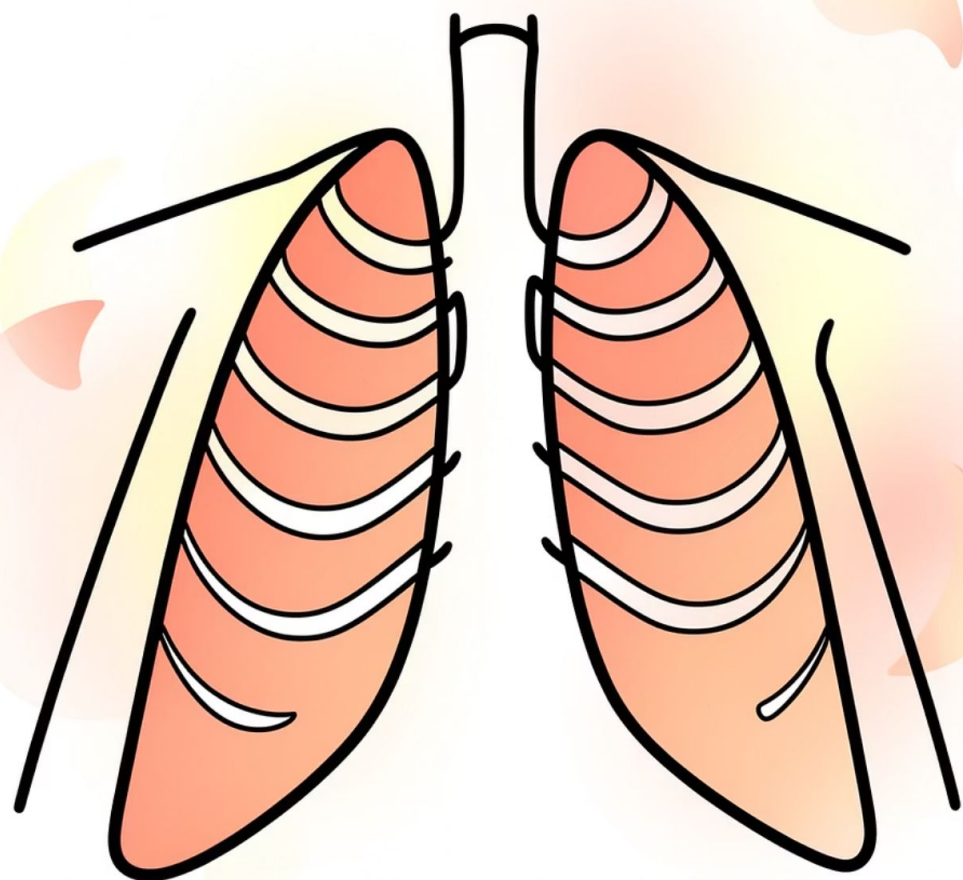




CLUBE DE REVISTA PEDIATRIC PULMONOLOGY ABRIL 2026

Luíla Oliveira Vasconcelos – R4 de Pneumologia Pediátrica HJPII



PEDIATRIC PULMONOLOGY



WILEY

ONLINE SUBMISSION AND PEER REVIEW
<http://mc.manuscriptcentral.com/ppul>



REVIEW OPEN ACCESS

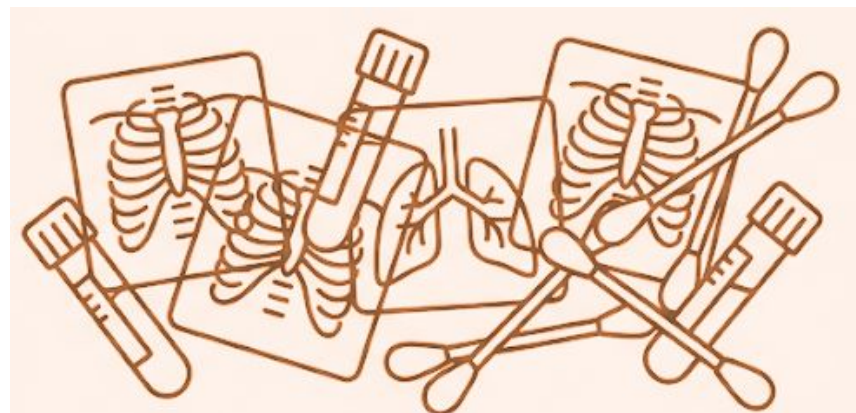
Investigations for Bronchiolitis in Infants: An Overview of Reviews and Systematic Review of Primary Studies

Kate Loveys¹ | Meredith L. Borland^{2,3,4} | Ed Oakley^{5,6,7} | Franz E. Babl^{5,6,7} | Elizabeth Cotterell^{8,9} | Georgia Harrison¹⁰ | Libby Haskell^{1,11} | Sharon O'Brien^{2,3,4} | Emma J. Tavender^{5,7,12} | Catherine L. Wilson⁷ | Stuart R. Dalziel^{1,11,13} | Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) network

¹Department of Paediatrics: Child and Youth Health, The University of Auckland, Auckland, New Zealand | ²Department of Emergency Medicine, Perth Children's Hospital, Perth, Western Australia, Australia | ³Divisions of Emergency Medicine and Paediatrics, The University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia | ⁴Institute for Paediatric Perioperative Excellence, The University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia | ⁵Departments of Paediatrics and Critical Care, The University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia | ⁶Emergency Department, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria, Australia | ⁷Clinical Sciences, Murdoch Children's Research Institute, Parkville, Victoria, Australia | ⁸Armidale Rural Referral Hospital, Armidale, New South Wales, Australia | ⁹School of Rural Medicine and Tablelands Clinical School, University of New England, Armidale, New South Wales, Australia | ¹⁰Peterborough City Hospital, Peterborough, UK | ¹¹Children's Emergency Department, Starship Children's Hospital, Auckland, New Zealand | ¹²Australian Catholic University, Sydney, New South Wales, Australia | ¹³Department of Surgery, School of Medicine, The University of Auckland, Auckland, New Zealand

CONTEXTO E IMPORTÂNCIA

- A bronquiolite é a principal causa de internação hospitalar em lactentes, com seu principal agente sendo o vírus respiratório sincicial (VRS)
- Apesar das diretrizes universais recomendarem diagnóstico clínico e tratamento de suporte, exames de baixo valor continuam sendo utilizados rotineiramente
- Aproximadamente **87%** dos lactentes recebem **radiografia de tórax**, **23% contagem de hemácias** e **33% testes virais** – exames que não demonstraram benefício clínico significativo para pacientes com bronquiolite típica.



Desafio Clínico

Apesar das evidências contrárias, a utilização desses exames persiste devido a pressão parental, falta de experiência e percepção de necessidade de "fazer algo"

OBJETIVO



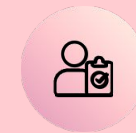
Radiografia de Tórax

Avaliar utilidade clínica do RX no diagnóstico e manejo da BVA



Testes Laboratoriais

Examinar o valor de marcadores inflamatórios e culturas



Testes Virais

Investigar impacto na decisão de internação e prognóstico

METODOLOGIA

01 Busca Sistemática

MEDLINE, EMBASE, PubMed, Cochrane Library, CINAHL (2000–2025)

02 Seleção de Estudos

30/28.602 publicações incluídas após triagem em duplicata

03 Avaliação de Viés

ROBIS para revisões, NOS para estudos primários

04 Classificação de qualidade das evidências

Certainty GRADE

revisão sistemática incluindo revisões sistemáticas e estudos primários, buscando evidências sobre investigações em bronquiolite típica e subgrupos com deterioração inesperada ou necessidade de cuidados intensivos

RESULTADOS: RADIOGRAFIA DE TÓRAX

Precisão Diagnóstica Insuficiente

Atelactasia, hiperinsuflação e infiltração não são associadas significativamente com gravidade da doença

Aumento de Antibióticos

Associada com aumento significativo de prescrições de antibióticos – 39,9% dos lactentes com RX benigno receberam antibióticos

Sem Impacto no Tempo de Internação

Anormalidade em RX não estão associadas com tempo de permanência na UTI

 **Exposição à Radiação:** RX expõe lactentes a radiação ionizante sem benefício clínico demonstrado



RESULTADOS: TESTES LABORATORIAIS

Em Bronquiolite Típica

- Biomarcadores: (PCR, PCT e leucograma) = sem associação consistente com tempo de internação e mortalidade
- Urina: prevalência de ITU em lactentes com bronquiolite é rara < 0,8%

Em Bronquiolite Grave (UTI)

Elevação de PCT e PCR na admissão à UTI preditivas de co-infecção bacteriana, sepse e pneumonia com boa acurácia (AUC 0,82–0,91)

Importante: Acurácia declina para nível próximo ao acaso após 48h de internação

RESULTADOS: TESTES VIRAIS

1

Admissão Hospitalar

Inconsistente entre estudos

2

Tempo de Internação

Inconsistente entre estudos

3

Admissão à UTI

Sem diferença significativa entre os principais vírus (VSR e Rinovírus)

Co-infecção viral (múltiplos vírus) não associada com maior taxa de admissão à UTI ou tempo de permanência.

Evidência de certeza muito baixa devido à heterogeneidade entre estudos.

RECOMENDAÇÕES

1. Não Rotineiramente

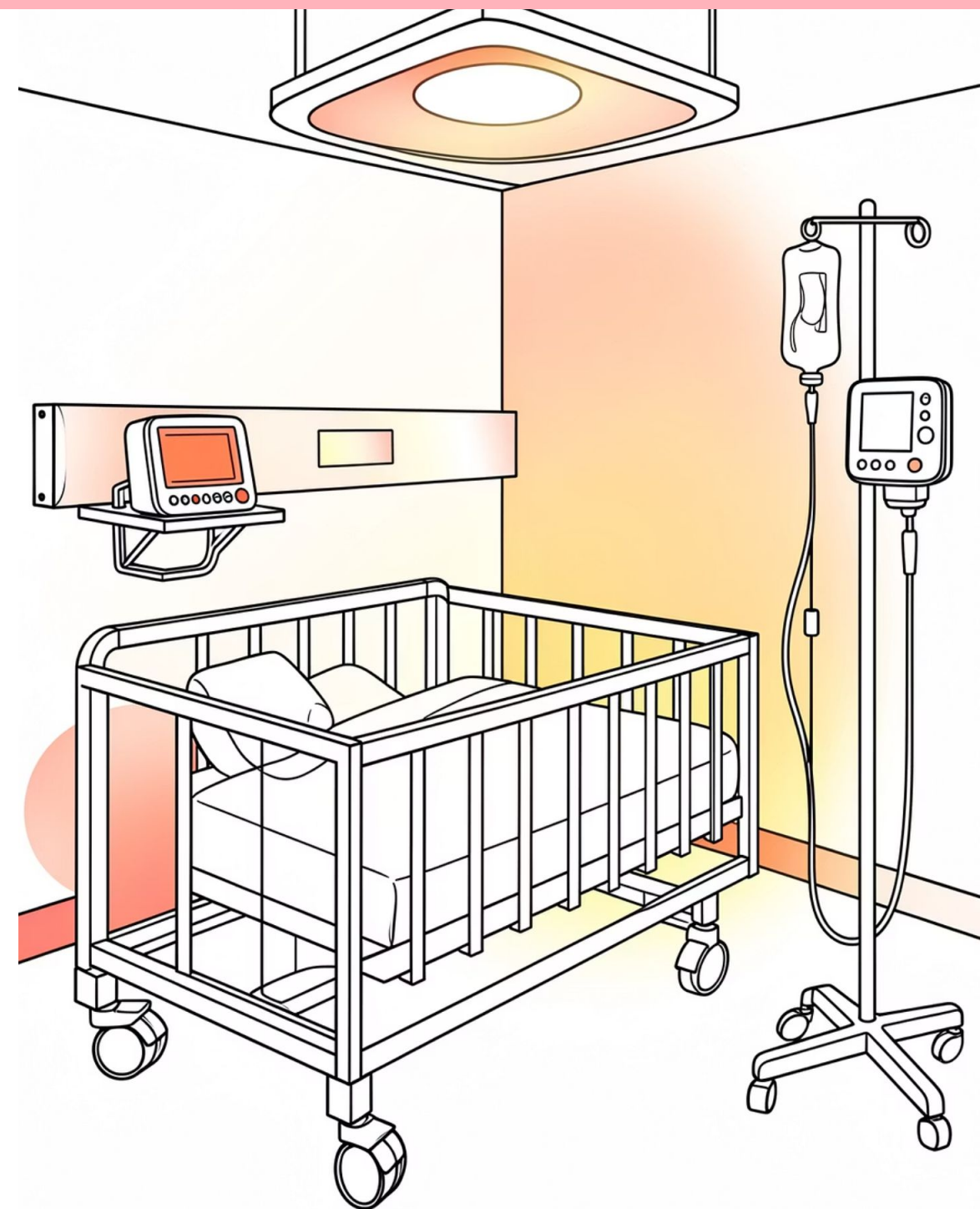
Evitar RX, testes laboratoriais e virais em bronquiolite típica

