

CLUBE DE REVISTA

PEDIATRIC PULMONOLOGY

JUNHO DE 2026

Alyce Garcia Meneses

R4 de Pneumologia Pediátrica HJPII

Anesthetic considerations in children with asthma

Adrian Regli^{1,2,3} | Aine Sommerfield^{4,5} | Britta S. von Ungern-Sternberg^{4,5,6}

¹Intensive Care Unit, Fiona Stanley Hospital, Perth, Western Australia, Australia

²School of Human Sciences, The University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia

³Medical School, The University of Notre Dame Australia, Fremantle, Western Australia, Australia

⁴Department of Anaesthesia and Pain Management, Perth Children's Hospital, Perth, Western Australia, Australia

⁵Perioperative Medicine Team, Telethon Kids Institute, Perth, Western Australia, Australia

⁶Division of Emergency Medicine, Anaesthesia and Pain Medicine, Medical School, The University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia

Correspondence

Britta S von Ungern-Sternberg, Department of Anesthesia and Pain Management, Perth Children's Hospital, 15 Hospital Avenue, Nedlands, WA 6009, Australia.
Email: Britta.regli-vonungern@health.wa.gov.au

Summary

Due to the high prevalence of asthma and general airway reactivity, anesthesiologists frequently encounter children with asthma or asthma-like symptoms. This review focuses on the epidemiology, the underlying pathophysiology, and perioperative management of children with airway reactivity, including controlled and uncontrolled asthma. It spans from preoperative optimization to optimized intraoperative management, airway management, and ventilation strategies. There are three leading causes for bronchospasm (1) mechanical (eg, airway manipulation), (2) non-immunological anaphylaxis (anaphylactoid reaction), and (3) immunological anaphylaxis. Children with increased airway reactivity may benefit from a premedication with beta-2 agonists, non-invasive airway management, and deep removal of airway devices. While desflurane should be avoided in pediatric anesthesia due to an increased risk of bronchospasm, other volatile agents are potent bronchodilators. Propofol is superior in blunting airway reflexes and, therefore, well suited for anesthesia induction in children with increased airway reactivity.

KEYWORDS

anesthesia, asthma, bronchial hyperreactivity, bronchoconstriction, bronchospasm, increased airway reactivity, pediatric, ventilation

Introdução

Crianças com asma e doenças reativas das vias aéreas apresentam maior risco de eventos adversos respiratórios perioperatórios.

EVENTOS ADVERSOS PERIOPERATÓRIOS:

- Broncoespasmo
- Laringoespasmo
- Tosse perioperatória
- Dessaturação
- Obstrução das vias aéreas

75%

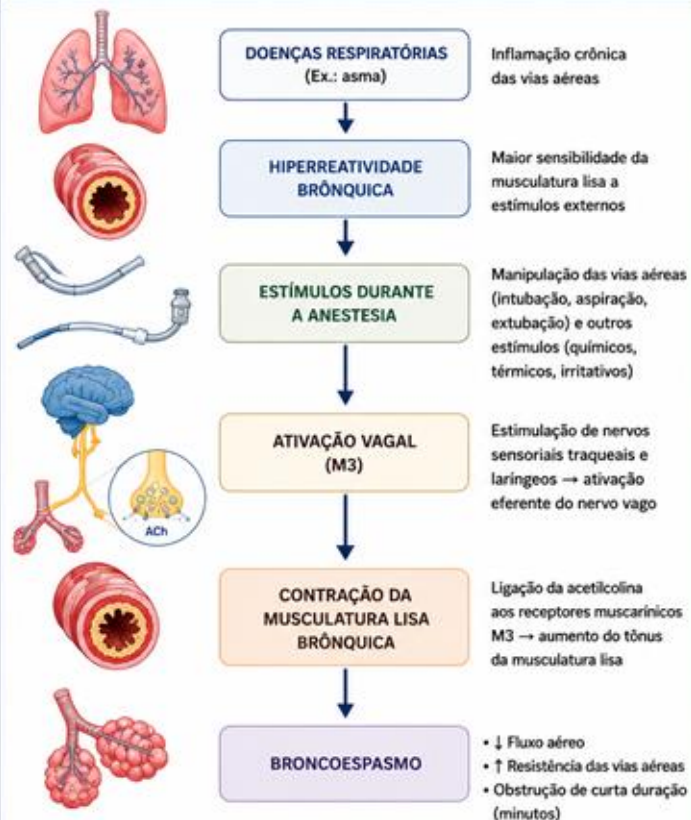
dos incidentes perioperatórios críticos
são de origem respiratória

