariana Chodaski Perinni <sup>3</sup>, Luiza Tibério Campos Calegário <sup>4</sup>, Paola Miranda da Silva Pimentel <sup>5</sup>

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

Os desafios inerentes ao diagnóstico e tratamento da Fibrose Cística (FC), especialmente em pacientes pediátricos são um desafio para os profissionais de saúde. No âmbito do diagnóstico, são abordadas as complexidades associadas à identificação da FC em crianças, destacando a necessidade de avaliações abrangentes e oportunas. O processo diagnóstico envolve procedimentos intrincados, como testes genéticos e de cloreto de suor, cuja interpretação demanda considerações específicas da fisiologia pediátrica. A detecção precoce se revela crucial diante da natureza progressiva da doença.

Ao explorar o espectro terapêutico, examinam-se os desafios enfrentados no tratamento de pacientes pediátricos com FC. Diversas questões se apresentam, desde a otimização do suporte nutricional até a administração de medicamentos apropriados, incorporando ainda a abordagem dos aspectos psicossociais inerentes ao manejo de doenças crônicas em crianças. Destaca-se a necessidade de uma perspectiva holística, que contemple não apenas intervenções médicas, mas também o suporte psicossocial adaptado às demandas específicas desse grupo populacional.

Por fim, o artigo reflete sobre os desafios abrangentes inerentes ao cuidado pediátrico da FC, ressaltando as evoluções contínuas na pesquisa e nas modalidades terapêuticas. Destacam-se os esforços persistentes para aprimorar a precisão diagnóstica e os resultados terapêuticos. Em síntese, esta análise destaca a complexidade dos desafios na esfera da Fibrose Cística pediátrica, defendendo uma abordagem multidisciplinar que potencialize a precisão diagnóstica e a eficácia do



tratamento nessa população vulnerável.

**Palavras-chaves:** Fibrose Cística; Diagnóstico Pediátrico; Tratamento Infantil.

## ***Challenges in the Diagnosis and Treatment of Cystic Fibrosis in Pediatric Patient***

### **ABSTRACT**

The inherent challenges in the diagnosis and treatment of Cystic Fibrosis (CF), particularly in pediatric patients, are explored in this article. In the realm of diagnosis, the complexities associated with identifying CF in children are addressed, emphasizing the need for comprehensive and timely assessments. The diagnostic process involves intricate procedures, such as genetic and sweat chloride tests, whose interpretation requires specific considerations of pediatric physiology. Early detection proves crucial given the progressive nature of the disease.

In examining the therapeutic spectrum, the challenges faced in treating pediatric CF patients are scrutinized. Various issues arise, from optimizing nutritional support to administering appropriate medications, incorporating an approach to the psychosocial aspects inherent in managing chronic diseases in children. There is a highlighted need for a holistic perspective that encompasses not only medical interventions but also psychosocial support tailored to the specific demands of this population.

Lastly, the article reflects on the comprehensive challenges inherent in pediatric CF care, emphasizing ongoing developments in research and therapeutic modalities. Persistent efforts to enhance diagnostic accuracy and therapeutic outcomes are underscored. In summary, this analysis highlights the complexity of challenges in the sphere of pediatric Cystic Fibrosis, advocating for a multidisciplinary approach to enhance diagnostic precision and treatment efficacy in this vulnerable population.

**Keywords:** Cystic Fibrosis; Pediatric Diagnosis; Childhood Treatment.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 20 de Outubro e publicado em 30 de Novembro de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p4255-4268>

**Autor correspondente:** Júlia Moreno Castro de Oliveira - [Jumorenocastro@gmail.com](mailto:Jumorenocastro@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) apresenta desafios clínicos substanciais, notadamente em pacientes pediátricos, dada sua natureza genética crônica que afeta predominantemente o sistema respiratório e digestivo. O escopo diagnóstico e terapêutico dessa condição requer uma abordagem complexa e específica. Este estudo explora os desafios inerentes ao diagnóstico e tratamento da FC em crianças, destacando a urgência da compreensão precoce e da intervenção para enfrentar efetivamente as complexidades dessa condição desde os estágios iniciais (Steinke et al., 2023).