2. Considerar em Casos Especiais

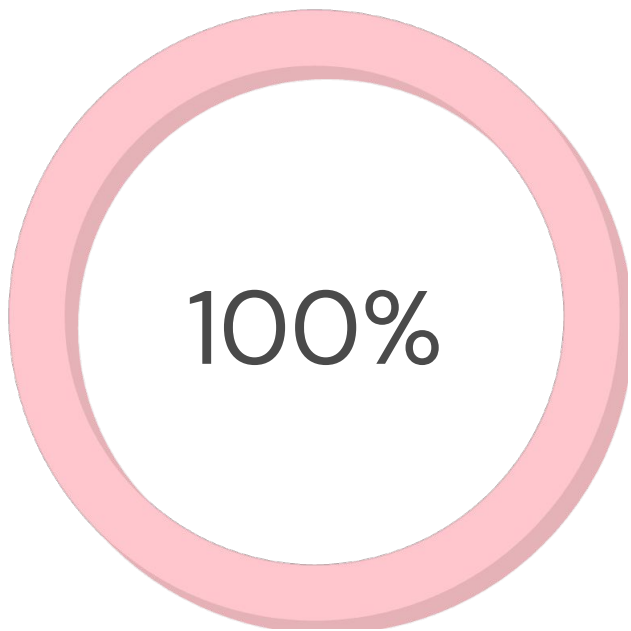
Avaliar glicose/sódio em desidratação ou alteração do estado mental

3. UTI/Deterioração

Considerar biomarcadores (PCT, PCR), culturas e RX conforme indicação clínica



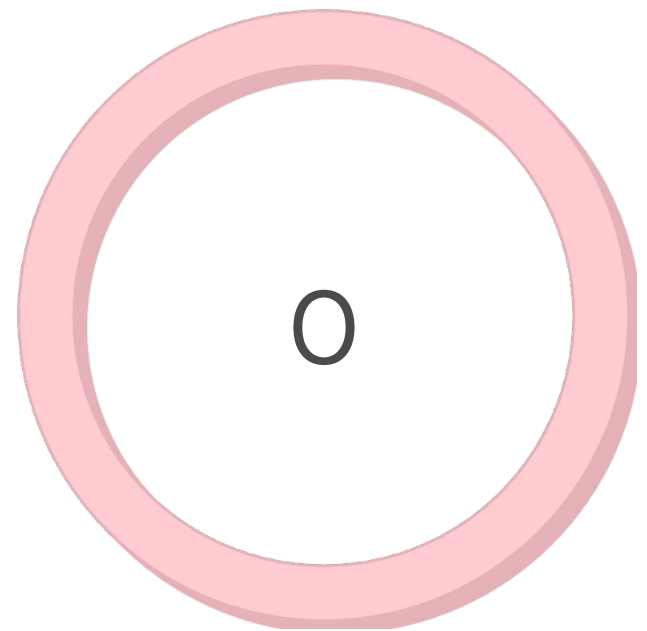
CONSIDERAÇÕES SOBRE GRAU DE EVIDÊNCIAS



100%

Estudos Observacionais

Todos os estudos primários eram coortes retrospectivas ou prospectivas



0

Ensaio Randomizados

Nenhum RCT identificado avaliando investigações em bronquiolite



27

Estudos Primários

15 prospectivos e 12 retrospectivos incluídos na revisão

A certeza das evidências foi classificada como **muito baixa** para todos os desfechos devido a preocupações sobre viés de seleção, comparabilidade de coortes e imprecisão!

TABLE 5 | Summary of findings and certainty of evidence across investigations and population subgroups.

Outcome	Investigation						
	Chest X-ray			Laboratory testing			Viral testing
	Typical bronchiolitis	Unexpected deterioration	ICU level care	Typical bronchiolitis	Unexpected deterioration	ICU level care	Mixed ^b
Diagnostic accuracy	⊕⊕⊕⊕ Very low ^a x	—	—	NA	NA	NA	NA
Indicator for administration of antibiotics	⊕⊕⊕⊕ Very low ^a +	—	—	NA	NA	NA	NA
Length of stay	NA	—	—	⊕⊕⊕⊕ Very low ^a ±	—	—	⊕⊕⊕⊕ Very low ±
Length of ICU stay	NA	—	⊕⊕⊕⊕ Very low x	—	—	⊕⊕⊕⊕ Very low ±	⊕⊕⊕⊕ Very low x
Death	NA	NA	NA	⊕⊕⊕⊕ Very low ^a x	—	⊕⊕⊕⊕ Very low ^a x	—
Rate of hospitalization	NA	NA	NA	NA	NA	NA	⊕⊕⊕⊕ Very low ^a ±
Rate of ICU admission	NA	NA	NA	NA	NA	NA	⊕⊕⊕⊕ Very low ^a x
Cost-effectiveness	⊕⊕⊕⊕ Very low -	—		NA	NA	NA	NA
Readmission to hospital	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Diagnosis of bacterial co-infection (incl. pneumonia, UTI)	NA	NA	NA	⊕⊕⊕⊕ Very low ?	—	⊕⊕⊕⊕ Very low +	NA



ORIGINAL ARTICLE **OPEN ACCESS**

The Impact of Small-for-Gestational-Age on Pulmonary Function in Infancy, a Retrospective Cohort Study

Avigdor Hevroni^{1,2} | Nadav Juven Wetzler³ | Alex Gileles-Hillel^{1,4} | Malena Cohen-Cymberknoh^{1,4} | Laurice S. Boursheh¹ | Oded Breuer^{1,4,5}

¹Pediatric Pulmonary Unit and Cystic Fibrosis Center, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel | ²Department of Paediatrics, Assuta Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University, Beersheba, Israel | ³“Tzameret” Program, Faculty of Medicine, Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel | ⁴Faculty of Medicine, Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel | ⁵Pediatric Chronic Disease Center, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

Funding: Internal Departmental Funds



CONTEXTO E HIPÓTESE

Questão Central

- Função pulmonar prejudicada na idade adulta tem sido reconhecida como originada de insultos precoces, incluindo restrição do crescimento uterino (CIUR).
- O impacto do CIUR na função pulmonar durante a infância permanece insuficientemente compreendido.

Hipótese

RNs PIGs (peso ao nascer abaixo do percentil 10 para idade gestacional) estaria associado a valores significativamente menores em parâmetros de função pulmonar.

Especificamente:

- Volume expiratório forçado em 0,5 s (FEV_{0,5})
- Capacidade vital forçada (FVC)
- Maior prevalência de padrões pulmonares obstrutivos ou restritivos.

METODOLOGIA

01 Desenho do Estudo

Estudo de coorte retrospectivo de centro único conduzido no Hadassah Medical Center entre 2008 e 2023

03 Definições

- PIG: peso ao nascer <10º percentil para idade gestacional
- AIG/GIG: peso apropriado ou grande para idade gestacional

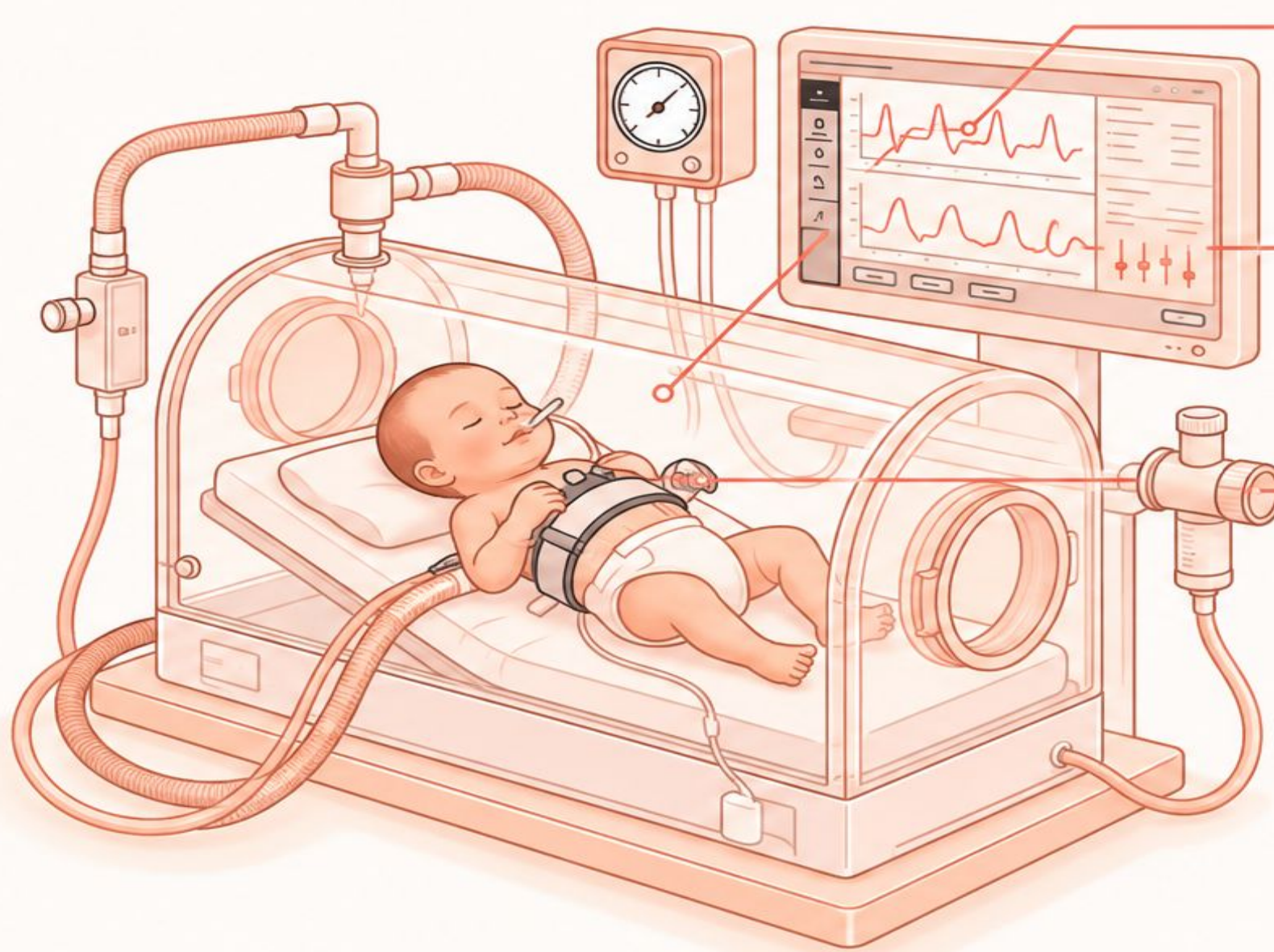
02 População de Estudo

706 lactentes (161 PIG e 545 AIG/GIG) que realizaram testes de função pulmonar infantil (IPFT) entre 3–24 meses de idade