30%

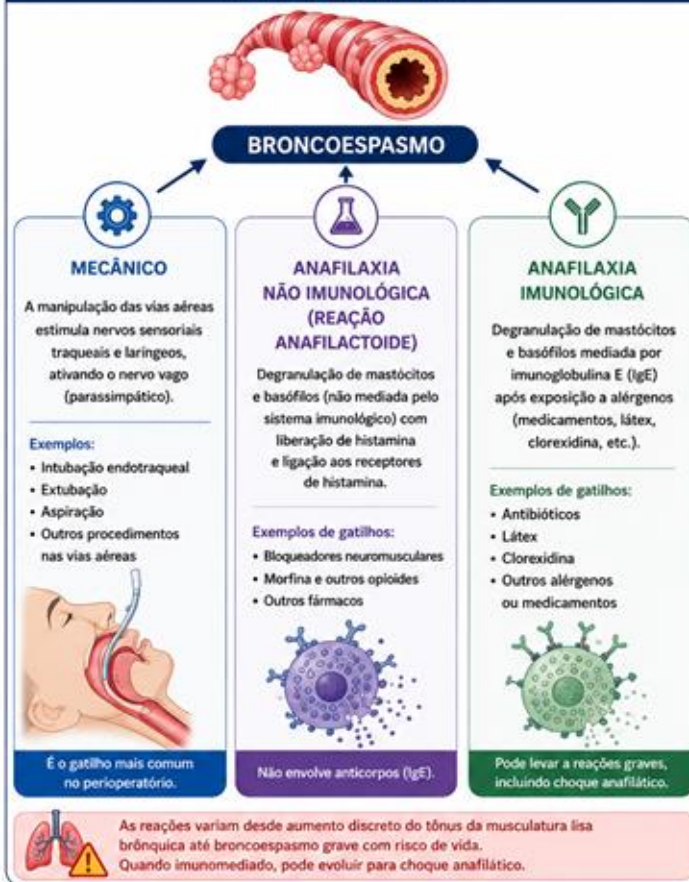
das paradas cardíacas perioperatórias
têm causa respiratória

Controle pré-operatório + manejo anestésico adequado = pilares para reduzir complicações

