


CLUBE DE REVISTA PEDIATRIC PULMONOLOGY MAIO 2026

Luíla Oliveira Vasconcelos - R4 de Pneumologia Pediátrica HIJPII



REVIEW **OPEN ACCESS**

Reliability of Home Sleep Apnea Test as a Diagnostic Modality in Children With Obstructive Sleep Apnea- a Systematic Review

Adnan Zafar¹  | Umme Roman² | Abdul Haseeb² | Taslim Akhtar³

¹Pediatric Pulmonology Department, John Hopkins Aramco Healthcare, Dhahran, Saudi Arabia | ²Karachi Medical and Dental College, Karachi, Pakistan | ³Pediatric Department, John Hopkins Aramco Healthcare, Dhahran, Saudi Arabia

Apneia Obstrutiva do Sono Pediátrica

O Que É AOS?

Episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipoxemia intermitente, hipercapnia e fragmentação do sono.

Prevalência

Estimada entre **1% e 5%** na população pediátrica, com pico entre **2 e 8 anos**. Maiores taxas em crianças com hipertrofia adenotonsilar, obesidade ou anomalias craniofaciais.

Consequências

Se não tratada -> associada a sequelas neurocognitivas, comportamentais, cardiovasculares e metabólicas que podem persistir na vida adulta.

O diagnóstico precoce é fundamental. A incidência de distúrbios respiratórios do sono pediátricos aumentou na última década devido a fatores como obesidade infantil, síndrome metabólica e acesso a melhores métodos diagnósticos.

O Diagnóstico

Polissonografia (PSG) —

Padrão-Ouro

- Avalia arquitetura do sono e eventos respiratórios
- Requer equipamento especializado e pessoal treinado
- Custosa e com acesso limitado em muitos cenários
- Ambiente estranho pode provocar ansiedade e comprometer a validade do teste em crianças

Teste de Apneia do Sono em Casa

- Registra parâmetros cardiorrespiratórios no ambiente familiar
- Redução de custos e tempo de espera
- Melhor tolerado por crianças e famílias
- Limitação: ausência de EEG impossibilita medição precisa do tempo total de sono

Segundo a AASM (Kirk et al., 2017), ainda há evidências insuficientes para recomendar o



teste da apneia do sono em casa como modalidade diagnóstica independente em crianças.

Metodologia da Revisão Sistemática



**Registro
PROSPERO**

**Busca em
bases**

**Seleção
PRISMA**

**Análise
JBI/Cochran
e**

Critérios de Inclusão

Estudos em inglês com crianças submetidas a teste em cada, com ou sem polissono comparativa.

Critérios de Exclusão

Estudos em adultos, sem transcrição em inglês, sem especificação do dispositivo no teste em casa (sensores, canais) e crianças com necessidade de oxigênio durante o sono.



9 estudos foram incluídos, totalizando **742 crianças** com sinais e sintomas de distúrbios respiratórios do sono. Foram conduzidos em 8 países: 2 dos EUA, 2 do Chile, 1 da Espanha, 1 da Dinamarca, 1 da Suíça, 1 da Turquia e 1 de Israel.

Resultados Comparativos: Teste em casa vs Polissono

Índice de Apneia-Hipopneia (IAH)

No maior estudo comparativo (Green et al.), o IAH médio foi **2,5 ± 3** para Tese em casa e **2,7 ± 2,9** para PSG ($p > 0,05$), indicando rendimento diagnóstico quase idêntico.

Ikizoglu et al. relataram forte associação entre IAH por PSG e por HPG ($r = 0,642$ e $r = 0,629$). Com corte de IAH $\geq 3/h$, o HSAT apresentou **sensibilidade de 100%** e **especificidade de 85%**.

Saturação de Oxigênio

As medições de SpO₂ mostraram estreita concordância entre os métodos:

- SpO₂ basal: 96,9% (Casa) vs. 96,7% (PSG)
- Nadir: 90,1% vs. 90,5%
- Tempo com SpO₂ < 90%: 4%

Alonso-Alvarez et al. demonstraram alta correlação interclasse (> 80%) entre poligrafia respiratória domiciliar e PSG, com índice de validade (AUC) de 76% a 88% conforme os critérios de corte utilizados.

Índices de AHI por Grupo e Desempenho Diagnóstico

Crianças Saudáveis com Doenças Respiratórias do sono

IAH médio: **0,8 a 10,3** eventos/hora. SpO₂ basal de 95%- 97%, com nadirs de 80%- 90%.

Crianças com Síndrome de Down

IAH médio: **0,6 a 13** eventos/hora. Nadirs mais baixos (~83%) e dessaturação cumulativa prolongada (20%- 25% do TST com SpO₂ < 90%).

Desempenho em Doença Moderada-Severa

Revana et al.: confiabilidade melhorou em OSA moderada a severa (AUC 0,88 - 0,91; sensibilidade 71% - 96%; especificidade 75% - 91%).

O Teste em casa subestimou sistematicamente o IAH em comparação à PSG, especialmente em casos leves. Em crianças com Síndrome de Down, Cielo et al. relataram oIAH mediano de **8,5** (Casa) vs. **13,1** (PSG), com $r = 0,73$ ($p < 0,0001$). A confiabilidade do Teste em casa aumenta com a gravidade da doença.

Pontos Fortes e Limitações

✓ Pontos Fortes do Teste em Casa

- Alta viabilidade técnica (83%- 94% de gravações interpretáveis)
- Maior conforto e menor ansiedade para crianças e pais – 84% preferiram o método domiciliar
- Redução de custos, carga de recursos e tempo de espera
- Correlação moderada a forte com PSG ($r = 0,6 - 0,75$) para índices obstrutivos
- Precisão diagnóstica adequada em doença moderada a

⚠ Limitações Identificadas

- Ausência de EEG impossibilita medição precisa do tempo total de sono
- Subestimação do IAH em casos leves de AOS
- Dispositivos sem capnografia – crucial para diagnosticar hipoventilação pediátrica
- Heterogeneidade entre dispositivos, canais e critérios diagnósticos
- Crianças mais jovens sub-representadas em vários estudos
- Viés de espectro e verificação em estudos de população pré-selecionada de alto risco

Conclusões e Perspectivas Futuras

→ **Tese em Casa como Alternativa**

Confiável

Alternativa confiável à PSG quando utiliza múltiplos canais, incluindo EEG e capnografia, especialmente em casos de doença moderada a grave

→ **Não Substitui a PSG Integralmente**

Embora não possa substituir a PSG como método diagnóstico independente – especialmente em AOS leve ou grupos clinicamente complexos – o Teste em Casa é um adjunto acessível no caminho diagnóstico.

→ **Limitações em Casos Leves**

Em crianças com AOS leve, o acompanhamento com Teste em Casa repetido ou PSG permanece essencial para monitorar eficácia do tratamento e evitar atrasos terapêuticos.

→ **Pesquisa Futura Necessária**

São necessários estudos com metodologias padronizadas, dispositivos aprimorados e coortes maiores e diversas. Um ensaio clínico randomizado comparando Teste e PSG em crianças foi recentemente publicado (Rosado et al., BMJ Open, 2025).

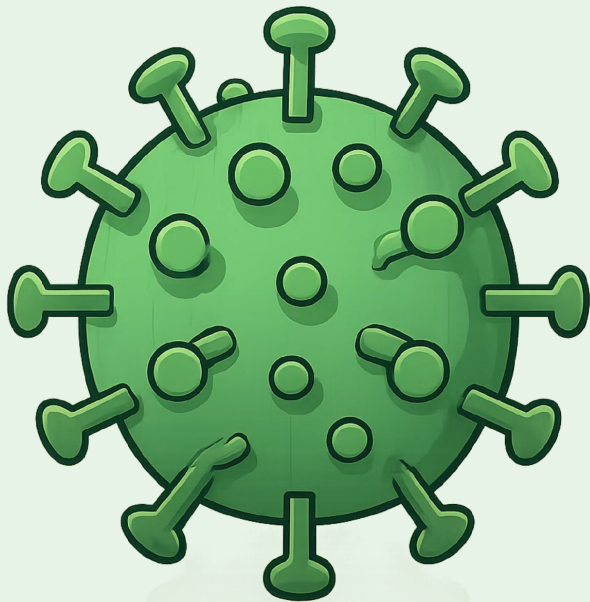
ORIGINAL ARTICLE

Real-World Effectiveness of Universal Nirsevimab on Bronchiolitis Incidence: A Regional Hub-Spoke Surveillance Analysis in Liguria, Italy