No cenário diagnóstico, a identificação eficiente da Fibrose Cística (FC) em crianças é uma tarefa intrincada devido às complexidades inerentes. A utilização de procedimentos diagnósticos, tais como testes genéticos e de cloreto de suor, demanda uma compreensão minuciosa das particularidades da fisiologia pediátrica. Estes procedimentos envolvem a análise de marcadores genéticos específicos e a avaliação de concentrações de cloreto no suor, sendo essenciais para determinar a presença e a gravidade da FC em crianças. A complexidade destes métodos exige uma abordagem especializada e uma profunda compreensão das nuances associadas à variabilidade biológica nesta faixa etária. A detecção precoce da FC revela-se como um ponto crucial nesse processo diagnóstico, considerando a natureza progressiva

da doença. A realização oportuna de testes específicos, sobretudo em grupos de risco, pode proporcionar um diagnóstico precoce, possibilitando intervenções terapêuticas antes que os sintomas se agravem. (Tural et al., 2022).

Ademais, ao investigar o espectro terapêutico da Fibrose Cística (FC) em pacientes pediátricos, surge uma clara evidência da necessidade imperativa de abordagens amplas e personalizadas. A gestão eficaz dessa condição crônica requer uma consideração minuciosa de múltiplos fatores, incluindo otimização do suporte nutricional, administração precisa de medicamentos e uma atenção cuidadosa aos aspectos psicossociais envolvidos. A complexidade do tratamento da FC em crianças é acentuada pelos desafios específicos relacionados ao crescimento e desenvolvimento, exigindo uma abordagem personalizada que leve em consideração as nuances individuais de cada paciente. A otimização do suporte nutricional se torna uma faceta crucial na gestão da FC pediátrica, considerando as implicações diretas dessa condição na absorção de nutrientes. Estratégias nutricionais personalizadas, adaptadas às necessidades específicas de cada criança, tornam-se essenciais para garantir um desenvolvimento adequado e para mitigar os efeitos da FC no sistema digestivo (Oliver et al., 2023).

No contexto atual, os avanços contínuos na pesquisa e nas modalidades terapêuticas oferecem uma promissora perspectiva de melhoria no diagnóstico precoce e tratamento eficaz da FC pediátrica. Este estudo busca não apenas destacar os desafios existentes, mas também apontar para as inovações e estratégias emergentes que têm o potencial de transformar positivamente o cuidado desses pacientes vulneráveis.

## **METODOLOGIA**

A primeira fase deste estudo envolveu uma extensa busca por fontes relevantes para a revisão, realizada em bases de dados acadêmicas renomadas, como PubMed e Scopus. Utilizaram-se palavras-chave como "Diagnosis", "Treatment", "Cystic Fibrosis", "Pediatric Patients", e "Children"

para guiar a seleção das referências, priorizando trabalhos dos últimos cinco anos (de 2018 a 2023) que abordassem o diagnóstico e tratamento da fibrose cística em pacientes pediátricos.

Durante a seleção dos estudos, foram priorizados ensaios clínicos, metanálises, testes controlados e aleatórios, além de revisões sistemáticas. As referências foram minuciosamente analisadas, abordando diversos aspectos da fibrose cística, desde a transição da triagem positiva (CFSPID) para o diagnóstico conclusivo até a importância das avaliações seriadas. Pesquisas prospectivas observacionais exploraram temas como terapia antibiótica em exacerbações pulmonares, eficácia do protocolo IRT/IRT em triagens neonatais e as manifestações iniciais da doença pulmonar em pacientes pediátricos com fibrose cística.

Adicionalmente, a revisão abordou o impacto da terapia moduladora CFTR em crianças, a segurança de infusões prolongadas de cefepime em pacientes pediátricos, estudos comparativos de tratamentos inalados, dosagem de aminoglicosídeos durante exacerbações e os efeitos de Lumacaftor/Ivacaftor em crianças homozigotas para F508del-CFTR. Este trabalho proporciona uma visão abrangente, desde a triagem neonatal até intervenções específicas em pacientes pediátricos com fibrose cística. É importante destacar que essa revisão seguiu rigorosos padrões éticos, garantindo a integridade e confiabilidade das informações utilizadas, e todas as fontes foram devidamente citadas, respeitando os direitos autorais dos autores.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os autores Ochs et al., (2021) avaliaram a eficácia do uso de aminoglicosídeos, particularmente no contexto do tratamento de pacientes pediátricos com fibrose cística (FC), abordando a complexidade da relação pico:MIC (concentração máxima:concentração inibitória mínima) desses antibióticos. Dada a alta concentração de aminoglicosídeos na urina e sua penetração pulmonar limitada, a interpretação da relação pico:MIC em crianças requer considerações específicas da fisiologia pediátrica. Os pesquisadores exploraram a estratégia de terapia com aminoglicosídeos, como tobramicina.