04 Exclusões

Lactentes com doenças respiratórias crônicas, síndromes genéticas, defeitos cardíacos congênitos ou outras condições crônicas

Metodologia de Teste: Pletismografia Infantil (iPFT)



○ **Sedação:** Hidrato de cloral (50–75 mg/kg) sob diretrizes ATS-ERS.

○ **Volumes Pulmonares:** FRCpleth (Capacidade Residual Funcional) e TLC (Capacidade Pulmonar Total).

○ **Fluxos Expiratórios:** Compressão toracoabdominal rápida para FVC e FEV0.5.



Key Takeaway Box

Uma avaliação volumétrica e de fluxo completa, indo além das simples medições de fluxo expiratório de estudos anteriores.

POPULAÇÃO DE ESTUDO

706

Lactentes Incluídos

Total de participantes no estudo final

161

Grupo PIG

Pequenos para idade gestacional

545

Grupo Controle

AIG e GIG

12.18m

Idade Média PIG

(DP = 7,34)

10.72m

Idade Média Controle

(DP = 6,21)

57%

Homens PIG

92 lactentes do sexo masculino

TABLE 1 | Patient characteristics at the time of infant pulmonary function testing.

	SGA (<i>n</i> = 161)	AGA/LGA (<i>n</i> = 545)	<i>p</i> value
Gender, Male	92 (57)	365 (67)	0.022
Age at iPFT (months)	12.18 (7.34)	10.72 (6.21)	0.023
Gestational age at birth	38.16 (3.47)	37.69 (4.11)	0.156
Weight at birth (grams)	2415 (611.67)	3077 (845.54)	< 0.001
Weight percentile at birth	4.25 (2.93)	46.70 (25.29)	< 0.001
Weight at iPFT (kg)	8.23 (2.07)	8.51 (1.96)	0.121
Weight percentile at iPFT	32.59 (31.46)	45.52 (33.13)	< 0.001
Weight Z-score at iPFT	0.94 (1.79)	0.28 (1.53)	< 0.001
Weight <10th percentile at iPFT	62 (39)	118 (22)	< 0.001
Length at iPFT (cm)	70.16 (8.38)	70.51 (7.56)	0.633
Length percentile at iPFT	24.98 (28.30)	39.15 (33.23)	< 0.001
Length Z-score at iPFT	1.29 (2.33)	0.56 (1.73)	< 0.001
Indication for iPFT			
Cough	66 (41)	227 (42)	0.882
Wheeze	40 (25)	151 (28)	0.473
Harsh breathing	34 (21)	102 (19)	0.497
Tachypnea & dyspnea	22 (14)	68 (12)	0.691
Recurrent pneumonia	1 (< 1)	6 (1)	0.589
Other	1 (< 1)	4 (< 1)	0.881
Missing data	6 (4)	17 (3)	0.703
Age <6 month at iPFT	23 (14)	97 (18)	0.297
Prematurity, <37 weeks	30 (19)	118 (22)	0.409
Early prematurity, <32 weeks	8 (5)	54 (10)	0.052

TABLE 2 | Physiological patterns per study group.

	SGA (<i>n</i> = 148)	AGA/LGA (<i>n</i> = 525)	<i>p</i> value
Normal iPFT (%)	16.70%	11.00%	0.055
Obstructive iPFT (%)	53.70%	49.70%	0.399
Restrictive iPFT (%)	8.30%	4.70%	0.093
Mixed iPFT (%)	21.20%	34.70%	0.002

RESULTADOS: PARÂMETROS DE FLUXO E VOLUME

Fluxos Expiratórios

Nenhuma diferença significativa consistente foi encontrada entre os grupos:

- VEFO,5: 80,11 (18,40) vs. 81,55 (18,03) %predito, P = 0,40
- CVF: 84,24 (20,30) vs. 85,61 (20,22) %predito, P = 0,47
- FEF50%, FEF75%, FEF85%: sem diferenças significativas

Medidas de Volume

Medidas plestimográficas mostraram:

- CRF 98,18 (22,80) vs. 101,50 (26,89) %predito, P = 0,163
- CPT 86,79 (20,33) vs. 88,03 (18,37) %predito, P = 0,495
- VR: 97,28 (44,96) vs. 107,32 (51,99) %predito, P = 0,037*

****Redução leve em VR no grupo PIG, mas provavelmente não clinicamente significativa***

RESULTADOS: ANÁLISE POR SUBGRUPO

Volume Corrente

Volume corrente (mL/kg) significativamente aumentado em PIG: 8,79 (1,75) vs. 8,49 (1,59), $P = 0,039$

Minuto-Ventilação

Minuto-ventilação (mL/min/kg) significativamente aumentada em PIG: 310,79 (91,02) vs. 286,94 (69,03), $P < 0,001$

Interpretação

Pequeno aumento nos padrões respiratórios em PIG, possivelmente indicando adaptação compensatória, mas provavelmente não clinicamente significativo

Análises Estratificadas: Resultados permaneceram consistentes quando avaliados em subgrupos separadamente, incluindo por idade (<6 vs. ≥ 6 meses), prematuridade (<32 vs. ≥ 32 semanas). Ser PIG não mostrou nenhum efeito nos resultados de IPFT ou na tendência para um padrão de alteração fisiológica pulmonar específica.



TABLE 3 | Results of infant pulmonary function tests per study group.

	SGA (<i>n</i> = 161)	AGA/LGA (<i>n</i> = 545)	<i>p</i> value
Tidal breathing measurements			
Tidal volume (mL/kg)	8.79 (1.75)	8.49 (1.59)	0.039
Minute ventilation (mL/min/kg)	310.79 (91.02)	286.94 (69.03)	<0.001
Lung volume measurements			
FRC (% pred)	98.18 (22.80)	101.50 (26.89)	0.163
FRC (Z score)	0.15 (0.97)	0.22 (1.1)	0.453
RV (% pred)	97.28 (44.96)	107.32 (51.99)	0.037
TLC (% pred)	86.79 (20.33)	88.03 (18.37)	0.495
RV/TLC	32.31 (12.62)	34.59 (13.32)	0.067
Forced expiratory flow-volume curves			
$\dot{V}_{\max}$ FRC (% pred)	59.65 (37.04)	53.51 (30.57)	0.032
$\dot{V}_{\max}$ FRC (Z-score)	2.01 (1.89)	2.28 (1.81)	0.095
FEF _{max} (% pred)	99.98 (22.71)	99.54 (19.17)	0.772
FEV _{0.5} (% pred)	80.11 (18.40)	81.55 (18.03)	0.401
FEV _{0.5} (Z-score)	2.8 (1.07)	2.8 (1.08)	0.923
FVC (% pred)	84.24 (20.30)	85.61 (20.22)	0.472
FVC (Z-score)	1.3 (1.31)	1.1 (1.78)	0.190
FEV _{0.5} /FVC	76.79 (11.85)	77.33 (12.13)	0.629
FEF ₅₀ (% pred)	65.57 (27.11)	65.92 (22.42)	0.872
FEF ₇₅ (% pred)	68.98 (30.82)	66.91 (27.44)	0.425
FEF ₇₅ (Z-score)	0.99 (1.37)	1.03 (1.25)	0.231
FEF ₈₅ (% pred)	66.99 (30.72)	64.95 (30.37)	0.457

COMPARAÇÃO COM ESTUDOS ANTERIORES

1

Estudos Anteriores

Vincularam BP à função pulmonar diminuída na infância tardia e idade adulta, demonstrando valores reduzidos de CVF indicativos de padrões pulmonares restritivos

2

Limitações Anteriores

Interpretação desafiadora pois BP inclui lactentes pré-termo. Poucos estudos usaram avaliaram peso que consideraram idade gestacional

3

O estudo

Avaliou fluxos e volumes usando pletismografia infantil, permitindo análise mais abrangente.

CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES

Implicações

- Padrão restritivo não está essencialmente presente ao nascimento ou durante o 1º ano de vida em lactentes PIG
- Prejuízos na função pulmonar relatados em indivíduos mais velhos nascidos PIG podem se desenvolver ao longo do tempo devido a fatores de risco pós-natais adicionais

Potenciais contribuintes para desenvolvimento tardio de doença pulmonar restritiva incluem inflamação crônica, crescimento alveolar prejudicado, suscetibilidade aumentada a infecções respiratórias e exposições ambientais.

Limitações

- Viés de seleção: exclusivamente de lactentes referidos para IPFT devido a sintomas respiratórios
- População não representa PIG geral, especialmente assintomáticos e saudáveis
- Testes conduzidos sob sedação com cloral hidrato
- Fatores de confusão não totalmente contabilizados (complicações perinatais, status socioeconômico, exposições)



REVIEW

OPEN ACCESS

Childhood Environmental Exposures and Adult Disease

Andrew Bush^{1,2} 

¹National Heart and Lung Institute, Imperial College, and Imperial Centre for Paediatrics and Child Health, London, UK | ²Royal Brompton Hospital, London, UK

Funding: The NIHR through the Imperial Biomedical Research Centre

ORIGENS NO DESENVOLVIMENTO

- O Professor David Barker propôs que as origens das doenças relacionadas ao estilo de vida tem sua primeira origem na época da fertilização, estágios embrionários, fetais e neonatais
- A inter-relação entre genes e influências ambientais como nutrição, estresse e produtos químicos ambientais determina o destino em saúde.

Estudos subsequentes mostraram que as origens precoces da doenças na vida adulta são ainda mais precoces.