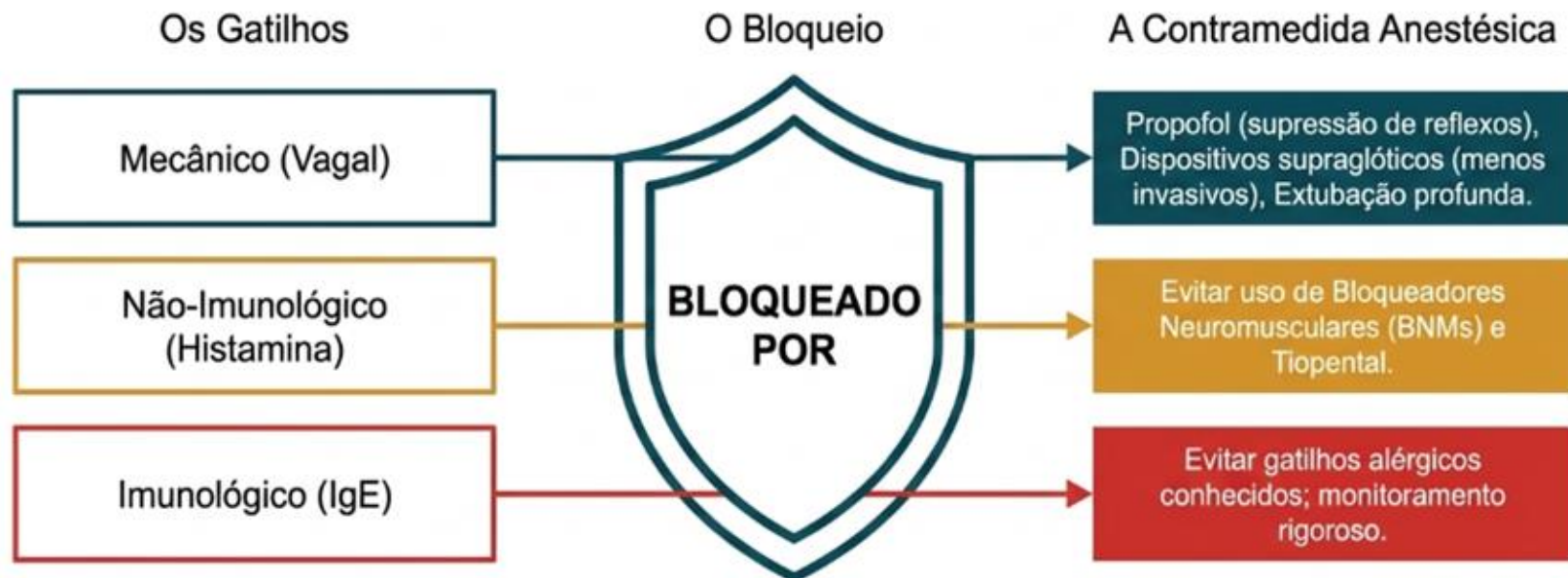
FISIOPATOLOGIA DA REATIVIDADE DAS VIAS AÉREAS PERIOPERATÓRIAS



GATILHOS PARA O BRONCOESPASMO PERIOPERATÓRIO



Estratégia: Bloqueio Direcionado



Manejo anestésico do paciente asmático

PRÉ-MEDICAÇÃO

CONSIDERAR

- B2 inalatórios 10 - 30 min antes do procedimento
- Alfa-2 agonistas (clonidina) - evidência em modelos animais de bloqueio de broncospasmo reflexo

EVITAR

Benzodiazepínicos: não reduzem bronco ou laringoespasmo e aumentam dessaturações e obstrução de vias aéreas

CUIDADO

Lidocaína IV: uso criterioso - relatos de aumento da resistência das vias aéreas em adultos asmáticos

MANEJO DAS VIAS AÉREAS

- Preferir dispositivos supraglóticos: máscara facial > máscara laríngea > TOT
- Tubo endotraqueal com CUFF
- A extubação profunda reduz tosse e dessaturação

FÁRMACOS ANESTÉSICOS

- **Indução:** Propofol IV - superior no bloqueio de reflexos de via aérea
- **Manutenção:** Agentes inalatórios (Sevoflurano e Isoflurano) - bons broncodilatadores.

Desflurano: **CONTRAINDICADO** — aumenta tônus brônquico e resistência

Fármacos anestésicos

Indução anestésica

Agentes anestésicos IV - Propofol (padrão ouro)

- Associados a um menor risco de causar broncoespasmo
- Superior na supressão de reflexos das vias aéreas
- Menor resistência após intubação

Cetamina - Alternativa

- Boas propriedades broncodilatadoras e de supressão
- Efeitos adversos: náuseas, alucinações

Tiopental - EVITAR

Alta probabilidade de desencadear broncoespasmo via anafilaxia não imunológica

Manutenção anestésica

Sevoflurano e Isoflurano - Seguros

- Propriedades broncodilatadoras diretas

Desflurano - Contraindicado

Aumenta o tônus do músculo liso bronquial e a resistência das vias aéreas com crianças com hiperreatividade

Bloqueadores Neuromusculares

- Evitar rotineiramente pelo risco de broncoespasmo
- Reversões com neostigmina ou Sugamadex também podem aumentar risco de hipersensibilidade

Manejo anestésico - Asma mal controlada

Adiar a cirurgia

Iniciar/intensificar tratamento e aguardar melhora respiratória. Considerar UTI pós-op e encaminhamento ao especialista.

Ventilação protetora

VC 8–12 mL/kg · FR 10–16/min · I:E ~1:4 · PEEP 0 - 4 cmH₂O Hipercapnia permissiva tolerada. Evitar hiperinsuflação dinâmica.