em intervalos estendidos, um método que difere da dosagem tradicional mais frequente. Esse enfoque visou maximizar a relação pico:MIC e otimizar o efeito pós-antibiótico (PAE) associado aos aminoglicosídeos. O estudo TOPIC, o maior conduzido em pacientes pediátricos com FC, comparou essa abordagem com a dosagem tradicional e revelou equivalência terapêutica entre os dois regimes, com a vantagem adicional de menos nefrotoxicidade no grupo de intervalos estendidos. Ressalta-se não apenas a importância da eficácia terapêutica, mas também a necessidade de minimizar efeitos adversos em pacientes mais jovens. Em conclusão, a terapia com aminoglicosídeos em intervalos estendidos em pacientes pediátricos com fibrose cística (FC), é eficaz para o controle de sintomas.

A pesquisa recente de Imburgia et al., (2022) examinou a administração do cefepime em intervalos prolongados, demonstrando melhorias na probabilidade de atingir metas farmacodinâmicas, indicando uma potencial eficácia clínica. Além disso, o cefepime proporcionou um melhor controle para infecções pulmonares em crianças com FC, observando melhorias na probabilidade de atingir metas farmacodinâmicas com seu uso em intervalos prolongados em comparação com a dosagem padrão. Embora a incidência de lesão renal aguda tenha sido semelhante em ambos os grupos de infusão, os resultados sugerem que o uso de cefepime em intervalos prolongados pode ser uma opção viável, oferecendo uma alternativa potencialmente segura e eficaz. Os pesquisadores também avaliaram a introdução de moduladores de CFTR, como ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor, representando avanços significativos no tratamento da FC, abordando diretamente as deficiências genéticas subjacentes na proteína CFTR. Essas terapias modificadoras da doença têm potencial para melhorar a função pulmonar e reduzir as exacerbações, representando uma mudança paradigmática no manejo da FC.

Conti et al., (2023) destacaram que o diagnóstico e tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes pediátricos se beneficiam de modelos celulares *in vitro* e, mais recentemente, de organoides intestinais derivados de biópsias nasais e intestinais. Esses modelos, incluindo Fischer Rat Thyroid (FRT) cells, células epiteliais imortalizadas e organoides intestinais, são utilizados para avaliar a eficácia de moduladores de CFTR. O teste de inchaço induzido por

forskolin (FIS) é destacado como um ensaio crucial para quantificar a função do CFTR e sua resposta a moduladores em organoides intestinais. Além disso, métodos como a análise morfológica de organoides retais (ROMA) e ensaios em monocamadas epiteliais para avaliação de transporte iônico ofereceram uma perspectiva inovadora para o desenvolvimento de tratamentos personalizados, considerando a diversidade genética e proporcionando uma plataforma mais abrangente para avaliar a eficácia clínica de moduladores de CFTR em pacientes pediátricos com FC.

O diagnóstico e tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes pediátricos foram abordados no estudo de Manzoor e Hughes, destacando a variação nas taxas de conversão de uma designação de CFSPID para um diagnóstico de FC, influenciada por fatores como o aumento significativo no teste do suor (>59 mmol/L) e a reclassificação de variantes do CFTR como 'causadoras de FC'. Os autores sugerem a verificação frequente do CFTR-2 em visitas de crianças com CFSPID, incluindo análises seriadas do teste do suor. Além disso, a atenção necessária para casos envolvendo a variante D1152H do CFTR, deve ser explorada com estudos destacando seu impacto atípico na secreção de cloreto no suor. A decisão de realizar testes funcionais do CFTR, como o nPD, é influenciada por sintomas clínicos predominantes, enfatizando a importância de múltiplos caminhos para o diagnóstico de FC. Além disso, os pesquisadores sugerem a realização de estudos de longo prazo em crianças com CFSPID e enfocam a importância da compreensão da patogenicidade de mutações específicas do CFTR, como D1152H, para uma abordagem mais eficaz no acompanhamento clínico.