Marcello Mariani¹ | Giacomo Brisca² | Marina Francesca Strati^{2,3} | Silvia Buratti² | Marta Ferretti⁴ | Alberto Gaiero⁵ | Valeria Musso⁵ | Andrea Gazzolo⁶ | Francesca Ginocchio⁶ | Katuscia Zerbini⁷ | Diego Minghetti⁷ | Maria Franca Corona⁸ | Laura De Hoffer⁸ | Daniela Pirlo² | Emanuela Piccotti⁴ | Luca Antonio Ramenghi^{2,9} | Marisa Alberti¹⁰ | Raffaele Spiazzi¹⁰ | Elio Castagnola¹ | Andrea Moscatelli²

¹Pediatric Infectious Diseases Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy | ²Emergency Department, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit, Intermediate Care Unit, Genoa, Italy | ³Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics and Maternal and Child Health (DINO GMI), University of Genova, Genova, Italy | ⁴Emergency Department, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Emergency Room and Pediatric Emergency Medicine, Genoa, Italy | ⁵Pediatrics and Neonatology Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Savona, Italy | ⁶Pediatrics and Neonatology Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Lavagna, Italy | ⁷Pediatrics and Neonatology Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Imperia, Italy | ⁸Pediatrics and Neonatology Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, La Spezia, Italy | ⁹Department Mother and Child, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Neonatal Intensive Care Unit, Genoa, Italy | ¹⁰IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Health Management Unit, Genoa, Italy

O Problema Global da Bronquiolite



30M

Casos anuais

Infecções do trato respiratório inferior por VSR em crianças menores de 5 anos

3M

Hospitalização

Por ano em crianças menores de 5 anos em todo o mundo

200K

Óbitos anuais

Desproporcionalmente afetando países de baixa renda

17%

Admissões pediátricas

Em países de alta renda, em crianças menores de 2 anos

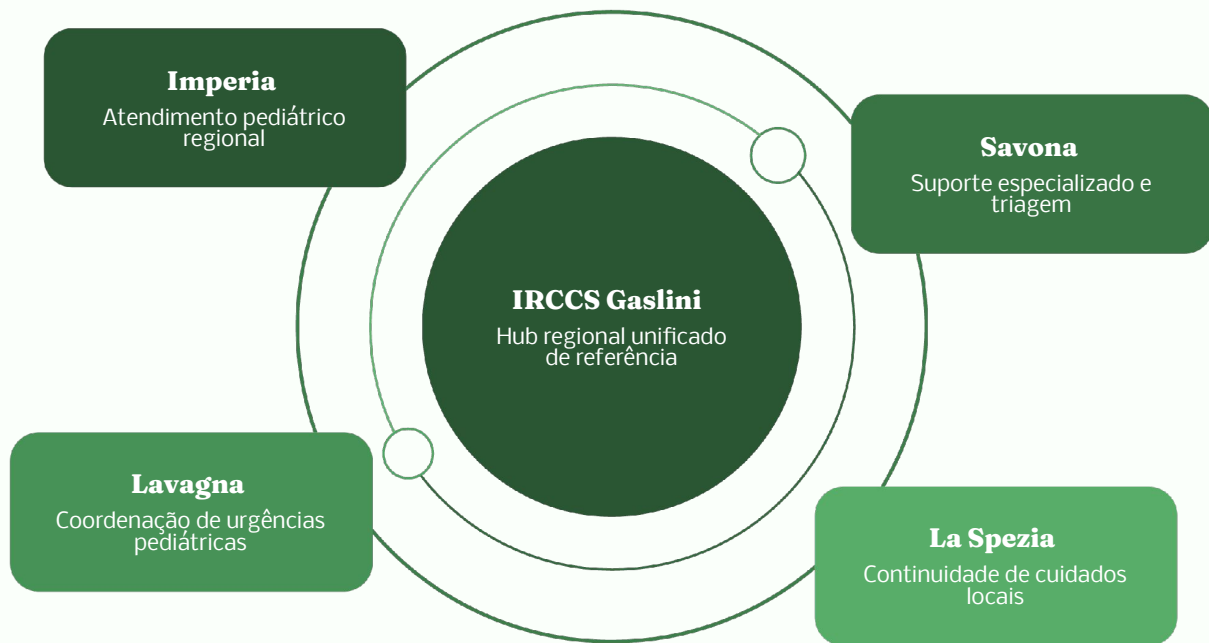
Nirsevimabe: Uma Nova Era na Prevenção

O que é o Nirsevimabe?

Anticorpo monoclonal de longa duração que tem como alvo a proteína F de pré-fusão do VSR, proporcionando proteção sazonal completa com uma única dose intramuscular.

Contexto Italiano

O Vale de Aosta foi pioneiro na profilaxia universal na temporada 2023 - 2024, demonstrando redução marcante nas hospitalizações sem casos entre imunizados. Em 2024 - 2025, o nirsevimabe foi incorporado ao calendário nacional, mas diferenças regionais no cronograma e cobertura persistiram em regiões como Lácio e Lombardia.



Desenho do Estudo

Estudo multicêntrico, retrospectivo e de base populacional, incluindo todos os pacientes menores de 2 anos hospitalizados com diagnóstico primário de bronquiolite aguda entre outubro de 2023 e março de 2025.

Programa de Imunização

5/12/2024, lactentes nascidos a partir de 1/11/2024, com fase de recuperação estendida a nascidos após 24 de julho de 2024.

A efetividade (VE) foi estimada por desenho teste-negativo (TND): $VE = (1 - OR) \times 100$.

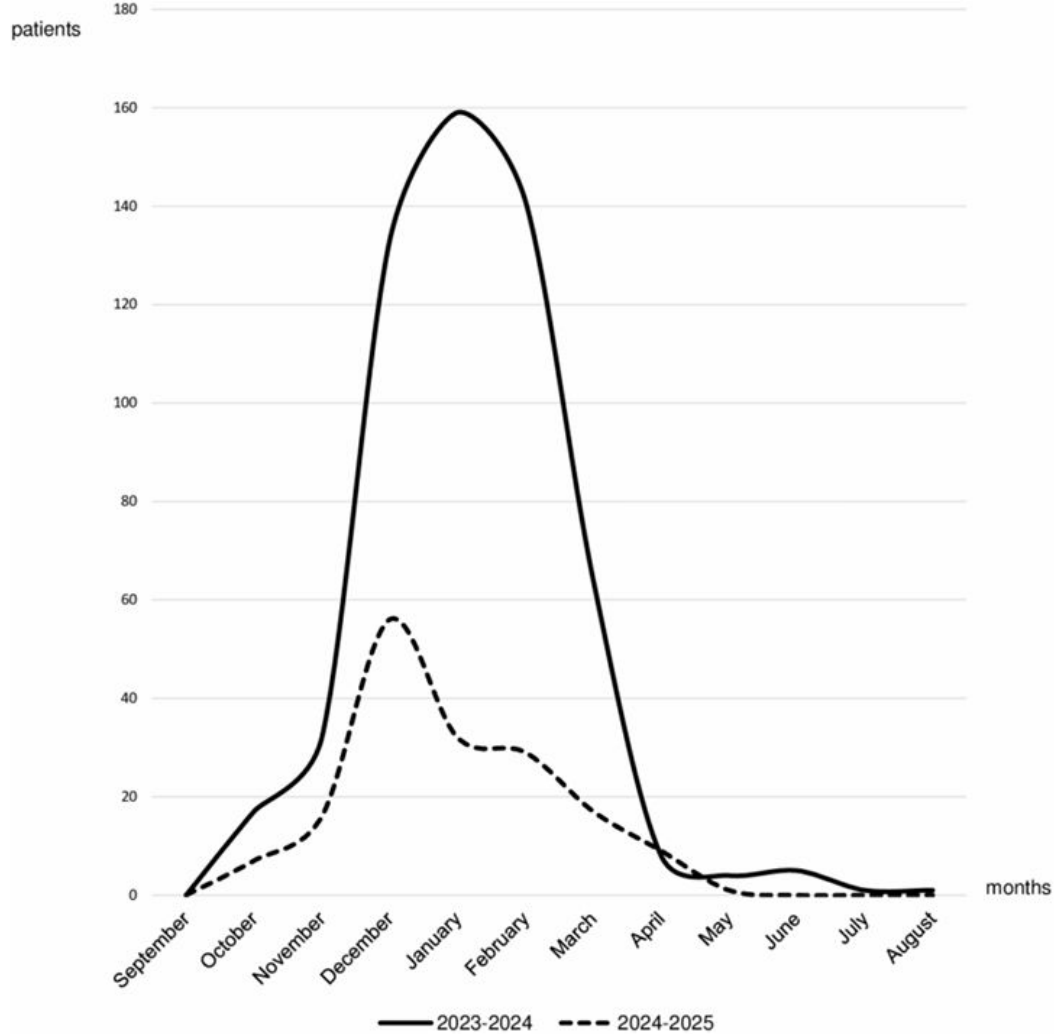


FIGURE 1 | Bronchiolitis hospitalization trend in Liguria Region over the seasons 2023–2024 and 2024–2025.