Broncodilatadores periop.

Ipratrópio + B2 (nebulização a cada 20–30 min).
Magnésio IV sulfato 75 mg/kg (máx 2,5 g) em > 5 anos.

Broncoespasmo grave no paciente em VM

Voláteis (sevo/iso) como adjuvantes broncodilatadores.
BNM considerados na fase inicial.
Desflurano: CONTRAINDICADO.

Corticosteroides

Continuar corticoides.
Se necessário: hidrocortisona IV 4 mg/kg (máx 100 mg) 6/6h ou prednisolona VO 1 mg/kg/dia.

Deterioração cardíaca

Hipotensão intraop: considerar hiperinsuflação dinâmica - desconectar ventilador para expiração completa.
Anafilaxia: epinefrina IM 0,01 mg/kg.

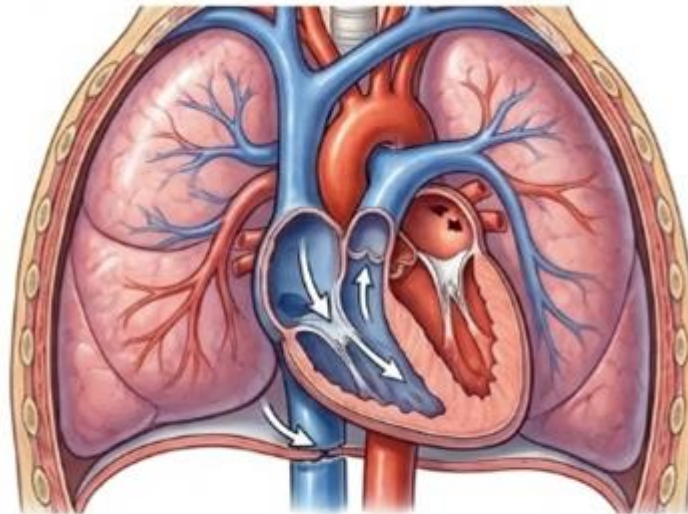
Crises Intraoperatórias - Hiperinsuflação Dinâmica

CAUSA: Gas Trapping



A obstrução ao fluxo aéreo impede a exalação completa. Ocorre o aprisionamento de ar, elevando drasticamente a pressão intratorácica.

EFEITO: Hipotensão Severa



A alta pressão intratorácica comprime o retorno venoso, resultando em hipotensão severa e potencial parada cardíaca.

Solução mecânica imediata: Desconectar o paciente do ventilador para permitir a exalação passiva completa do gás aprisionado nos alvéolos

Crises Intraoperatórias



Anafilaxia Imunológica

Sinais

Hipotensão severa, sibilância, rash urticariforme, angioedema.

Tratamento

Efedrina (0,01 mg/kg IM; máx 0,5 mg). Estabiliza mastócitos e provê broncodilatação com suporte cardiovascular.



Pneumotórax Hipertensivo

Sinais

Hipoxemia súbita após ventilação com máscara ou barotrauma.
Percussão/ausculta assimétrica.

Tratamento

Inserção imediata de dreno de tórax (após confirmação radiológica ou clínica).



Rolha de Secreção (Atelectasia)

Sinais

Oclusão de pequenas vias aéreas por muco, causando hipóxia refratária.

Tratamento

Aspiração endobrônquica cuidadosa (Atenção: a manipulação pode irritar a via aérea e piorar o fluxo).

Cuidados pós operatórios

ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA

- AINEs e paracetamol: manter protocolo habitual, salvo hipersensibilidade conhecida
- Aspirina: EVITAR em crianças pelo risco de Síndrome de Reye e Asma Induzida por Aspirina

CRITÉRIOS DE ALTA DA RPA

- Asma controlada + cirurgia sem intercorrências: critérios habituais de monitorização e alta
- Manter medicação habitual (inalatórios e corticoides); trocar VO por IV se necessário; nebulizadores se incapaz de usar dispositivo inalatório
- Exacerbação leve pós-extubação: avaliar extubação + considerar O₂ de alto fluxo umidificado ou VNI
- Asma mal controlada ou exacerbação grave intraoperatória → admissão em UTI para monitorização e continuidade do tratamento