IMIGRAÇÃO

1

População de Referência

Pessoas do Sul da Índia têm prevalência muito baixa de asma

2

Imigrantes Tardios

Imigraram para Leicester após 4 anos mantiveram o baixo risco

3

Nascidos no Destino

Nascidos em Leicester ou que se estabeleceram antes do 4º aniversário tiveram alto risco

Outro exemplo: populações Amish e Hutterite, geneticamente similares, fugiram da Europa há 300 anos. Amish usam métodos tradicionais de agricultura e têm muito menor prevalência de atopia e asma, associada com maior concentração de endotoxina e maior diversidade microbiana.

EFEITOS TRANSGERACIONAIS

Avós e Mães

Se uma avó fuma, suas filhas têm maior probabilidade de fumar e ter asma. Mesmo se a filha não fumar, seus filhos (netos da avó) têm maior probabilidade de ter asma.

Estudo recente documentou metilação anormal do DNA do sangue do cordão umbilical em associação com fumo da avó materna, parcialmente replicado em adolescentes.

Pais

O fumo passivo no pai antes de completar a puberdade aumentou o risco de asma infantil não alérgica.

A exposição ao fumo na adolescência paterna aumenta o risco de asma em descendentes, mesmo se o pai parar de fumar mais de 5 anos antes da concepção.

GESTAÇÃO



Baixo Peso ao Nascer

Determinado por muitos fatores, incluindo genética e pré-eclâmpsia, mas o cigarro é um fator importante



Parto Prematuro

Associado com obstrução do fluxo aéreo de longo prazo e mudanças parenquimatosas na vida adulta



Estresse Materno

Associado com efeitos adversos em desfechos neonatais, mediado por pobreza e violência

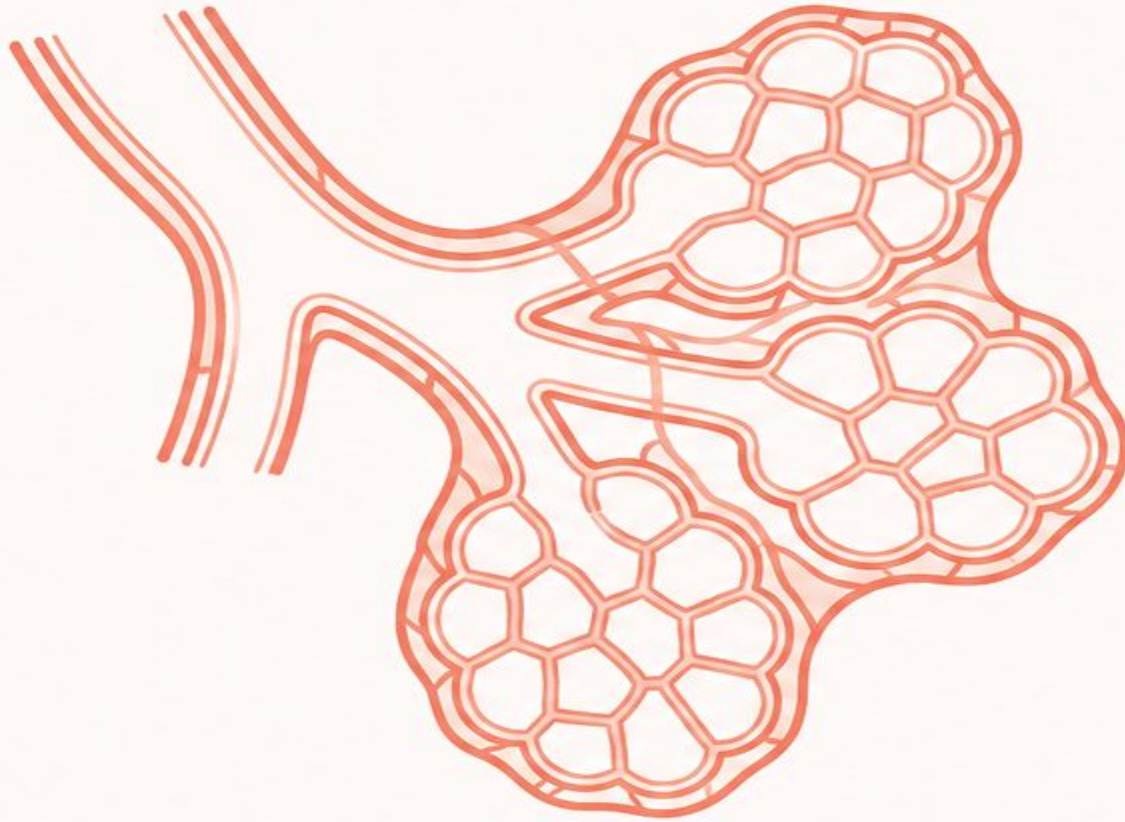
Consequências do Fumo Materno

- Deposição aumentada de colágeno no pulmão fetal
- Expressão gênica MUC5AC e MUC5B aumentada
- Falha na septação secundária alveolar
- Arquitetura disanápica das vias aéreas
- Resposta aumentada a alérgenos
- Encurtamento prematuro de telômeros

Longe de Estar Seguro no Útero: A Disanapse Anatômica

A exposição intrauterina à nicotina e poluentes não apenas irrita o pulmão fetal; ela o remodela permanentemente.

Pulmão Fetal Saudável

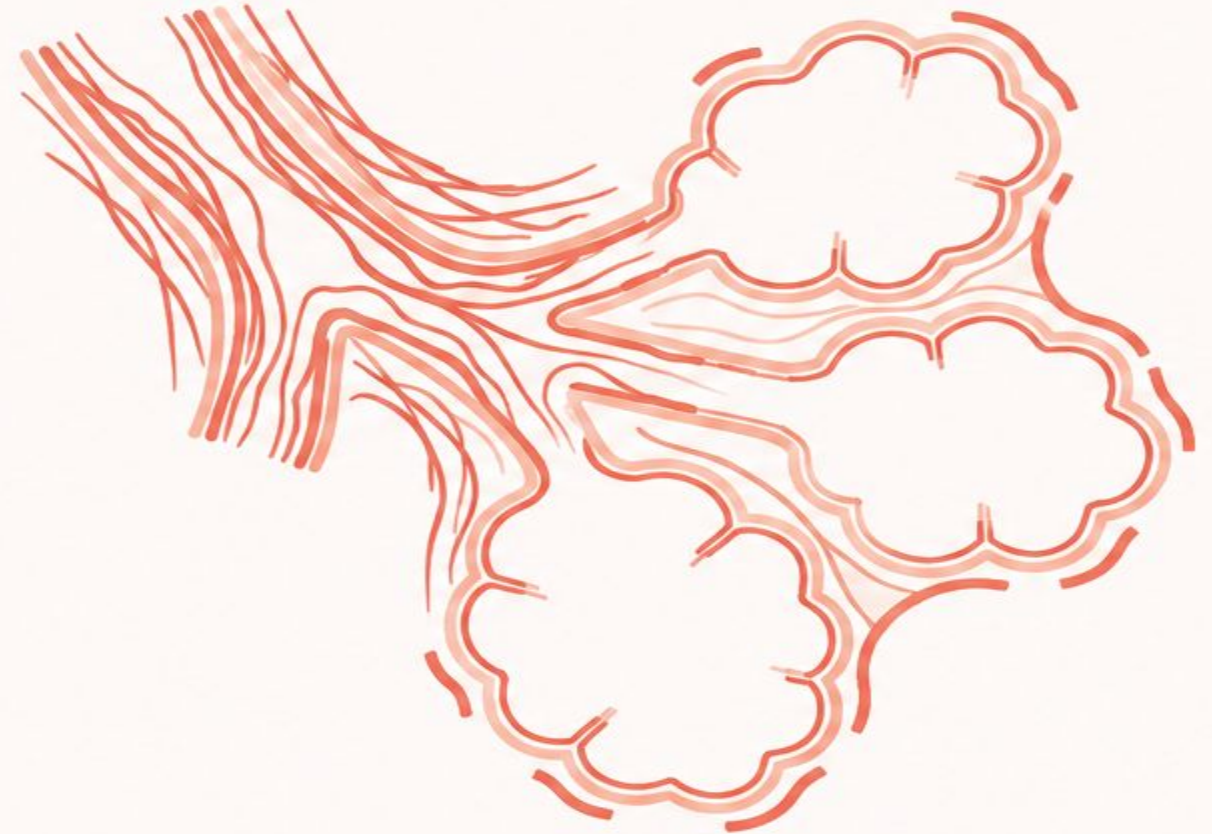


- Vias aéreas de calibre normal.

- Septação alveolar secundária completa.

- Relação VEF1/CVF perfeitamente balanceada.

Pulmão Fetal Exposto (Nicotina/Poluição)



- **Aumento de Colágeno:** Paredes espessadas e maior expressão de genes MUC5AC/MUC5B.

- **Falha na Septação:** Espaços alveolares aumentados (enfisema prematuro).

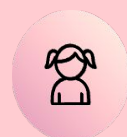
- **Disanapse:** Vias aéreas mais longas, mas com calibre estreito. Gera um VEF1 reduzido com CVF normal, travando a obstrução estrutural para a vida.

POLUIÇÃO E INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS



Poluição Interna e Externa

Exposição à poluição aumenta o risco de infecções respiratórias. Melhorar a qualidade do ar resulta em melhor crescimento pulmonar.



Infecções Respiratórias

Infecção respiratória nos primeiros 2 anos de vida, especialmente se tratada em hospital, associada com mortalidade precoce na vida adulta.



Vírus e Alérgenos

Combinação de infecção viral respiratória, sensibilização a alérgenos e exposição ambiental prediz fortemente exacerbações de asma.



DOENÇAS RESPIRATÓRIAS COM RAÍZES NA INFÂNCIA

01

DPOC

Estudo de Melbourne mostrou que aos 10 anos o grupo DPOC tinha função pulmonar pior (acompanhados até os 50 anos)

02

Asma de Início Tardio

Doença considerada em vida adulta, mas pacientes já tinham evidência de doença das vias aéreas aos 6 anos

03

Asma Ocupacional

Fatores de vida precoce aumentam o risco de asma ocupacional em trabalhadores expostos

04

Câncer de Pulmão

Exposição intraútero ao fumo aumenta risco.
Início do fumo na infância com exposição intraútero: risco 18 vezes maior

05

Fibrose Pulmonar Idiopática

Exposição materna ao fumo, início do fumo na infância e alto escore de risco poligênico: risco 16 vezes maior



STATE OF THE ART ARTICLE **OPEN ACCESS**

The Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia: Putting The European Respiratory/American Thoracic Guideline Into Practice

Katharine Harman^{1,2} | Amjad Horani³ | Amelia Shoemark^{2,4}

¹Department of Paediatrics, Kings College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK | ²PCD Diagnostic Centre, Royal Brompton Hospital, London, UK | ³Department of Cell Biology and Physiology, Washington University School of Medicine, Saint Louis, Missouri, USA | ⁴Department of Respiratory and Gastroenterology, University of Dundee, Dundee, UK