TABLE 1 | Summary of bronchiolitis hospitalization data. CI: confidence interval, IQR: interquartile range, PCR: polymerase chain reaction, POCT: point of care test, HFNC: high flow nasal cannula. * Incidence Rate Ratio: 0.4 (95% CI 0.4-0.5).

n (%)	2023-2024 n=552	2024-2025 n=308	p
Sex, female	225 (40.8)	148 (48.1)	0.039
Total admissions	13245	17726	
Bronchiolitis Incidence Rate *1000 admissions, (95% CI)	41.7 (38.3-45.3)	17.3 (15.5-19.4)	< 0.001*
Age, days, median (IQR)	93.5 (52-160)	152 (69-276)	< 0.001
Gestational age, median (IQR)	39 (38-40)	39 (38-40)	0.079
Pre-existing disease	77 (14)	48 (15.6)	0.535
Nirsevimab immunization	0	73 (23.7)	< 0.001
Management			0.062
Hub	307 (55.6)	163 (52.9)	
Spoke	235 (42.6)	131 (42.5)	
Transfer	10 (1.8)	14 (4.5)	
RSV positivity (either PCR or POCT)	374 (67.8)	219 (71.1)	0.309
Need for respiratory support (either)	316 (57.2)	169 (54.9)	0.500
Need for HFNC	166 (30.1)	90 (29.2)	0.793
Need for invasive ventilation	5 (0.9)	2 (0.7)	0.556
Respiratory support duration, days, median (IQR)	4 (2-6)	3 (2-6)	0.414
Length of stay, days, median (IQR)	4 (3-6)	4 (3-6)	0.686

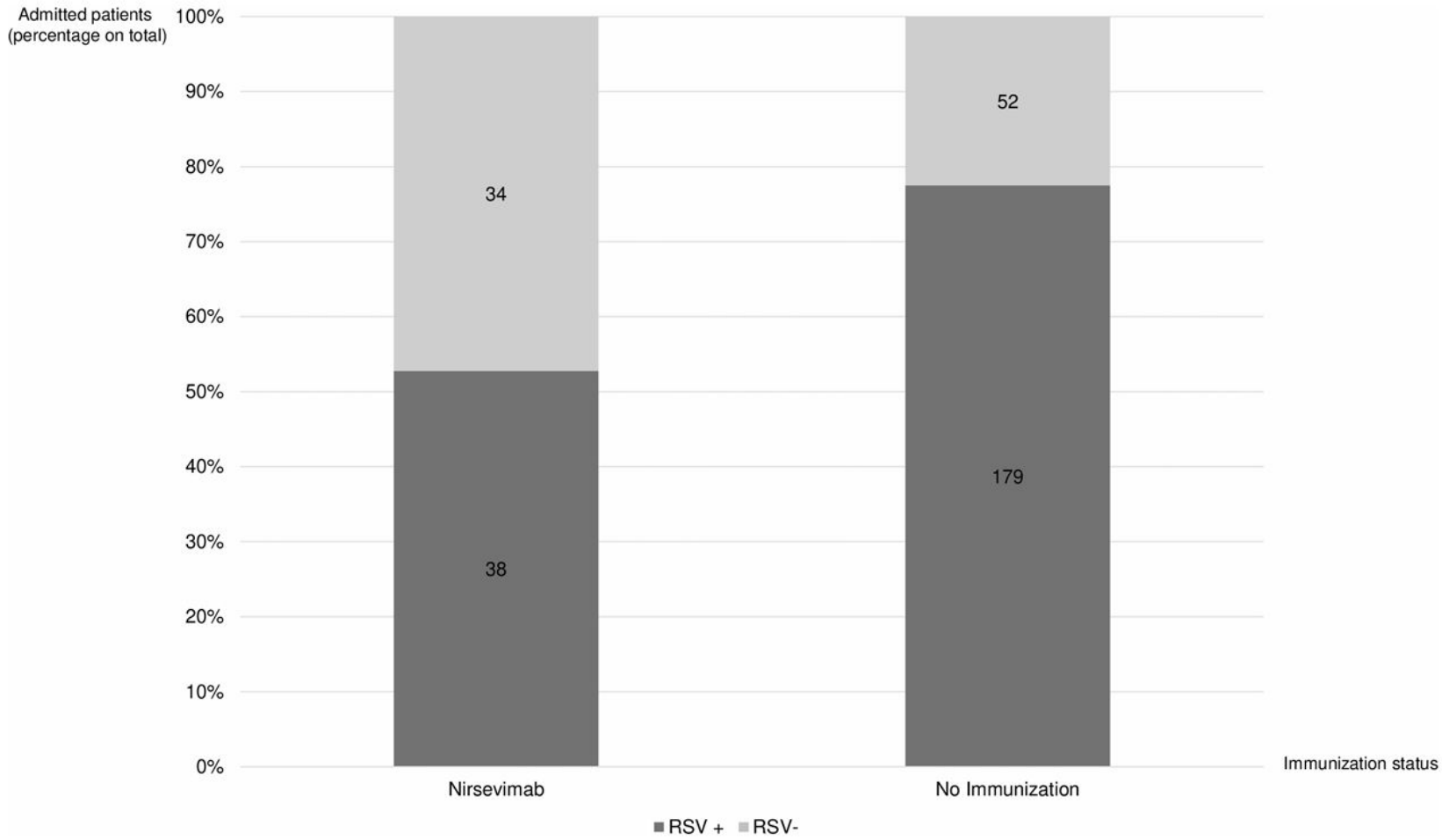


FIGURE 2 | Distribution of Nirsevimab immunized patients by RSV positivity.

Efetividade do Nirsevimabe

Efetividade Estimada (VE)

65,0% contra hospitalização por bronquiolite VSR-positiva

IC 95%: 39,2% - 79,8% | OR: 0,350 (IC 95%: 0,202 - 0,608) | $\chi^2 = 14,6$; $p < 0,001$

Nenhum lactente de alto risco – anteriormente elegível para palivizumabe – desenvolveu infecção grave por VSR exigindo admissão em UTI pediátrica.

Análise Clínica

Ocorrência

17% dos pacientes imunizados ainda foram infectados pelo VSR e necessitaram de hospitalização. Dois pacientes (2,7%) foram admitidos na UTI pediátrica, mas nenhum necessitou de ventilação invasiva.

Curso Clínico

Quando comparados a pacientes não imunizados hospitalizados com bronquiolite VSR-positiva, não houve diferenças significativas na necessidade de suporte respiratório, intensidade de cuidados ou duração da internação.

Explicações Possíveis

Variabilidade farmacocinética interindividual, diferenças na dinâmica de circulação do VSR, ou fatores imunológicos intrínsecos levando a status de "não respondedor" em um pequeno subgrupo de lactentes. A proteção pode declinar de ~79% (2 semanas) para ~55% (14 semanas) pós-administração.

Pontos-Chave

→ **Mudança no Perfil Etário**

A mediana de idade dos hospitalizados aumentou de 93,5 para 152 dias – resultado esperado da estratégia seletiva que protege recém-nascidos e lactentes jovens, deslocando a carga para crianças mais velhas não imunizadas.

→ **Importância do Cronograma**

O início tardio (dezembro, após o início da epidemia) provavelmente limitou a efetividade observada.

Conclusões



Redução de 60%

Nas hospitalizações por bronquiolite na Ligúria após a introdução do programa universal de nirsevimabe na temporada 2024 - 2025.



VE de 65%

Efetividade estimada contra hospitalização VSR-positiva, alinhada com dados internacionais de mundo real.



Zero Casos Graves

Nenhum lactente de alto risco (elegível para palivizumabe) desenvolveu infecção grave por VSR exigindo UTI.



Vigilância Contínua


Essencial para monitorar mudanças na etiologia viral, proteção de longo prazo e identificar determinantes de resposta reduzida.