ORIGINAL ARTICLE

Real-World Clinical Outcomes of Lumacaftor-Ivacaftor or Tezacaftor-Ivacaftor Therapy in Children With Cystic Fibrosis Homozygous for *Phe508del*

Nele Aerssens  | François Vermeulen | Mieke Boon  | Marijke Proesmans

Pediatrics Department, UZ Leuven, Leuven, Belgium

Correspondence: Nele Aerssens (nele.aerssens@student.kuleuven.be) | Marijke Proesmans (marijke.proesmans@uzleuven.be)

Received: 4 June 2025 | **Revised:** 6 May 2026 | **Accepted:** 4 June 2026

Contextualização

● Fibrose Cística

Doença genética autossômica recessiva por mutações no gene CFTR (canal de cloro e bicarbonato no epitélio). Causa infecções pulmonares recorrentes, inflamação crônica, insuficiência pancreática exócrina e menor expectativa de vida.

● Mutação Phe508del (F508del)

Mais comum na FC, homozigota em ~50% das crianças.

Causa dobramento incorreto da CFTR, degradada no retículo endoplasmático, com ausência funcional do canal iônico na superfície celular.

● Moduladores CFTR

- LUM/IVA (corretora + potenciadora): 2-11 anos.
- TEZ/IVA (corretora de 2ª geração + potenciadora, melhor tolerabilidade) - ≥12 anos.

● O que os ECRs demonstram

Ensaio fase 3: cloreto no suor -20 a -27 mmol/L, FEV1 +2 a +4 pp, menos exacerbações e ganho ponderal.

Objetivo

Avaliação retrospectiva de 1 ano de lumacaftor/ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor em coorte pediátrica de vida real homozigotos Phe508del — incluindo desfechos clínicos, microbiológicos, nutricionais, hepáticos, vitamínicos e oftalmológicos.

Desenho do Estudo

TIPO DO ESTUDO, LOCAL E ACOMPANHAMENTO

- Retrospectivo, observacional, monocêntrico
- Centro de FC do UZ Leuven, Bélgica (2021–2023)
- Realizado em visitas trimestrais durante 1 ano

DESFECHOS PRIMÁRIOS: FUNÇÃO PULMONAR

ppFEV1, FEV1 z-score, LCI, exacerbações e hospitalizações

DESFECHOS SECUNDÁRIOS

SCC, IMC z-score, microbiologia do escarro, função hepática, vitaminas (A, D, E), colesterol, IgG, status oftalmológico

N = 54

Crianças com Fibrose Cística



Mutações: 100%
Homozigotas para Phe508del

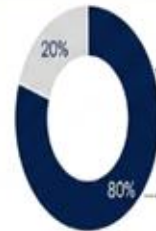


Sexo:
33 Meninos | 21 Meninas



Idade Média: 8.5 anos
(17 crianças < 6 anos)

Therapy Split



• **43 Pacientes:**
Lumacaftor/ivacaftor
(Idade média: 7.3 anos)

• **11 Pacientes:**
Tezacaftor/ivacaftor
(Idade média: 12.9 anos)