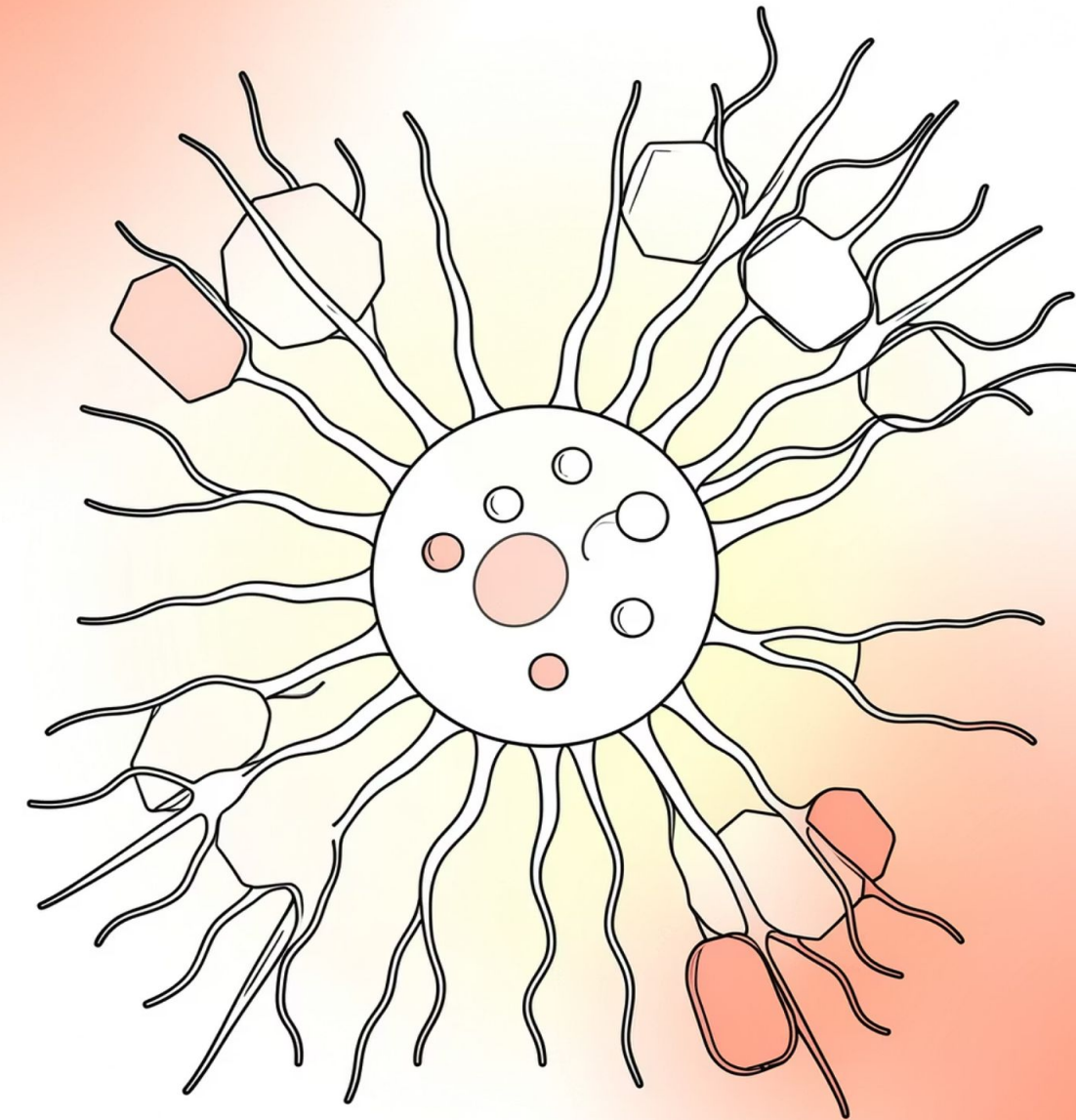
DISCINESIA CILIAR PRIMÁRIA

A Discinesia Ciliar Primária (DCP) é uma doença hereditária rara caracterizada por disfunção dos cílios móveis. Estes cílios, presentes nas vias aéreas superiores e inferiores, têm a função de propulsar muco e líquidos. Quando disfuncionais, resultam em:

- Doença pulmonar progressiva com bronquiectasias precoces
- Rinossinusite crônica e infecções de ouvido médio recorrentes
- Defeitos de lateralidade incluindo situs inversus
- Redução da fertilidade em ambos os sexos

Prevalência

Estimada em 1:7.500 pessoas, podendo ser maior em comunidades com altas taxas de consanguinidade.





DICINESIA CILIAR (PCD): MECANISMO DA DOENÇA

A dicinesia ciliar primária (PCD) é uma doença genética que afeta o movimento dos cílios móveis, causando depuração mucociliar ineficaz, infecções recorrentes e outras manifestações sistêmicas.

FUNÇÃO NORMAL DOS CÍLIOS

Cílios com estrutura normal batem de forma coordenada e rítmica.

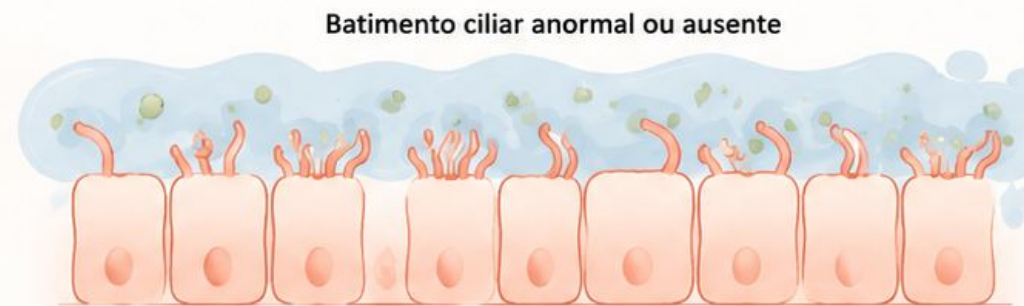


DEPURAÇÃO MUCOCILIAR EFICAZ

O batimento ciliar move o muco com partículas e microrganismos para fora das vias aéreas, mantendo os pulmões limpos e protegidos.

DICINESIA CILIAR (PCD)

Defeitos genéticos alteram a estrutura ou a função dos cílios, levando a um batimento anormal ou ausente.



DEPURAÇÃO MUCOCILIAR INEFICAZ

O muco não é removido de forma adequada, acumulando-se nas vias aéreas.

Isso favorece infecções recorrentes, inflamação crônica e dano progressivo às vias aéreas (bronquiectasias).

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES DOS CÍLIOS NA PCD

Ausência dos braços de dineína externa (BDE)



Perda da força propulsora do batimento ciliar.

Ausência dos braços de dineína interna (BDI)



Batimento ciliar descoordenado ou ineficaz.

Defeitos do par central de microtúbulos



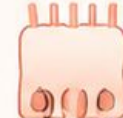
Perda da organização do batimento.

Desorganização dos microtúbulos axonemais



Batimento ciliar anormal ou estático.

Redução de cílios e micro-localização dos corpos basais



Menor número de cílios funcionais na superfície.

CAUSA GENÉTICA

Mutação em mais de 65 genes conhecidos associados à PCD.

CONSEQUÊNCIAS DA DICINESIA CILIAR



PULMONARES

Infecções respiratórias repetidas, tosse crônica, bronquiectasias e doença pulmonar progressiva.



ORL

Rinite crônica, sinusite e otite média recorrente com perda auditiva.



LATERALIDADE

Disfunção dos cílios nodais no embrião pode causar situs inversus totalis, dextrocardia ou heterotaxia.



FERTILIDADE MASCULINA

Cílios/flagelos espermáticos anormais → infertilidade masculina.



FERTILIDADE FEMININA

Disfunção ciliar nas trompas de Falópio pode causar subfertilidade feminina.



SNC (RARA)

Disfunção dos cílios endimários pode levar à hidrocefalia/ventriculomegalia.

PORQUE O DIAGNÓSTICO PRECOCE É CRUCIAL?



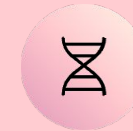
Preservação Pulmonar

Diagnóstico antes dos 8 anos
associado com função pulmonar
melhor durante toda a infância



Equipe Especializada

Gestão por equipe multidisciplinar
com tratamento de infecções e
limpeza das vias aéreas



Terapias Futuras

Diagnóstico genético essencial
para elegibilidade em ensaios
clínicos de terapias gênicas

Apesar da importância, o diagnóstico é frequentemente atrasado devido à heterogeneidade na apresentação clínica e sobreposição de sintomas com outras condições como fibrose cística e asma!

QUANDO SUSPEITAR?

1

Período Neonatal

Dispneia ao nascimento em RN termo, necessidade de oxigênio suplementar persistente, admissão à UTIN

2

Sintomas Respiratórios

Tosse produtiva persistente desde o início, rinite perene persistente, bronquiectasias precoces bilaterais

3

Defeitos de Lateralidade

Situs inversus totalis, dextrocardia, defeitos cardíacos congênitos complexos

4

Outros Sintomas

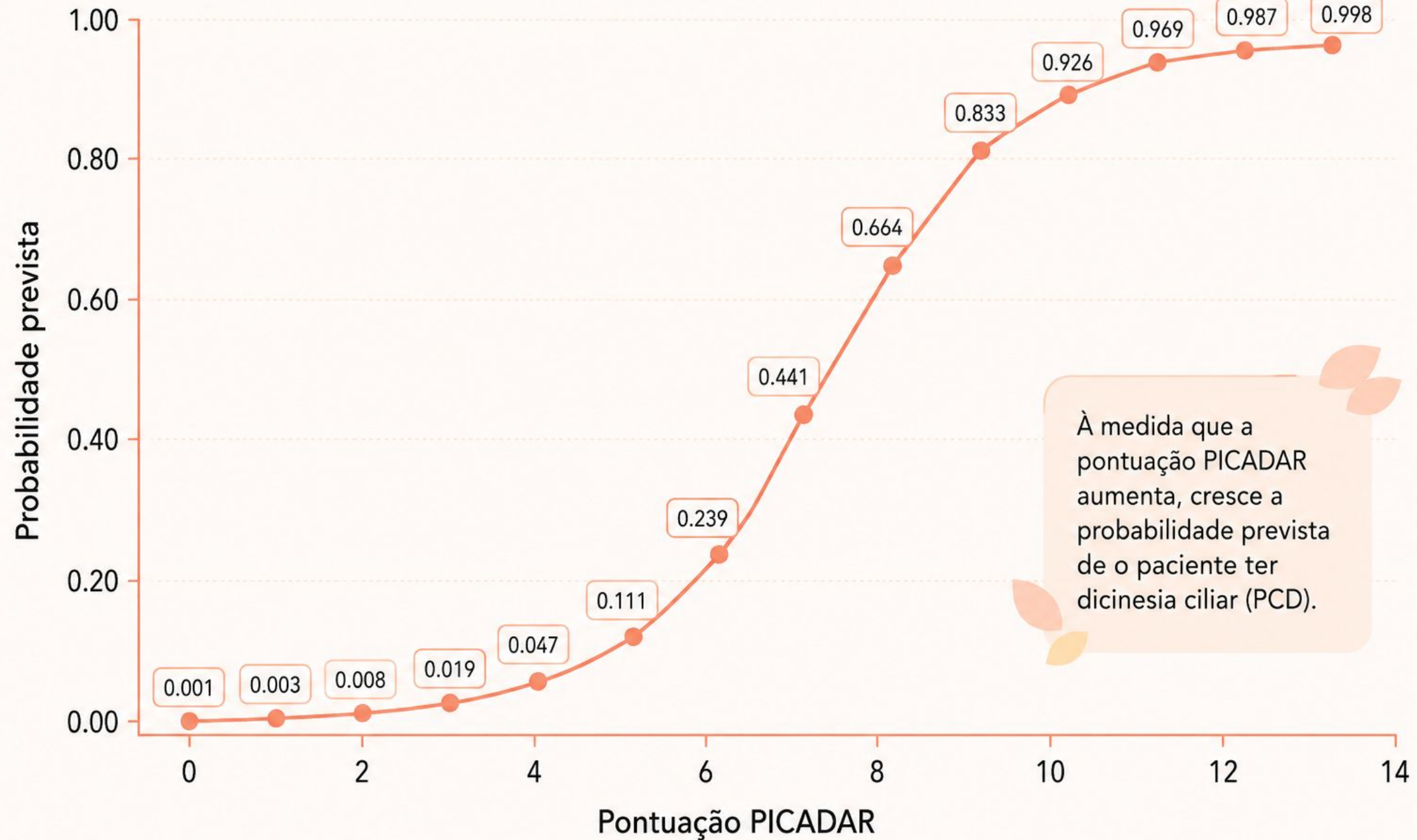
Problemas auditivos crônicos, infertilidade masculina e feminina