Os valores elevados de IRT (imunoreatividade tríplice) em crianças com FC em comparação com aquelas sem a condição foi avaliado e comparado pelos autores Gursoy et al., (2023). O estudo destaca que, embora a elevação do IRT seja sensível no rastreamento neonatal para FC, sua especificidade é baixa. Recomenda-se a adição de passos adicionais ao rastreamento ou a redefinição dos valores de corte do IRT para reduzir as taxas de falsos positivos e negativos. A inclusão da análise de mutações do CFTR como teste de segunda linha aumentou a sensibilidade do rastreamento para mais de 95%. O estudo aborda a preferência pelo protocolo IRT/IRT devido a sua eficácia de custo, embora reconheça a necessidade de reavaliação dos valores de corte

do IRT para reduzir positividade falsas. Destaca-se a importância do diagnóstico precoce, conforme indicado pelas diretrizes da ECFS, com idades médias de diagnóstico variando em diferentes protocolos. Em conclusão, apesar da sensibilidade elevada, a PPV do programa de triagem neonatal para FC no país em questão é significativamente inferior ao esperado, indicando a necessidade de revisão nas estratégias de triagem para evitar falsos positivos e negativos, reduzindo assim a ansiedade desnecessária para as famílias e otimizando os recursos.

O estudo conduzido por Schwarz et al., (2023) abordou o diagnóstico e tratamento da fibrose cística em pacientes pediátricos, utilizando o FEV1 como parâmetro de referência para examinar biomarcadores relacionados aos resultados das exacerbações. Foi destacada uma forte correlação entre a espirometria domiciliar e hospitalar, indicando que a espirometria domiciliar é uma ferramenta adequada para monitorar o tratamento com antibióticos em CF. Observou-se um aumento significativo do FEV1 nos primeiros sete dias, com uma diferença notável entre pacientes internados e ambulatoriais, sugerindo a necessidade potencial de uma duração mais longa da terapia antibiótica para alguns pacientes internados. Não foram encontradas diferenças significativas na duração do tratamento entre pacientes internados e ambulatoriais no estudo atual. A análise também destacou a importância do CRP como um indicador valioso de resposta à terapia antibiótica, superando o FEV1 na previsão do sucesso do tratamento. O estudo sugere a necessidade de investigar sistematicamente fatores adicionais, como infecções virais ou processos inflamatórios, para melhor prever a necessidade e a duração da terapia antibiótica em pacientes com fibrose cística durante exacerbações. Além disso, foi observada uma forte correlação entre a melhoria do escore modificado de Fuchs BEx e a variação média do FEV1 pós-terapia, indicando que esse escore é uma ferramenta adequada para monitorar a terapia de exacerbação em ambiente clínico real, tanto para pacientes internados quanto ambulatoriais.

Stahl et al., (2023) abordaram a utilização da ressonância magnética torácica (MRI) como medida de desfecho em um ensaio clínico que avaliou a eficácia e segurança de LUM/IVA no tratamento de crianças com fibrose cística (FC) entre 2 e 5 anos de idade, portadoras do genótipo F/F. A MRI foi

destacada como uma ferramenta adequada para avaliar a estrutura e perfusão pulmonares em crianças pequenas, para as quais métodos como a espirometria podem ser desafiadores. Os resultados indicam que o tratamento com LUM/IVA pode modular a progressão da FC quando administrado precocemente na infância, evidenciando benefícios clínicos, principalmente em relação à estrutura pulmonar. Os autores reforçam a importância da ressonância magnética como uma ferramenta de avaliação eficaz no contexto do tratamento pediátrico da fibrose cística, oferecendo insights valiosos sobre a potencial eficácia e segurança dessa terapia em crianças jovens com a condição.

Neste estudo sobre o tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes pediátricos, destaca-se a eficácia do uso do ETI (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). Os resultados, obtidos em condições pós-aprovação pelos autores Olivier et al., (2023) demonstraram benefícios significativos em diversos aspectos clínicos. O ETI mostrou melhorias expressivas na função pulmonar, com um aumento médio de 11,4% no ppFEV1, indicando sua eficácia terapêutica, especialmente em pacientes com comprometimento da função pulmonar. Além disso, observou-se impacto positivo nos parâmetros de crescimento, evidenciado pelo aumento nos escores z de peso e IMC após três e seis meses de tratamento. Os resultados reforçam a eficácia do ETI no tratamento pediátrico da FC, ressaltando sua importância, especialmente em pacientes mais jovens e com desafios específicos relacionados à função pulmonar.