O nirsevimabe representa uma estratégia de saúde pública eficaz e viável para reduzir substancialmente a carga das hospitalizações por VSR em lactentes



ORIGINAL ARTICLE **OPEN ACCESS**

Clinical Outcomes Associated With Long-Acting Beta Agonist Escalation in Preschool Children With Severe Asthma: A Retrospective Hospital Based Clinic Cohort Study

Adi Meridor Eizner^{1,2}  | Avigdor Mandelberg^{1,2} | Adi Ovadia^{2,3} | Keren Armoni Domany^{1,2}

¹Pediatric Pulmonology Unit, Wolfson Medical Center, Holon, Israel | ²Gray Faculty of Medical & Health Sciences, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel | ³Allergy and Immunology, Wolfson Medical Center, Holon, Israel

Contexto e Justificativa

O Problema

A asma em pré-escolares é grande causa de morbidade e hospitalizações. Estima-se que 5 - 10% das crianças com sibilos recorrentes têm asma grave, com exacerbações mais frequentes, sintomas persistentes e qualidade de vida significativamente reduzida. A prevalência de sibilos recorrentes ou asma diagnosticada nessa faixa etária varia de 10% a 30%.

O Desafio Terapêutico

Corticoides inalatórios (ICS) são a base do tratamento.

Doses altas de ICS têm efeitos adversos potenciais: leve redução na altura adulta final (~1 cm ou 0,7%) e algum grau de insuficiência adrenal, que pode ser subclínica ou raramente sintomática.

Alternativas terapêuticas para pré-escolares com asma de difícil controle são limitadas.

LABA como Terapia Adicional: O Que a Literatura Diz?

As diretrizes GINA sugerem a adição de beta-agonistas de longa ação (LABA) como terapia de passo quatro para pré-escolares com asma difícil de controlar. No entanto, a evidência nessa faixa etária permanece limitada e inconclusiva.

Estudo Retrospectivo (Grécia)

796 crianças <5 anos: redução em hospitalizações, sibilos noturnos e induzidos por exercício com ICS/salmeterol.

Ensaio Clínico Randomizado

300 crianças (8 - 48 meses): nenhum benefício adicional significativo ao adicionar salmeterol à fluticasona versus fluticasona isolada. A população incluía asma leve a moderada..

Revisão Sistemática Recente

6 estudos, 1.450 pré-escolares no total: heterogeneidade metodológica significativa. Evidência insuficiente para recomendar amplamente a adição de salmeterol ao ICS.

Metodologia do Estudo

Desenho do Estudo

Estudo observacional retrospectivo (2021-2024), realizado em Israel.

Desfechos dos 6 meses antes e após o início do LABA foram comparados usando equações de estimação generalizadas (GEE), ajustando para sazonalidade, idade, sexo e atopia.

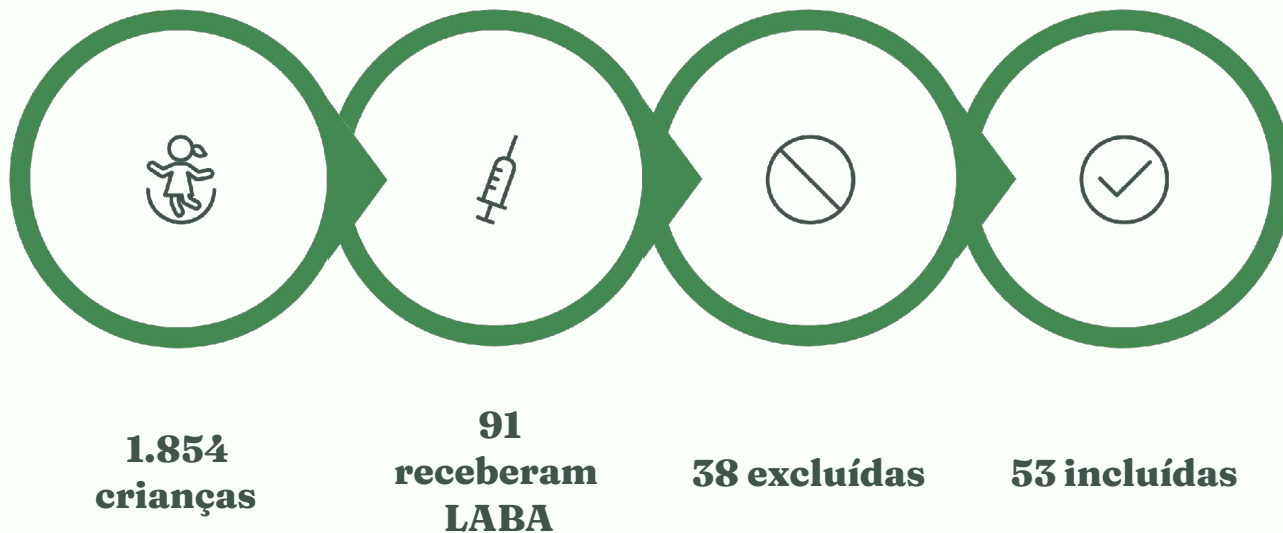
Critérios de Inclusão

- Crianças de 6 a 72 meses com asma grave e não controlada (\geq GINA nível 3)
- Sintomas diários persistentes, necessidade de corticosteroides sistêmicos e/ou hospitalização apesar de ICS em doses médias a altas

Exclusões

- Comorbidades maiores: displasia broncopulmonar grave, imunodeficiência, doença neuromuscular grave, cardiopatia complexa, trissomia 21, doença pulmonar congênita, bronquiolite obliterante

Seleção da Coorte



Das 1.854 crianças de 6 - 72 meses tratadas por asma no período, 91 (5%) receberam LABA como terapia adicional. Após exclusões a coorte final incluiu 53 crianças (2,86%). A comparação entre incluídos e excluídos não revelou diferenças significativas nos parâmetros demográficos e clínicos basais, sugerindo representatividade da população clínica.

TABLE 1 | Demographics and clinical data.

Category	
Age (months), mean \pm sd	38.8 \pm 17.6
Ethnicity, <i>N</i> (%)	
Jewish	47 (88.7%)
Arab	6 (11.3%)
Sex, <i>N</i> (%)	
Male	22 (41.5%)
Female	30 (58.5%)
Seasonal initiation of LABA, <i>N</i> (%)	
April-September	26 (49%)
October-March	27 (51%)
Bronchopulmonary dysplasia, mild, <i>N</i> (%)	3 (5.7%)
Smoke exposure, <i>N</i> (%)	16 (30.2%)
Atopy ^a , <i>N</i> (%)	26 (49.1%)
Familial atopy ^b , <i>N</i> (%)	42 (79.2%)
Eosinophilia > 400 AEC <i>N</i> (%)	32 (60.4%)

Abbreviations: AEC, absolute eosinophil count; LABA, long acting beta agonists.

^aAtopy was defined as at least one of the above-positive inhaled allergen prick test, food allergy or atopic dermatitis.

^bFamilial atopy was defined as first degree family member with asthma, atopic dermatitis or any known allergy.