FERRAMENTAS DE PONTUAÇÃO CLÍNICA

PICADAR		
 O paciente tem tosse úmida diária que começou na primeira infância?	Sim – completar PICADAR Não – PARE. O PICADAR não foi desenvolvido para pacientes sem tosse úmida.	
1 O paciente nasceu pré-termo ou a termo?	Termo	2
2 O paciente apresentou sintomas respiratórios no período neonatal (ex.: taquipneia, tosse, pneumonia)?	Sim	2
3 O paciente foi admitido em unidade neonatal?	Sim	2
4 O paciente tem anormalidade de situs (situs inversus ou heterotaxia)?	Sim	4
5 O paciente tem defeito cardíaco congênito?	Sim	2
6 O paciente tem rinite perene persistente?	Sim	1
7 O paciente apresenta sintomas crônicos de ouvido ou auditivos (ex.: otite média serosa, perda auditiva, perfuração timpânica)?	Sim	1
Pontuação total =		

Probabilidade prevista de PCD de acordo com a pontuação PICADAR



TESTES DIAGNÓSTICOS PRINCIPAIS

Não existe teste padrão-ouro para DCP. O diagnóstico preciso requer combinação de múltiplas ferramentas realizadas em centros altamente especializados:



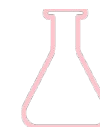
Genética

Atualmente, 70% dos pacientes têm variantes bialélicas identificadas em 65+ genes conhecidos.



Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

Análise ultraestrutural do axonema ciliar. Específica em 99% quando realizada em centro especializado, mas normal em 20–30% dos casos geneticamente confirmados.



Outros Testes Adicionais

Nitrito nasal (nNO), microscopia de vídeo de alta velocidade (MVAH) e imunofluorescência (IF) são valiosos quando usados em conjunto com genética e/ou MET.

Importante: Nenhum teste único tem 100% de especificidade e sensibilidade, necessitando abordagem com múltiplos testes.

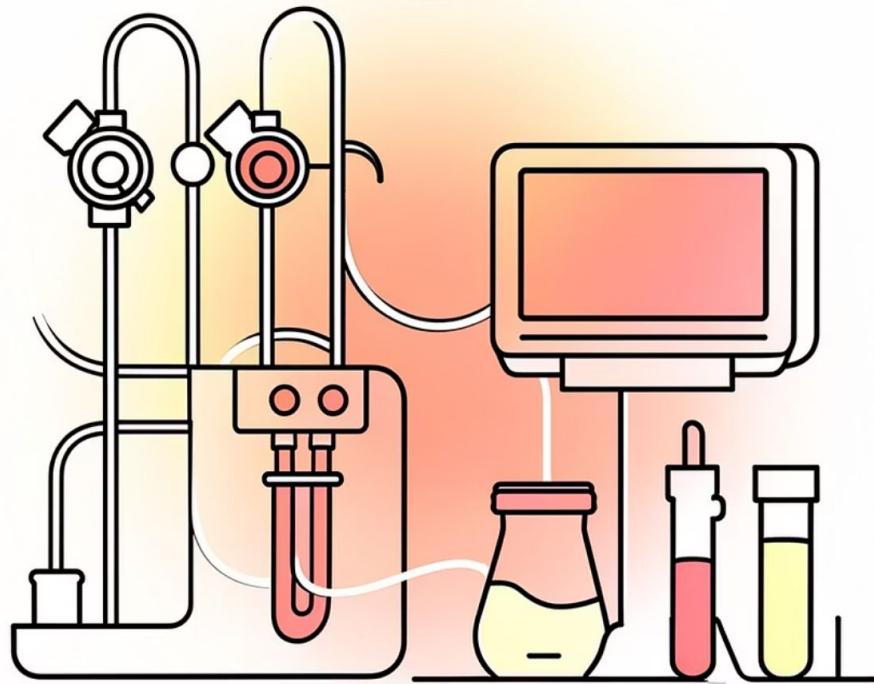
Nitrito Nasal (nNO)

Medição não invasiva e rápida.
Níveis baixos de nNO descritos
em pacientes com DCP.

Recomendações:

- Fortemente recomendado com certeza moderada (velum fechado)
- Condicional com certeza muito baixa (respiração tidal)
- Corte padrão: 77 nL/min
- Não usar como triagem em população geral

Requer dispositivo de medição por quimioluminescência e técnicas padronizadas.



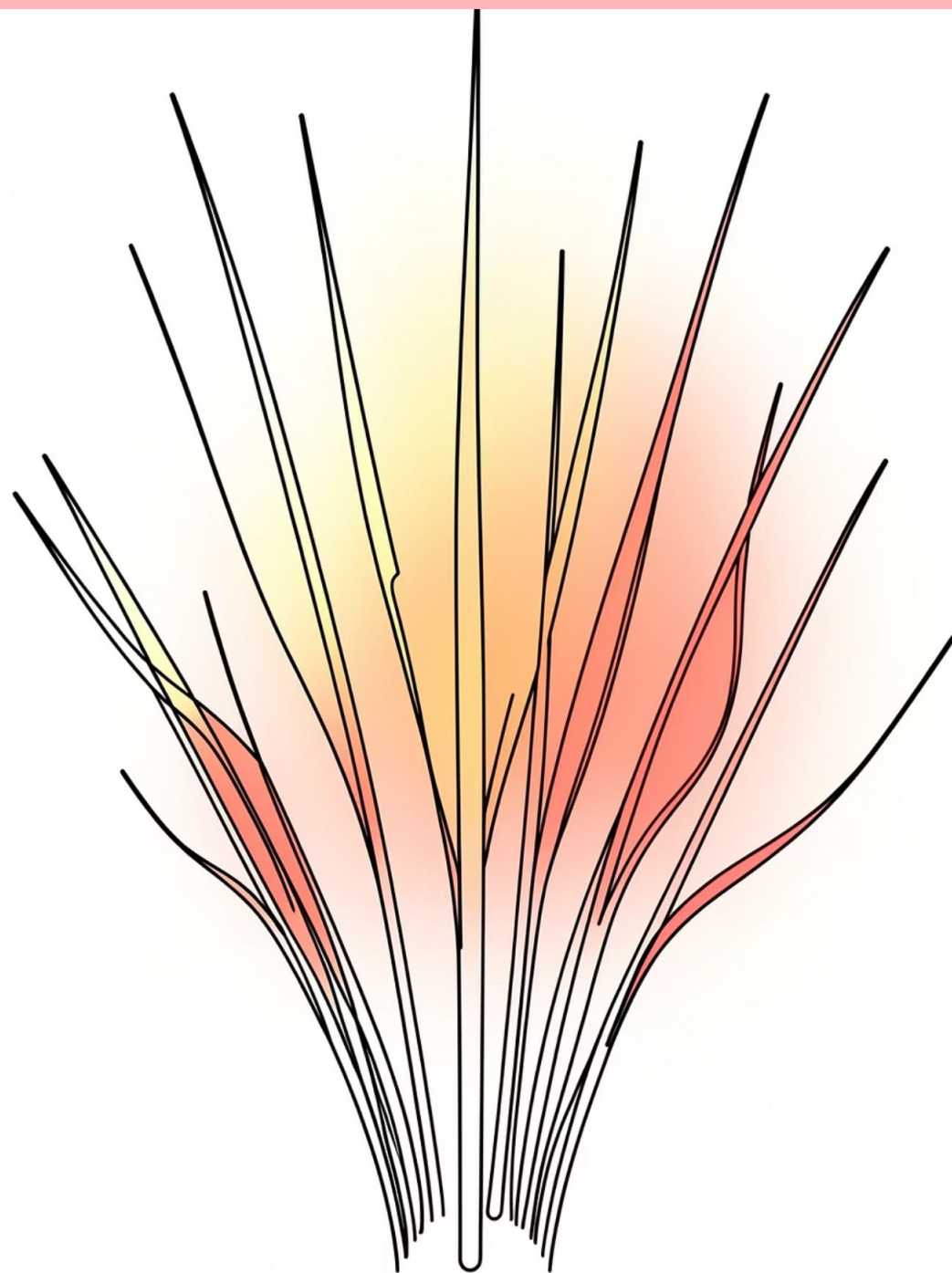
Microscopia de Vídeo de Alta Velocidade (MVAH)

Análise do padrão e frequência de batimento ciliar usando microscopia de luz.

Recomendações:

- Fortemente recomendado com certeza muito baixa
- Alta sensibilidade e especificidade
- Análise pós-cultura mais precisa
- Único teste que visualiza diretamente a discinesia ciliar

Útil quando MET inconclusiva (ex: variantes DNAH11, HYDIN, RSPH1).



IMUNOFLUORESCÊNCIA

Imunofluorescência (IF)

Fortemente recomendado com alta certeza de evidência. Painel de anticorpos fluorescentes aplicado em amostras de escovação nasal para identificar proteínas ausentes ou deslocalizadas.

Particularmente útil para resolver casos com variantes de significado incerto (VUS) e genes associados com MET normal ou próximo ao normal.