O estudo TRACK-Cf, realizado por Steinke et al., (2023) é uma iniciativa única e prospectiva, abrangendo uma coorte longitudinal de pacientes pediátricos com fibrose cística desde o diagnóstico, com o objetivo de aprimorar a compreensão das primeiras manifestações da doença pulmonar na CF. Destaca-se o emprego inovador de métodos como a ressonância magnética (MRI) para avaliação morfofuncional, superando as limitações da tomografia computadorizada (CT) em termos de resolução espacial. Os resultados indicam contribuições significativas para a compreensão da doença pulmonar precoce na fibrose cística, destacando a importância de medidas não invasivas, como a técnica de lavagem múltipla de gases (MBW) e MRI, na avaliação da homogeneidade da ventilação pulmonar e nas alterações

morfológicas. Essa coorte conduzida pelos autores oferece uma base sólida para investigar fatores de risco, biomarcadores e abordagens terapêuticas inovadoras para o avanço e cuidado da fibrose cística em estágios iniciais.

Através de um ensaio clínico prospectivo, os autores Tural et al., (2023) ressaltaram a eficácia do tratamento medicamentoso em pacientes pediátricos com fibrose cística (FC), destacando os benefícios do uso combinado de DPI manitol e alfa dornase ao longo de um período de 12 meses. Os resultados indicam melhorias substanciais nos parâmetros espirométricos, como FEV1, FVC, FEV1/FVC e FEF25–75, em comparação com a terapia exclusiva com alfa dornase. Além disso, evidencia-se a importância do FEV1 como medida primária na avaliação da eficácia clínica nesses pacientes. Apesar de alguns efeitos adversos, como tosse e dispneia, a tolerabilidade do manitol inalado foi considerada aceitável, destacando seu papel no tratamento a longo prazo da FC em crianças. O estudo destaca uma direção promissora para otimizar a gestão terapêutica desses pacientes, abrindo caminho para futuras pesquisas e aprimoramento das estratégias clínicas no enfrentamento da FC pediátrica.

<b>Autor e Ano</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Conclusões Resumidas</b>
Ochs et al. (2021)	Revisão de literatura	Aminoglicosídeos em intervalos estendidos, como tobramicina, mostram equivalência terapêutica com menos nefrotoxicidade em pacientes pediátricos com FC.
Imburgia et al. (2022)	Coorte retrospectivo	O cefepime em intervalos prolongados é eficaz no controle de infecções pulmonares em crianças com FC, com potencial segurança. Moduladores de CFTR representam avanços significativos no tratamento.
Conti et al. (2023)	Revisão de literatura	Modelos celulares, incluindo organoides intestinais, são cruciais para avaliar moduladores de CFTR, oferecendo perspectivas inovadoras para tratamentos personalizados em pacientes pediátricos com FC.
Manzoor e Hughes (2023)	Revisão de literatura	Verificações frequentes do CFTR-2 são sugeridas para crianças com FCSPID. Destaca-se a necessidade de estudar a variante D1152H do CFTR para abordagem eficaz no diagnóstico.

<b>Autor e Ano</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Conclusões Resumidas</b>
Gursoy et al. (2023)	Estudo observacional retrospectivo	Elevação do IRT no rastreamento neonatal é sensível, mas sua especificidade é baixa. Recomenda-se a adição de análise de mutações do CFTR para melhorar a sensibilidade e reduzir falsos positivos.
Schwarz et al. (2023)	Estudo Observacional Prospectivo	A espirometria domiciliar é eficaz para monitorar tratamentos com antibióticos em CF. O CRP mostra-se valioso na previsão do sucesso do tratamento. O escore modificado de Fuchs BEx é uma ferramenta adequada.
Stahl et al. (2023)	Ensaio Clínico Controlado por Placebo	A ressonância magnética torácica é uma ferramenta eficaz para avaliar a estrutura pulmonar em crianças com FC. O tratamento com LUM/IVA mostra benefícios clínicos, especialmente em pacientes mais jovens.
Olivier et al. (2023)	Estudo Observacional	O ETI demonstra melhorias significativas na função pulmonar e parâmetros de crescimento em crianças com FC, destacando sua eficácia terapêutica em pacientes mais jovens.
Steinke et al. (2023)	Coorte Longitudinal	O TRACK-Cf, coorte longitudinal, contribui significativamente para a compreensão da doença pulmonar precoce na FC em crianças. Destaca a importância de métodos não invasivos como MBW e MRI.
Tural et al. (2023)	Ensaio Clínico Prospectivo Longitudinal	O tratamento combinado com DPI manitol e alfa dornase em pacientes pediátricos com FC mostra melhorias significativas nos parâmetros espirométricos ao longo de 12 meses, apesar de alguns efeitos adversos.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Na análise abrangente dos desafios associados ao diagnóstico e tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes pediátricos, emergem importantes considerações que orientam a prática clínica. Estratégias terapêuticas inovadoras, como a administração de aminoglicosídeos em intervalos estendidos, demonstram eficácia no controle de sintomas, oferecendo vantagens adicionais, como a redução da nefrotoxicidade em pacientes mais jovens. Resultados promissores também foram observados