Asthma Outcomes Before and After LABA Treatment

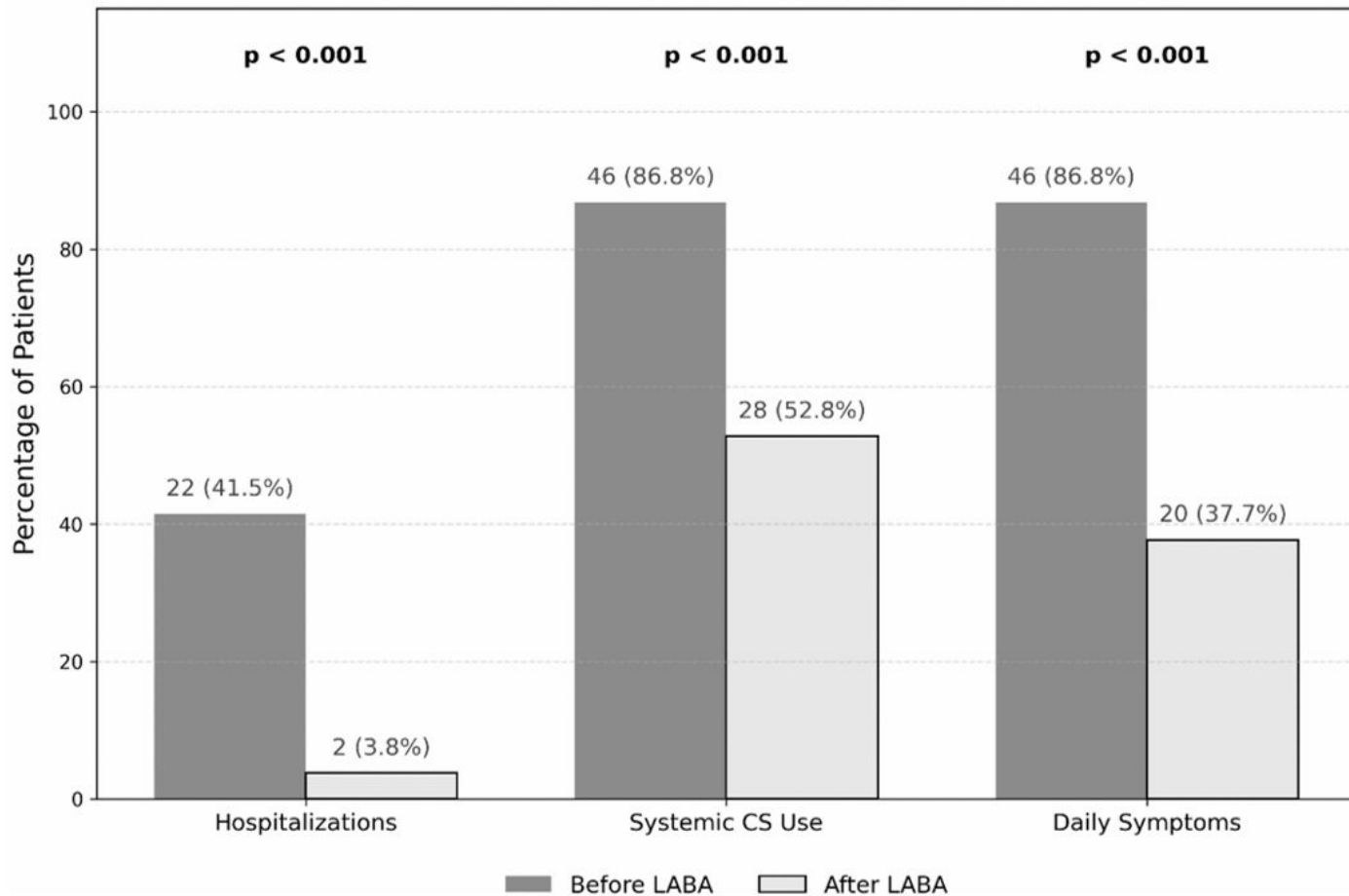


FIGURE 2 | Asthma Outcomes (hospitalization rate, systemic corticosteroids and daily symptoms) 6 months before and 6 months following initiation of LABA Treatment. CS, corticosteroids; LABA, long acting beta agonists.

Análises de Subgrupos e Modelo Ajustado (GEE)

TABLE 2 | Adjusted odds ratios for clinical outcomes pre- and post-LABA initiation using generalized estimating equation (GEE) modeling and E-values.

Clinical outcome	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval	p-value	E-value (CI bound)
Hospitalizations	0.039 ^a	0.008–0.190	< 0.001	10.3
Systemic corticosteroids	0.073 ^b	0.027–0.200	< 0.001	9.5
Daily symptoms	0.183	0.074–0.450	< 0.001	4.2

Note: Models were adjusted for age, gender, season, and atopy status. An aOR < 1.0 indicates a reduction in the odds of the outcome occurring post-treatment compared to baseline. The E-value represents the minimum risk-ratio association an unmeasured confounder would require with both exposure and outcome to fully nullify the observed association.

^aSignificant covariates included age (aOR: 1.04; 95% CI: 1.01–1.07; $p = 0.023$) and season (Autumn/Winter vs. Spring/Summer; aOR: 3.30; 95% CI: 1.04–10.43; $p = 0.042$).

^bOlder age was associated with an increase in the likelihood of steroid use (aOR = 1.028, 95% CI 1.002–1.005, $p = 0.034$).

Após ajuste para idade, sexo, sazonalidade e atopia, todas as associações permaneceram significativas ($p < 0,001$ para todos os desfechos primários).

Pontos Fortes e Limitações

Pontos Fortes

- Reflexo da prática clínica hospitalar real, com diagnóstico consistente e seguimento uniforme em centro especializado
- Comparação de períodos de 6 meses antes e após o LABA
- Início do LABA distribuído entre todas as estações, reduzindo viés sazonal
- Análise de seleção: sem diferenças significativas entre incluídos e excluídos

Limitações

- Natureza retrospectiva e observacional: limita inferência causal; achados são associações clínicas
- Ausência de grupo controle concomitante
- Amostra pequena (n=53)
- Heterogeneidade nas preparações de LABA: 72% salmeterol, 28% formoterol
- Potencial efeito "aderente saudável" pelas exclusões baseadas em adesão


❏ Nenhum evento adverso foi relatado espontaneamente, mas a ausência de vigilância sistemática impede conclusões sobre o perfil de segurança do LABA nessa faixa etária.

Conclusão

Em pré-escolares aderentes com asma verdadeiramente grave, o início do LABA foi associado a melhorias clinicamente significativas nos desfechos, incluindo reduções marcantes em hospitalizações, uso de corticosteroides sistêmicos e sintomas diários.

ORIGINAL ARTICLE **OPEN ACCESS**

Function and Structure Relationships With Inflammation Differ in Two Chronic Suppurative Lung Diseases

Teresa Fuchs^{1,2,3,4}  | Jacqueline Donovan^{1,2,3} | Andrew Ives^{1,2} | Samantha Irving^{1,2} | Gwyneth Davies⁵ | Claire Hogg^{1,2,3} | Eric Alton^{1,2} | Gemma Wilson^{1,2,3} | Andrew Bush^{1,2,3} | Jane C. Davies^{1,2,3}

¹National Heart & Lung Institute, Imperial College London, London, UK | ²Imperial Biomedical Research Centre, London, UK | ³Royal Brompton Hospital, Guy's & St Thomas' Trust, London, UK | ⁴Department of Child and Adolescent Health, Paediatrics III, Medical University of Innsbruck, Cystic Fibrosis Centre, Innsbruck, Austria | ⁵Population Policy and Practice, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK


FC e DCP: Mecanismos Diferentes, Consequências Similares

Fibrose Cística (FC)

Doença monogênica com perda de função do canal CFTR, causando desidratação da superfície das vias aéreas, muco espesso e comprometimento da depuração mucociliar (DMC). Inflamação precoce e infecções recorrentes resultam em dano pulmonar progressivo detectável por espirometria e TC.

Discinesia Ciliar Primária (DCP)

Condição autossômica recessiva com mutações em genes de proteínas ciliares, resultando em DMC comprometida. Diagnóstico frequentemente tardio, com início de sintomas respiratórios ao nascimento: tosse produtiva, rinite, sinusite e otite média recorrentes.

 Apesar de mecanismos distintos, ambas apresentam inflamação neutrofílica crônica – mas os desfechos clínicos diferem significativamente.

Desenho do Estudo e População

População

42 pacientes (21 FC, 21 DCP), pareados por idade e sexo, tratados no Royal Brompton Hospital, Londres. Idade mediana: 27 anos em ambos os grupos.

Critérios

Idade >10 anos, VEF₁ ≥40%, estabilidade clínica ≥1 semana. Excluídos: infecção crônica por *B. cepacia*, oxigenoterapia crônica, transplante e gravidez.

Acompanhamento

Análise longitudinal com espirometria 10 anos após baseline. Incluídos na análise final: 14 FC e 13 DCP.

Marcadores e Medidas Avaliadas

Marcadores Sistêmicos

(Soro)

- Contagem de leucócitos e neutrófilos
- Proteína C-reativa (PCR)
- Imunoglobulina G (IgG)
- Calprotectina sérica
- IL-6 e IL-8 séricos

Marcadores Locais

(Escarro)

- Contagem total de células
- IL-1 β , IL-6, IL-8
- Elastase neutrofílica (NE)
- Calprotectina no escarro

Medidas de Doença

Pulmonar

- **Espirometria:** VEF₁% e CVF% preditos
- **LCI:** Índice de Depuração Pulmonar (Multiple Breath Washout)
- **TC de tórax:** Escore total, bronquiectasia, espessura de parede, tampões e aprisionamento aéreo – avaliados por dois radiologistas independentes

TABLE 1 | Demographic data and differences of study groups at baseline 2009.

Variable	CF	PCD	p-Value
Number	21	21	
Age, (y) median (range)	27 (12–59)	27 (11–62)	ns ^a
Sex, <i>n</i>			ns ^a
Male (%)	11 (52.4)	11 (52.4)	
Female (%)	10 (47.6)	10 (47.6)	
FEV ₁ %, median (range)	59.3 (39.7–98.9)	67.1 (29.5–101.2)	ns ^b
LCI, median (range)	12.6 (10.4–19)	10.9 (7.6–18.7)	ns ^b
CT total score, median (range)	53.7 (24–70)	31.5 (8.8–63)	< 0.001 ^a
CT bronchiectasis score, median (range)	34.5 (17.5–41.5)	18 (0–37.5)	< 0.001 ^a
Chronic <i>P. aeruginosa</i> , <i>n</i> (%) [14]	10 (47.6)	7 (33.4)	0.031 ^c
Azithromycin therapy, <i>n</i> (%)	14 (66.7)	2 (9.5)	< 0.001 ^c
CF genetics			
F508del homozygote		9	
F508del heterozygote		11	
other		1	
PCD defects			
Outer dynein arm defect		13	
Combined outer and inner dynein arm defect		4	
Microtubular disorganization and inner dynein arm defect		2	
Microtubular transposition defect		2	

Note: Data is presented as median (range) or percentage. ns, not significant.