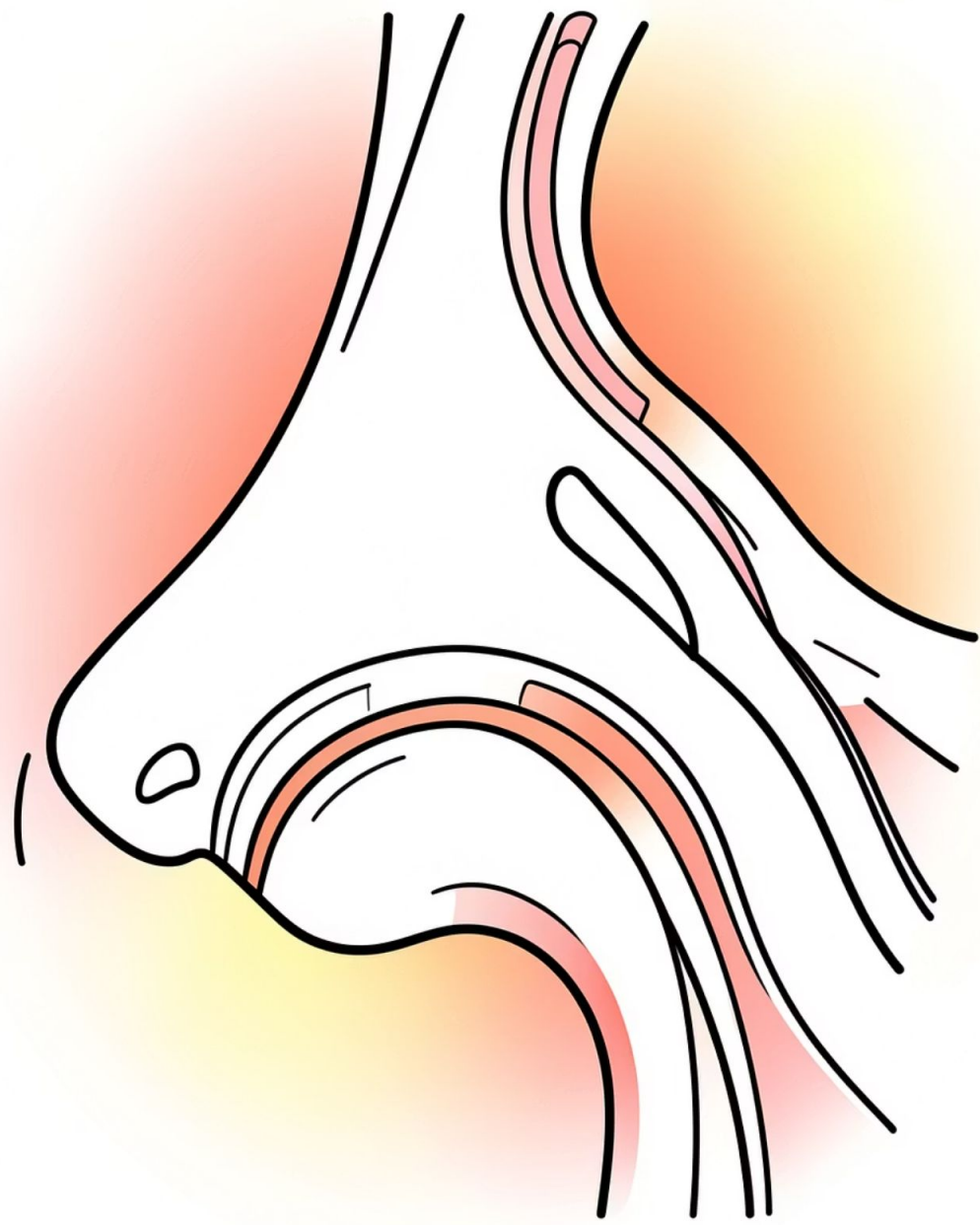
REVIEW

OPEN ACCESS

The Value of Nasal Nitric Oxide Measurement in the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia

Eric Gerardus Haarman¹  | Joël Israëls¹  | Niels Willem Rutjes¹ | Tamara Paff²

¹Department of Pediatric Pulmonology, Emma Children's Hospital, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands | ²Department of Pediatric Pulmonology, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands



ÓXIDO NÍTRICO NASAL



O Que é o ON?

Óxido nítrico é um gás livre-radical inorgânico pequeno produzido a partir da L-arginina pela família de óxido nítrico sintase (NOS).



Fonte Anatômica

Os seios paranasais representam a fonte anatômica dominante do NO nasal, com concentrações 10 a 100 vezes maiores que nas vias aéreas inferiores.



Funções Defensivas

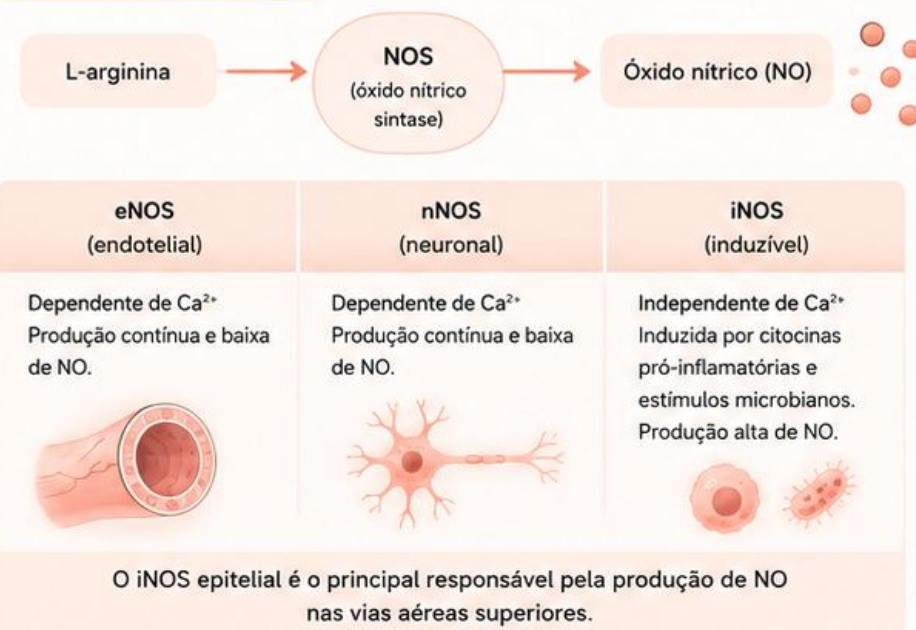
NO aumenta a frequência de batimento ciliar, possui efeitos antimicrobianos e antivirais, e modula respostas imunológicas locais.



BASE BIOLÓGICA DO ÓXIDO NÍTRICO NASAL (nNO)

O óxido nítrico (NO) é um gás sinalizador produzido no epitélio das vias aéreas superiores. O nNO reflete a produção combinada das cavidades paranasais e da mucosa nasal.

1. PRODUÇÃO DE NO

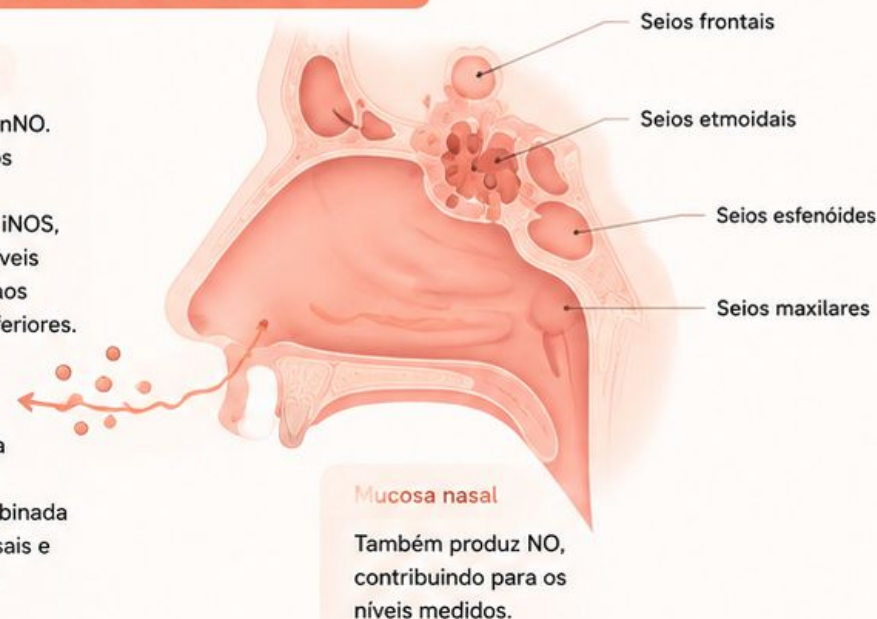


2. PRINCIPAIS FONTES ANATÔMICAS DO nNO

Seios paranasais

Principal fonte de nNO. O epitélio dos seios expressa altas concentrações de iNOS, gerando NO em níveis muito superiores aos das vias aéreas inferiores.

O nNO medido na narina resulta da contribuição combinada dos seios paranasais e da mucosa nasal.

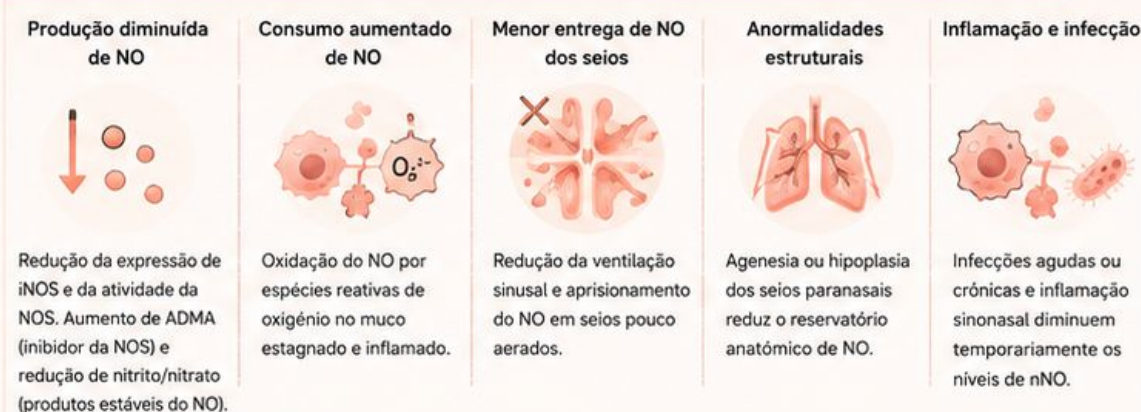


3. FUNÇÕES DO NO NAS VIAS AÉREAS



Essas funções posicionam o NO como um mediador central da defesa epitelial e da homeostase sinonasal.

4. POR QUE O nNO ESTÁ REDUZIDO NA DICSINESIA CILIAR PRIMÁRIA (DCP)?



Por esses motivos, o nNO é caracteristicamente baixo na DCP, embora possa haver alguma sobreposição com outras condições inflamatórias.



IMPORTANTE: A interpretação do nNO deve considerar a idade, a técnica utilizada, a presença de infecção e outras doenças inflamatórias, já que todos esses fatores podem influenciar os níveis medidos.

PORQUE O NO NASAL É BAIXO NA DCP?

Os mecanismos subjacentes à redução do NO nasal na DCP não são completamente compreendidos, mas vários processos biológicos provavelmente contribuem:



Síntese Impedida

Redução da expressão de NOS2 em células epiteliais nasais e níveis mais baixos de NO medidos diretamente dos seios.



Inibição Enzimática

Elevação de ADMA (dimetilarginina assimétrica), um inibidor endógeno da óxido nítrico sintase, reduzindo a produção de NO.



Entrega Impedida

Defeitos estruturais reduzem a ventilação sinusal e aprisionam NO em espaços sinusais mal aerados, impedindo sua liberação.