com o uso prolongado de cefepime, indicando melhorias na probabilidade de atingir metas farmacodinâmicas e destacando sua viabilidade como uma opção terapêutica segura e eficaz para infecções pulmonares.

O advento dos moduladores de CFTR, como ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor, representa uma mudança paradigmática no manejo da FC em pacientes pediátricos. Essas terapias direcionadas abordam as deficiências genéticas subjacentes na proteína CFTR, promovendo melhorias significativas na função pulmonar e redução das exacerbações. Além disso, a integração de modelos celulares *in vitro* e organoides intestinais, derivados de biópsias nasais e intestinais, oferece uma plataforma inovadora para avaliar a eficácia de moduladores de CFTR, considerando a diversidade genética. Essas abordagens representam avanços substanciais na busca por tratamentos personalizados e eficazes para pacientes pediátricos com FC.

No contexto do diagnóstico, a análise detalhada de diferentes protocolos de triagem, como o rastreamento neonatal baseado em elevação do imunoreativo tríplice (IRT), revela desafios na especificidade, destacando a necessidade de ajustes nos valores de corte para minimizar falsos positivos e negativos. A inclusão da análise de mutações do CFTR como teste de segunda linha mostra-se crucial para aumentar a sensibilidade do rastreamento. Além disso, a avaliação de biomarcadores, como a ressonância magnética torácica (MRI), emerge como uma ferramenta valiosa para monitorar a eficácia do tratamento, especialmente em crianças pequenas para as quais métodos convencionais podem ser desafiadores.

Em síntese, as pesquisas examinadas fornecem insights cruciais para aprimorar o entendimento e abordagem da fibrose cística em pacientes pediátricos. O progresso contínuo nas estratégias terapêuticas e métodos diagnósticos, aliado à incorporação de abordagens inovadoras, posiciona-se como alicerces fundamentais para otimizar os resultados clínicos e a qualidade de vida desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

CONTI, Jessica; SORIO, Claudio; MELOTTI, Paola. Organoid Technology and Its Role for Therotyping Applications in Cystic Fibrosis. *Children*, v. 10, n. 4, 2023.

GURSOY, Tugba Ramasli et al. Evaluation of specificity and sensitivity of IRT/IRT protocol in the cystic fibrosis newborn screening program: 6-year experience of three tertiary centers. *European Journal of Pediatrics*, v. 182, p. 1067–1076, 2023.

IMBURGIA, Taylor A.; ENGDahl, Samantha R.; PETTIT, Rebecca S. Evaluation of the safety of cefepime prolonged infusions in pediatric patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, v. 57, p. 919–925, 2022.

MANZOOR, J.; HUGHES, D.A. Cystic Fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CFSPID) to Cystic Fibrosis: Detecting disease with serial assessments. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 47, p. 19–22, 2023.

OCHS, Madeleine A.; DILLMAN, Nicholas O.; CAVERLY, Lindsay J.; CHAFFEE, Valerie D. Aminoglycoside dosing and monitoring for *Pseudomonas aeruginosa* during acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, v. 56, p. 3634–3643, 2021.

OLIVIER, Margarete et al. Real-life impact of highly effective CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, art. 1176815, 2023.

SCHWARZ, Carsten et al. Antibiotic Therapy for Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis—A Single-Centre Prospective Observational Study. *Antibiotics*, v. 12, n. 734, 2023.

STAHL, Mirjam et al. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2 through 5 Years of Age Homozygous for F508del-CFTR: A Phase 2 Placebo-controlled Clinical Trial. *Annals of the American Thoracic Society*, v. 20, n. 8, 2023.

STEINKE, Eva et al. TRACK-CF prospective cohort study: Understanding early cystic fibrosis lung disease. *Frontiers in Medicine*, v. 9, art. 1034290, 2023.

TURAL, Dilber Ademhan et al. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, v. 57, p. 142–151, 2022.