^aMann Whitney Test.

^bUnpaired *T*-Test.

^cChi-Square Test.

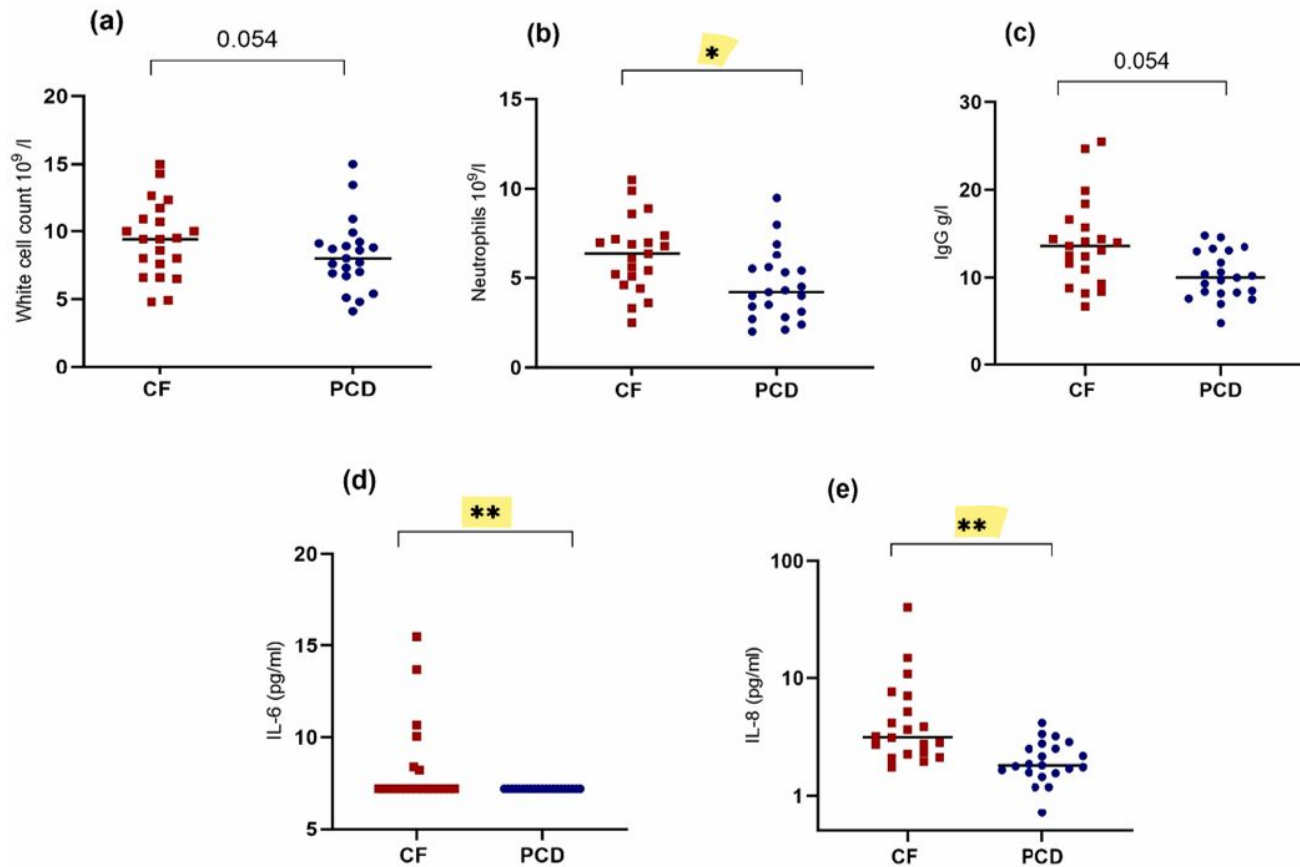


FIGURE 1 | Comparison of systemic inflammatory markers between CF and PCD. Serum WCC (a)¹, neutrophils (b)¹, and IgG (c)² show higher values in CF (red squares) compared to PCD (blue circles). IL-6 (d)¹ and IL-8 (e)¹ are significantly higher in CF. Line represents median and p -value represent results of ¹ Mann-Whitney U test or ² T -test. Results were corrected for multiple comparison using Bonferroni correction. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

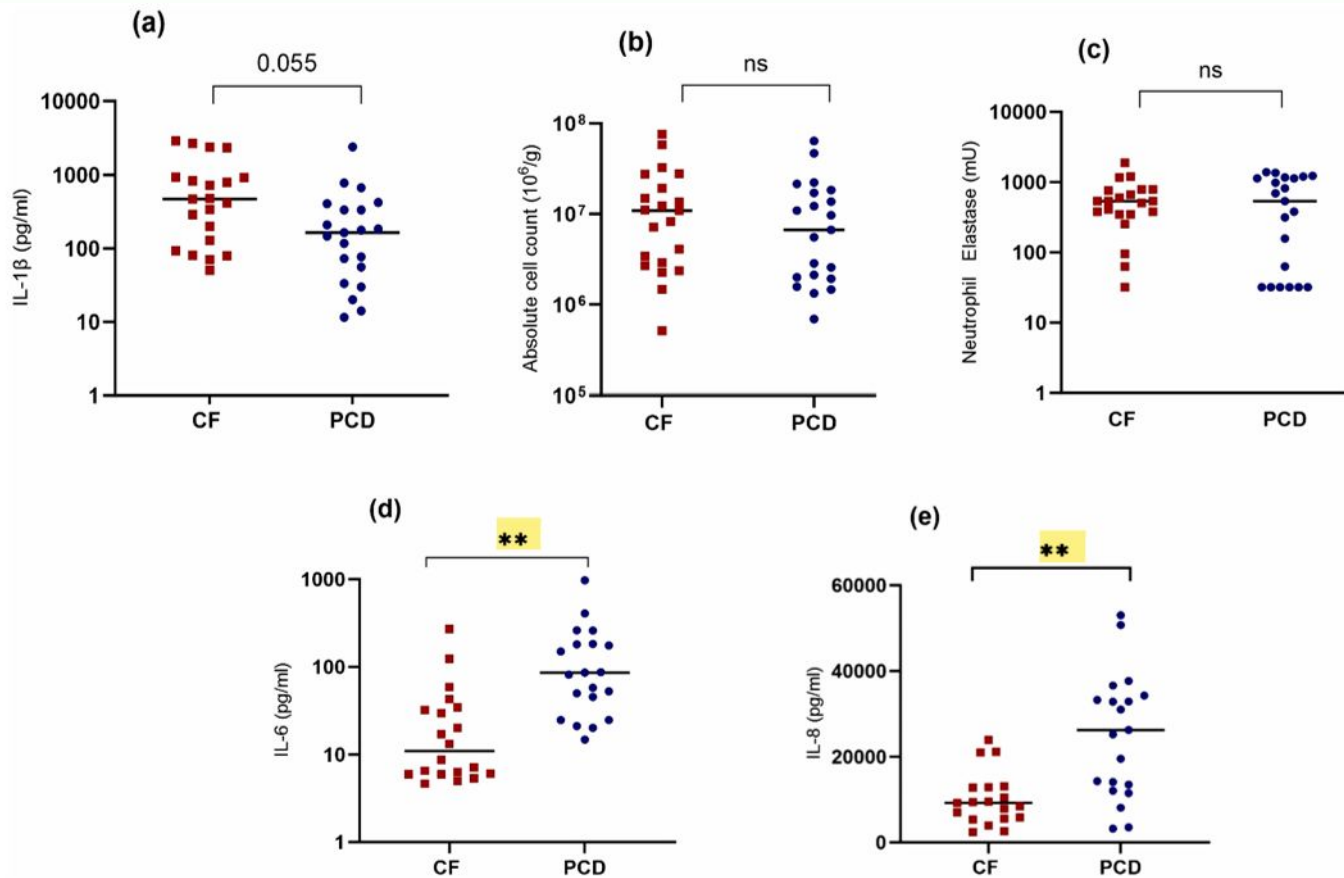


FIGURE 2 | Comparison of sputum inflammatory markers between CF and PCD. Sputum IL-1 β (a)¹, absolute cell count (b)¹, NE (c)², IL-6 (d)¹, and IL-8 (e)¹ in CF (red squares) and PCD (blue circles) patients show significantly higher values in PCD for IL-6 and IL-8. Line represents median and *p*-value represent results of¹ Mann-Whitney *U* test or² *T*-test. One high outlier for each IL-6 and IL-8 have been removed in PCD in the figure. Results were corrected for multiple comparison using Bonferroni correction. ***p* < 0.01. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Marcadores Inflamatórios e Doença Estrutural

FC - Marcadores Sistêmicos

IL-6 sérico correlacionou-se positivamente com espessura de parede ($r=0,74$, $p<0,001$) e gravidade de bronquiectasia ($r=0,47$, $p=0,036$). IgG correlacionou-se com escore total de TC ($r=0,44$) e gravidade de bronquiectasia ($r=0,54$, $p=0,011$).