TÉCNICA NA MEDIÇÃO DO NO NASAL

Equipamentos

Quimioluminescência

Padrão-ouro com alta sensibilidade e exibição gráfica em tempo real. Mais cara, mas fornece análises mais precisas.

Sensores Eletroquímicos

Mais acessível, portátil e fácil de usar. Menos sensível, mas fornece resultados clinicamente aceitáveis com protocolos validados.

Técnicas de Amostragem

01 Exalação Contra Resistência

Técnica preferida em crianças cooperativas ≥ 5 anos. Induz fechamento velar confiável.

02 Apneia

Usada em crianças mais jovens para alcançar fechamento velar. Menos confiável que exalação contra resistência.

03 Respiração Tidal

Criança respira tranquilamente pela boca enquanto sonda nasal mostra continuamente. Viável desde o nascimento. Menos confiável.

DIRETRIZES ERS-ATS 2025

Em 2025, as diretrizes conjuntas ATS/ERS para DCP foram publicadas, harmonizando as abordagens anteriores. Para responder sobre a precisão diagnóstica do NO nasal, a diretriz incluiu cinco estudos que avaliaram NO nasal em populações -> **NO nasal ferramenta AUXILIAR**

Leigh et al.

Corte de 77 nL/min: sensibilidade 99%,
especificidade 100% em coorte caso-controle

1

Beydon et al.

Valores TB-nNO consistentemente mais baixos
que VC-nNO, mas alta precisão diagnóstica

3

Shapiro et al.

Sensibilidade de 97,3% e
especificidade de 96%

5

Marthin et al.

Sensibilidade 92-100%, especificidade 80-96%
usando diferentes técnicas de amostragem

2

Jackson et al.

Validação em coorte multicêntrica prospectiva
com trabalho-up diagnóstico abrangente

4

RELAÇÃO GENÓTIPO-NO NASAL

Com a expansão do número de genes associados à DCP nos últimos anos, incluindo muitos em que as anormalidades ultraestruturais são ausentes e os valores de NO nasal podem estar dentro do normal, a sensibilidade do teste de NO nasal pode ser superestimada.



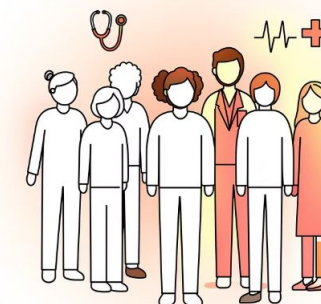
Genótipos com NO Normal

RSPH1, CCDC103, GAS8, FOXJ1 e outros mostram valores de NO que podem exceder pontos de corte clássicos.



Variação

Fenotípica
Mesmo dentro da mesma família ou genótipo, valores de NO podem variar consideravelmente entre indivíduos.



Heterogeneidade Clínica

DCP não deve ser considerada uma única doença, mas um amplo grupo de ciliopatias móveis com variabilidade.

Consideração Clínica: Pacientes com DCP com ultraestrutura normal apresentam desempenho diagnóstico reduzido, com maior sobreposição entre populações DCP e não-DCP.

CONCLUSÃO

Requisitos Técnicos

Medições precisas de NO nasal requerem técnicas apropriadas para a idade, protocolos padronizados e consciência de fatores que influenciam leituras.

Ferramenta Poderosa

NO nasal permanece uma ferramenta diagnóstica poderosa para DCP, especialmente em crianças mais velhas e adultos com genótipos clássicos.

Limitações Reconhecidas

Sua sensibilidade e especificidade declinam em populações do mundo real que incluem diversidade genética mais ampla e crianças mais jovens.

Estratégia Integrada

NO nasal deve ser interpretado como parte de uma estratégia diagnóstica integrada, dentro do contexto clínico e genético.

"Dado a heterogeneidade da DCP, nenhum biomarcador único pode ser esperado para performar uniformemente em todos os subtipos. O NO nasal deve ser interpretado em conjunto com características clínicas e testes diagnósticos complementares."



REVIEW

Treatment of Lung Disease in Primary Ciliary Dyskinesia: A Review of Current and Emerging Interventions

Robert A. Gardner¹  | Thomas W. Ferkol² | Adam J. Shapiro³

¹Department of Pediatrics, Levine Children's Hospital, Wake Forest University School of Medicine, Charlotte, North Carolina, USA | ²Department of Pediatrics, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA | ³Department of Pediatrics, McGill University Health Centre Research Institute, Montreal, Quebec, Canada

Funding: National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS); Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN); National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)

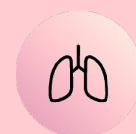
TERAPIAS ATUAIS

As diretrizes da Fundação PCD enfatizam o gerenciamento de sintomas através de abordagens combinadas:



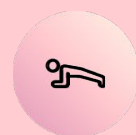
Antibióticos

Tratamento de exacerbações pulmonares agudas e terapia supressora crônica para pacientes com infecções frequentes



Técnicas de Limpeza das Vias Aéreas

Fisioterapia torácica convencional, dispositivos de pressão positiva, oscilação da parede torácica de alta frequência



Exercício Físico

Atividade física individualizada melhora capacidade de exercício e pode afetar a progressão da doença respiratória



Vacinação

Imunizações rotineiras contra patógenos respiratórios bacterianos e virais, incluindo influenza, pneumococo e SARS-CoV-2

TRATAMENTOS ATUAIS PARA DCP

Foco na redução de infecções, na melhora da depuração de secreções e no controle da inflamação.

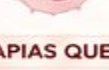
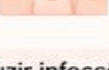
TRATAMENTO	MECANISMO DE AÇÃO	OBJETIVO CLÍNICO
 Antibióticos (agudos e profiláticos)	 Eliminam ou reduzem bactérias patogênicas nas vias aéreas.	 Tratar exacerbações, prevenir infecções e preservar a função pulmonar.
 Antibióticos inalatórios	 Entregam antibiótico diretamente nas vias aéreas, atingindo altas concentrações locais com menos efeitos sistêmicos.	 Reduzir carga bacteriana e prevenir colonização crônica, especialmente por <i>P. aeruginosa</i> .
 Azitromicina (uso crônico)	 Efeito antimicrobiano e imunomodulador: reduz inflamação, aumenta a depuração de patógenos e modula a resposta imune.	 Reduzir frequência de exacerbações e estabilizar a doença pulmonar.
 Fisioterapia respiratória e técnicas de depuração de vias aéreas	 Aumentam o fluxo de ar, vibração e/ou pressão para mobilizar e remover secreções das vias aéreas.	 Melhorar a limpeza das vias aéreas, reduzir infecções e sintomas respiratórios.
 Exercício físico regular	 Melhora a capacidade cardiorrespiratória e a força dos músculos respiratórios, além de estimular a depuração de secreções.	 Aumentar a tolerância ao exercício, qualidade de vida e controle da doença.
 Inalatores (hipertônicos)	 Atraem água para o muco, melhorando a depuração.	 Reduzir viscosidade do muco e facilitar a remoção de secreções.
 Corticoides inalatórios (uso seletivo)	 Reduzem a inflamação das vias aéreas ao inibir mediadores inflamatórios, especialmente quando há componente alérgico e/ou eosinofílico.	 Controlar inflamação associada e sintomas respiratórios em casos selecionados.



IMPORTANTE: As terapias atuais não corrigem o defeito ciliar, mas visam controlar infecções, reduzir inflamação, melhorar a depuração de secreções e preservar a função pulmonar.

TERAPIAS POTENCIAIS E EM DESENVOLVIMENTO PARA DCP

Foco em novas abordagens para reduzir infecções e inflamação, melhorar a depuração de muco e corrigir o defeito genético.

TERAPIA POTENCIAL	SÍTIO DE AÇÃO / ALVO	MECANISMO DE AÇÃO	OBJETIVO CLÍNICO
AGENTES ANTIMICROBIANOS E IMUNOTERAPIAS			
 Novos antibióticos inalatórios (ex.: amicacina, ciprofloxacino lipossomal)	 Epitélio das vias aéreas / bactérias patogênicas	 Entrega direcionada com altas concentrações locais e menor toxicidade sistêmica.	 Tratar ou prevenir infecções crônicas, especialmente por <i>P. aeruginosa</i> .
 Anticorpos monoclonais e vacinas (ex.: anti-PcrV/ Psl; vacinas de mRNA)	 Superfície bacteriana/ fatores de virulência e sistema imune	 Neutralizam fatores de virulência ou estimulam resposta imune protetora.	 Prevenir infecções por <i>P. aeruginosa</i> e reduzir exacerbações.
 Imunoglobulina G inalatória	 Imunidade local das vias aéreas	 Fornece anticorpos locais para neutralizar patógenos e modular inflamação.	 Reduzir infecções recorrentes e inflamação.
 Óxido nítrico inalatório	 Epitélio das vias aéreas / tônus vascular	 Vasodilatação e propriedades antimicrobianas e imunomoduladoras.	 Reduzir inflamação e carga bacteriana.
AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS E MODULADORES DA RESPOSTA IMUNE			
 Inibidores de DPP-1 (ex.: brensocatib)	 Neutrófilos (medula óssea e sangue)	 Inibem ativação de proteases (neutrofil elastase), reduzindo inflamação e dano tecidual.	 Reduzir exacerbações e retardar declínio da função pulmonar.
 Inibidores de fosfodiesterase (PDE-3/PDE-4)	 Células inflamatórias das vias aéreas	 Reduzem produção de citocinas inflamatórias e recrutamento de neutrófilos.	 Diminuir inflamação e melhorar sintomas.
 Inibidores de neutrofil elastase	 Proteases neutrofílicas no muco	 Bloqueiam enzimas proteolíticas que causam dano epitelial e persistência de inflamação.	 Proteger epitélio das vias aéreas e reduzir inflamação crônica.
TERAPIAS QUE ATUAM NA DEPURAÇÃO DE MUCO			
 Novos mucolíticos (ex.: erdoestéina, trisfosfina)	 Muco das vias aéreas	 Quebram ligações do muco ou modificam sua estrutura, reduzindo viscosidade.	 Facilitar a remoção de secreções e melhorar a tosse efetiva.
TERAPIAS GENÉTICAS E DE REPARO			
 Terapia com mRNA inalatório (encapsulado em LNP)	 Células epiteliais ciliadas das vias aéreas	 Entrega de mRNA que codifica proteínas ciliares para restaurar a estrutura e função dos cílios.	 Corrigir o defeito genético e restaurar a função ciliar e a depuração mucociliar.
 Terapia gênica (viral ou não viral)	 Células basais e progenitoras do epitélio	 Entrega do gene funcional para correção duradoura do defeito genético.	 Correção de longo prazo e regeneração de epitélio funcional.
 Regeneração do epitélio e medicina celular	 Epitélio das vias aéreas danificado	 Uso de células-tronco, organoides ou fatores de crescimento para restaurar o epitélio.	 Regenerar tecido e melhorar a função mucociliar.
	OBJETIVO FINAL: Reduzir infecções e inflamação, melhorar a depuração mucociliar e, futuramente, corrigir o defeito genético para restaurar a função ciliar.		

DESAFIO!

Barreiras Biológicas

Muco espesso, inflamação neutrofílica crônica, estresse oxidativo e junções apertadas dificultam penetração de agentes inalados e o atravessamento de células basais