DCP - Marcadores Sistêmicos

IgG correlacionou-se com total de TC ($r=0,48$, $p=0,047$) e espessura de parede ($r=0,44$, $p=0,042$). IL-6 sérico não foi mensurável (indetectável em todos os pacientes com DCP).

DCP - Marcadores no Escarro

NE no escarro correlacionou-se com quase todos os escores de TC: total ($r=0,80$, $p<0,001$), extensão de bronquiectasia ($r=0,81$, $p<0,001$) e gravidade ($r=0,79$, $p<0,001$). Aprisionamento aéreo correlacionou-se negativamente com IL-1 β e contagem celular total.

Acompanhamento Longitudinal: Função Pulmonar após 10 Anos

53%

**VEF1% mediano FC
(2019)**

Declínio de 67,3% para 53%
ao longo de 10 anos

71%

**VEF1% mediano DCP
(2019)**

Função estável: 68% em 2009
para 71% em 2019

Na FC, múltiplos marcadores basais correlacionaram-se com pior função pulmonar após 10 anos: IL-6 sérico com CVF ($r=-0,78$, $p=0,002$), PCR com VEF1 ($r=-0,65$, $p=0,012$) e IgG com CVF ($r=-0,57$, $p=0,032$). Em contraste, a DCP manteve função estável, com poucas correlações significativas – exceto pelo achado surpreendente do IL-6 no escarro.

O Paradoxo do IL-6 no Escarro

FC — IL-6 Alto = Melhor

Prognóstico

IL-6 no escarro foi o único marcador de escarro com correlações significativas em FC – mas de forma **contraintuitiva**:

- Melhores escores de TC no baseline ($r=-0,51$, $p=0,024$)
- Melhor VEF1 após 10 anos ($r=0,58$, $p=0,029$)

Isso desafia a noção de que IL-6 no escarro em FC é sempre um indicador prognóstico negativo.

DCP — IL-6 Alto = Pior

Prognóstico

Na DCP, o padrão foi oposto e esperado:

- Pior VEF1 após 10 anos ($r=-0,60$, $p=0,028$)
- Pior CVF após 10 anos ($r=-0,81$, $p=0,001$)

Em DCP, IL-6 no escarro reflete sinalização pró-inflamatória associada a infecção ativa e lesão tecidual – padrão clássico de marcador de risco.

- ❏ O estudo PROMISE-Inflammation: IL-6 no escarro aumentou após 2 anos de terapia ETI em FC, enquanto outros marcadores inflamatórios declinaram (Sagel et al., 2026).

Conclusões e Implicações

→ Marcadores de Longo Prazo Identificados

FC: IgG, CRP e IL-6 sérico correlacionaram-se com deterioração da função pulmonar. **DCP:** NE e IL-6 no escarro foram marcadores de pior desfecho a longo prazo.

→ Compartimentalização da Inflamação




FC apresenta inflamação sistêmica mais pronunciada (provavelmente relacionada à disfunção CFTR e manifestações extrapulmonares), enquanto a DCP parece ter inflamação predominantemente compartimentalizada nas vias aéreas.

→ IL-6: Papel Dual e Paradoxal

IL-6 no escarro em FC pode indicar função epitelial e imunorregulatória preservada, possivelmente promovendo respostas anti-inflamatórias via IL-10. Em DCP, reflete inflamação pró-inflamatória clássica.

ORIGINAL ARTICLE **OPEN ACCESS**

Early Life Disease Burden and Outcomes in Children Diagnosed With Primary Ciliary Dyskinesia in Infancy

Madhan Kumar¹  | Dvir Gatt^{2,3}  | Zofia Zysman-Colman¹ | José Fontoura-Matias³ | Deborah Fertuck¹ | Sharon D. Dell⁴ | Fiona E. Kritzing³  | Adam J. Shapiro¹

¹Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada | ²Pediatric Pulmonary Unit, Soroka University Medical Center, Be'er Sheva, Israel | ³The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada | ⁴BC Children's Hospital, Department of Pediatrics, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

Metodologia do Estudo

Centros e Período

Estudo retrospectivo nos centros de DCP do **Montreal Children's Hospital The Hospital for Sick Children**. Período: 2000-2023 (SickKids) e 2011-2023 (MCH).

Critérios de Inclusão

Diagnóstico de DCP confirmado por microscopia eletrônica de transmissão (TEM) com defeito ultraestrutural Classe 1 e/ou identificação de variantes bialélicas patogênicas em gene associado à DCP, dentro de **3 meses do nascimento**, com pelo menos 2 anos de acompanhamento clínico regular.

Parâmetros Coletados

- Demografia, histórico clínico e atendimentos médicos por causa respiratória
- Terapias crônicas e exacerbações respiratórias com dias de antibióticos
- Microbiologia de escarro, espirometria e eventos de hospitalização/emergência
- Testes audiológicos, efusões serosas e colocação de tubos de equalização de pressão

TABLE 1 | Demographic and baseline clinical characteristics of children with PCD diagnosed within the first three months of life.

Characteristic N (%) or median (IQR)	All patients (N = 35)	MCH group (N = 17)	SickKids group (N = 18)
Median age at diagnosis (days) ^a	34 (61)	5 (16]	52 (40)
Neonatal respiratory distress	35 (100%)	17 (100%)	18 (100%)
Neonatal admission length (days)	21 (16)	21 (23)	20 (16)
Premature birth ^b	7 (20%)	3 (18%) ^c	4 (22%)
Female sex	17 (49%)	11 (65%)	6 (33%)
Patients with TEM performed	22 (63%)	8 (47%)	14 (78%)
Class 1 TEM defect	18 (51%)	5 (29%)	13 (73%)
- ODA defect	7 (39%)	2 (40%)	5 (38%)
- ODA + IDA defect	8 (44%)	3 (60%)	5 (38%)
- IDA + MTD defect	3 (17%)	0	3 (23%)
Diagnostic genotype	31 (89%)	17 (100%)	14 (78%)
- <i>DNAH5</i>	11 (36%)	5 (30%)	6 (43%)
- <i>HYDIN</i>	4 (13%)	3 (18%)	1 (7%)
- <i>CCDC40</i>	2 (7%)	0	2 (14%)
- <i>CCDC39</i>	2 (7%)	0	2 (14%)
- <i>CCDC114</i>	2 (7%)	1 (6%)	1 (7%)
- <i>DNAH11</i>	2 (7%)	2 (12%)	0
- <i>SPAG1</i>	2 (7%)	2 (12%)	0
- <i>FOXJ1</i>	1 (3%)	1 (6%)	0
- <i>CCNO</i>	1 (3%)	1 (6%)	0
- <i>DNAAF2</i>	1 (3%)	1 (6%)	0
- <i>LRRC6</i>	1 (3%)	0	1 (7%)
- <i>DRC2</i>	1 (3%)	0	1 (7%)
- <i>DNAL1</i>	1 (3%)	1 (6%)	0

Abbreviations: IDA + MTD, inner dynein arm defect with microtubule disorganization; ODA, outer dynein arm defect; ODA + IDA, outer dynein arm plus inner dynein arm defect; TEM, transmission electron microscopy.

Terapias e Crescimento nos Primeiros 2 Anos

Fisioterapia Torácica

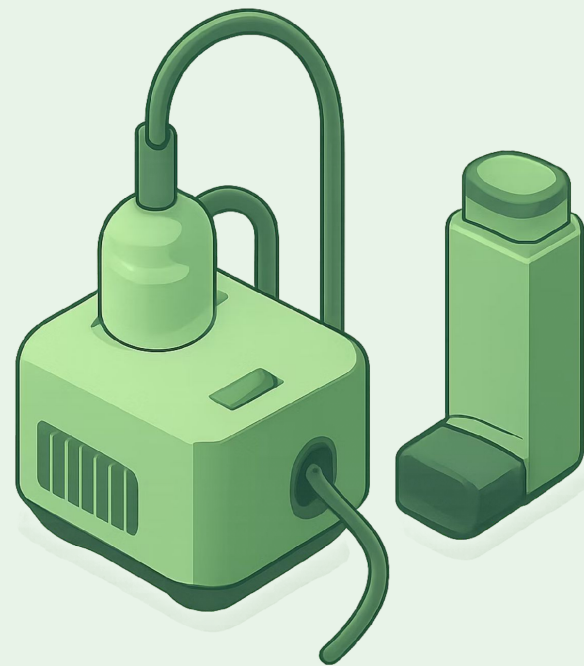
100% receberam fisioterapia manual diária, sendo 97% duas vezes ao dia.

Solução Salina Hipertônica Inalada (SHI)

18 (52%) lactentes receberam SHI diária, com medicação prévia com albuterol. A maioria (89%) duas vezes ao dia.

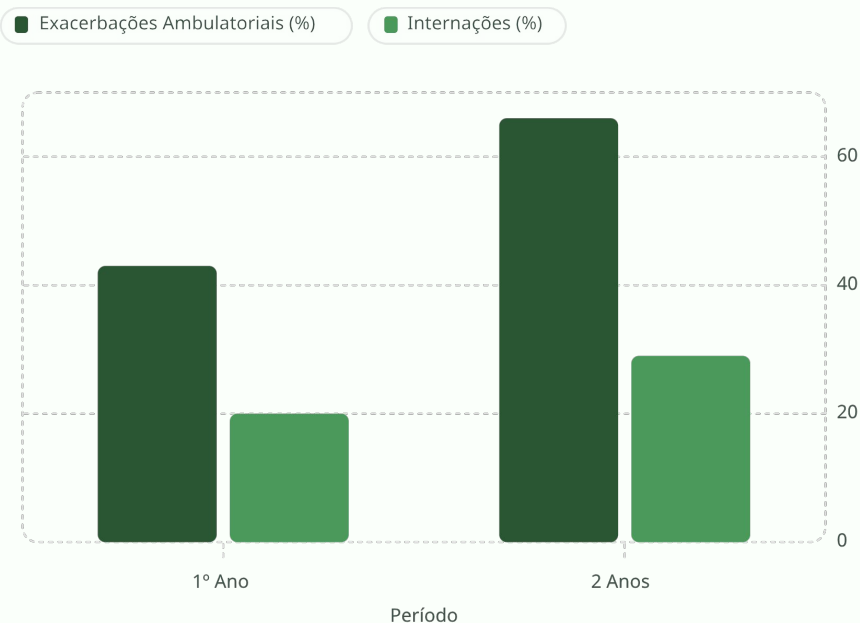
Crescimento Nutricional

Z-score médio de peso: **0,3** (1 ano) e **0,2** (2 anos) –
Z-score de altura: **-0,10** (1 ano) e **-0,23** (2 anos)



Exacerbações e Utilização de Serviços de Saúde

A utilização de serviços de saúde foi substancial ao longo dos primeiros 2 anos de vida.



Principais Achados

- Média de **6,5 consultas** ambulatoriais por paciente nos primeiros 2 anos
- **21 (60%)** crianças foram à emergência por doença respiratória
- Exacerbações ambulatoriais recorrentes (>1 episódio) em **37%** dos lactentes
- Média de dias de antibióticos ambulatoriais: **25 dias** ao final do 2º ano
- Nenhum paciente necessitou de suporte em UTI durante internações

Doenças do Ouvido e Colonização Bacteriana

Desfechos Auditivos

- OMA **40%** das crianças até 2 anos
- Efusões serosas em **86%** das crianças
- **91%** das crianças testadas com audiometria tiveram resultado audiológico anormal – incluindo 52% sem histórico de otite média aguda
 - Déficits condutivos: leves em 76%, moderados em 24%; nenhum déficit sensorio-neural
- Colocação de tubos de equalização de pressão em **49%**

Microbiologia de Escarro

Média de **3,6 culturas** de escarro por paciente nos primeiros 2 anos, principalmente por swab faríngeo profundo.

- **Staphylococcus aureus:** 45% das amostras
- **Haemophilus influenzae:** 38% das amostras
- **Pseudomonas aeruginosa:** isolado em 5 (14%) pacientes, com idade média de 44 dias na primeira isolamento

Função Pulmonar aos 6–7 Anos

Espirometria (GLI, valores neutros para raça)

Dados disponíveis para **14 (40%)** pacientes aos 6 e 7 anos.

Parâmetro	6 anos	7 anos
VEF1 Z-score	-0,51 (DP 1,31)	-0,66 (DP 0,78)
CVF Z-score	0,32 (DP 1,21)	0,14 (DP 0,76)
VEF1/CVF Z-score	-1,47 (DP 0,90)	-1,43 (DP 0,59)

A redução pronunciada na razão VEF1/CVF indica **tendência à obstrução das vias aéreas**, apesar do diagnóstico precoce e terapia adequada.

TABLE 4 | Clinical outcomes per inhaled hypertonic saline (IHS) usage in patients diagnosed with PCD within the first 3 months of life.

Characteristic <i>N</i> (%) or mean (SD)	Daily IHS therapy <i>N</i> = 18 ^a	Non-IHS <i>N</i> = 17	<i>p</i> -value
Anthropometry			
Weight Z-score at 1 year	0.07 (1.1)	0.52 (1.1)	0.25
Height Z-score at 1 year	-0.41 (1.3)	0.25 (1)	0.12
Weight Z-score at 2 years	0.06 (1.1)	0.34 (1.1)	0.46
Height Z-score at 2 years	-0.62 (1) ^b	0.22 (1)	0.02
Congenital heart disease ^c	8 (44%)	4 (24%)	0.29
Sputum Culture			
Patients with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in sputum	0	5 (29%)	0.02
Age at first <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolation (days)	NA	44 (30)	n/a
Pulmonary Exacerbations & Therapies			
Patients with an outpatient respiratory exacerbation by 1 year of life	9 (50%)	6 (35%)	0.37
Patients with an outpatient respiratory exacerbation by 2 years of life	12 (67%)	11 (65%)	0.9
Antibiotic days for outpatient respiratory exacerbations by 1 year of life	19.2 (9)	21.3 (13.8)	0.59
Antibiotic days for outpatient respiratory exacerbations by 2 years of life	26.8 (13.7)	22.7 (14.5)	0.39
Patients with an inpatient respiratory exacerbation by 1 year of life	6 (33%)	1 (6%)	0.05
Patients with an inpatient respiratory exacerbation by 2 years of life	8 (44%)	2 (12%)	0.04
Antibiotic days for inpatient respiratory exacerbations by 2 years of life	15.1 (6.6)	11.5 (2.1)	0.48
Patients receiving systemic corticosteroids for exacerbation	2 (11%)	0 (0%)	0.49
Patients receiving daily inhaled corticosteroids	1 (6%)	3 (18%)	0.34
ENT Manifestations			
Patients with otitis media by 1 year of life	3 (17%)	7 (41%)	0.17
Patients with otitis media by 2 years of life	5 (28%)	9 (53%)	0.13
Patients with abnormal audiology by 2 years of life ^d	14 (93%)	7 (88%)	1
Patients with PE tube placement by 2 years of life	9 (50%)	8 (47%)	0.86
Age at first PE tube placement (months)	16.7 (4.2)	14 (6)	0.3
> 1 set of PE tubes placement by 2 years of life	1 (6%)	1 (6%)	1

Conclusões

1 Carga Respiratória Elevada

Apesar do diagnóstico precoce e fisioterapia diária, **66%** tiveram exacerbações ambulatoriais e **29%** necessitaram de internação até 2 anos. Visitas à emergência ocorreram em 60%.

3 Obstrução das Vias Aéreas Persistente

Espirometria aos 7 anos mostrou tendência à obstrução (VEF1/CVF Z-score $-1,43$), sugerindo que diagnóstico precoce e terapias padrão **não preservam completamente** a função pulmonar a longo prazo.

2 Perda Auditiva Generalizada

91% das crianças testadas apresentaram audiometria anormal, incluindo metade sem histórico de otite média aguda. Justifica **triagem audiológica universal** em todos os lactentes com DCP.

4 Papel do SHI Requer Investigação

O SHI associou-se a menor isolamento de *P. aeruginosa*, mas maior taxa de internações. **Ensaio clínico prospectivo multicêntrico** são necessários para elucidar seu papel na DCP neonatal e infantil.

OBRIGADA!