Baseline Health Status



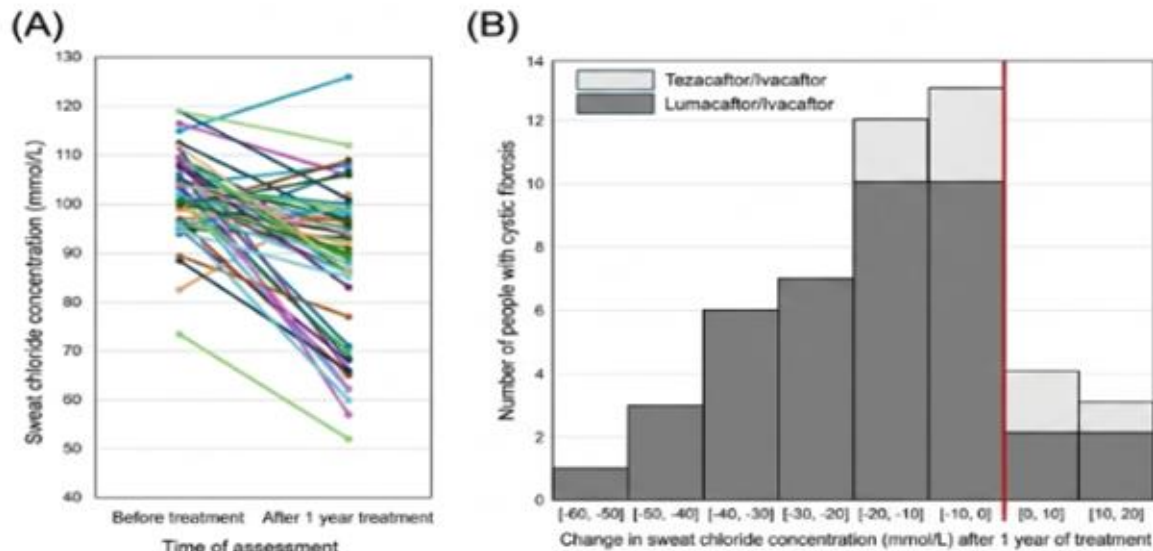
FEV1 Basal Médio: 100.5%
(Pulmões altamente preservados)

Cloreto no Suor (SCC) Basal:
103.2 mmol/L

TABLE 1 | Demographics and baseline pulmonary characteristics of the pediatric cystic fibrosis patients cohort, and the outcome after treatment with CFTR modulator for 1 year.

	Before modulator treatment	After 1 year modulator treatment	<i>p</i> -value ^a
<i>n</i>	54	54	
Male/Female	33/21	33/21	
Age at treatment start (years)	8.45 ± 0.56	9.45 ± 0.56	
SCC (mmol/L)	103.2 ± 1.4 (<i>n</i> = 54)	87.4 ± 2.3 (<i>n</i> = 49)	< 0.001 (<i>n</i> = 49)
ppFEV1 (%)	100.5 ± 2.6 (<i>n</i> = 37)	102.8 ± 2.5 (<i>n</i> = 37)	0.023 (<i>n</i> = 37)
ppFEV1 z-score	−0.65 ± 0.29 (<i>n</i> = 30)	−0.36 ± 0.28 (<i>n</i> = 30)	0.012 (<i>n</i> = 30)
LCI	8.76 ± 0.30 (<i>n</i> = 36)	8.61 ± 0.26 (<i>n</i> = 40)	0.28 (<i>n</i> = 35)
Number of exacerbations (in 1 year)	2.00 ± 0.25 (<i>n</i> = 53)	2.44 ± 0.20 (<i>n</i> = 54)	0.027 (<i>n</i> = 53)
Number of days with exacerbations (in 1 year)	43.4 ± 6.4 (<i>n</i> = 53)	47.8 ± 5.6 (<i>n</i> = 54)	0.25 (<i>n</i> = 53)
Number of hospitalisations due to exacerbations (in 1 year)	0.72 ± 0.16 (<i>n</i> = 53)	0.50 ± 0.14 (<i>n</i> = 54)	0.058 (<i>n</i> = 53)
Body weight z-score	−0.55 ± 0.10 (<i>n</i> = 54)	−0.51 ± 0.11 (<i>n</i> = 54)	0.21 (<i>n</i> = 54)
Height z-score	−0.69 ± 0.13 (<i>n</i> = 54)	−0.71 ± 0.13 (<i>n</i> = 54)	0.35 (<i>n</i> = 54)
BMI z-score	−0.19 ± 0.09 (<i>n</i> = 54)	−0.12 ± 0.09 (<i>n</i> = 54)	0.14 (<i>n</i> = 54)

Resultados - Redução do Cloreto no Suor



-14.0 mmol/L

Redução média no SCC após 1 ano
($p < 0.001$)

86%

Proporção de crianças que
apresentaram redução nos níveis de
cloreto.

Nota Clínica: Embora a redução seja
significativa, apenas 4% atingiram
níveis abaixo do limiar de diagnóstico
(60 mmol/L).

Resultados - Função Pulmonar

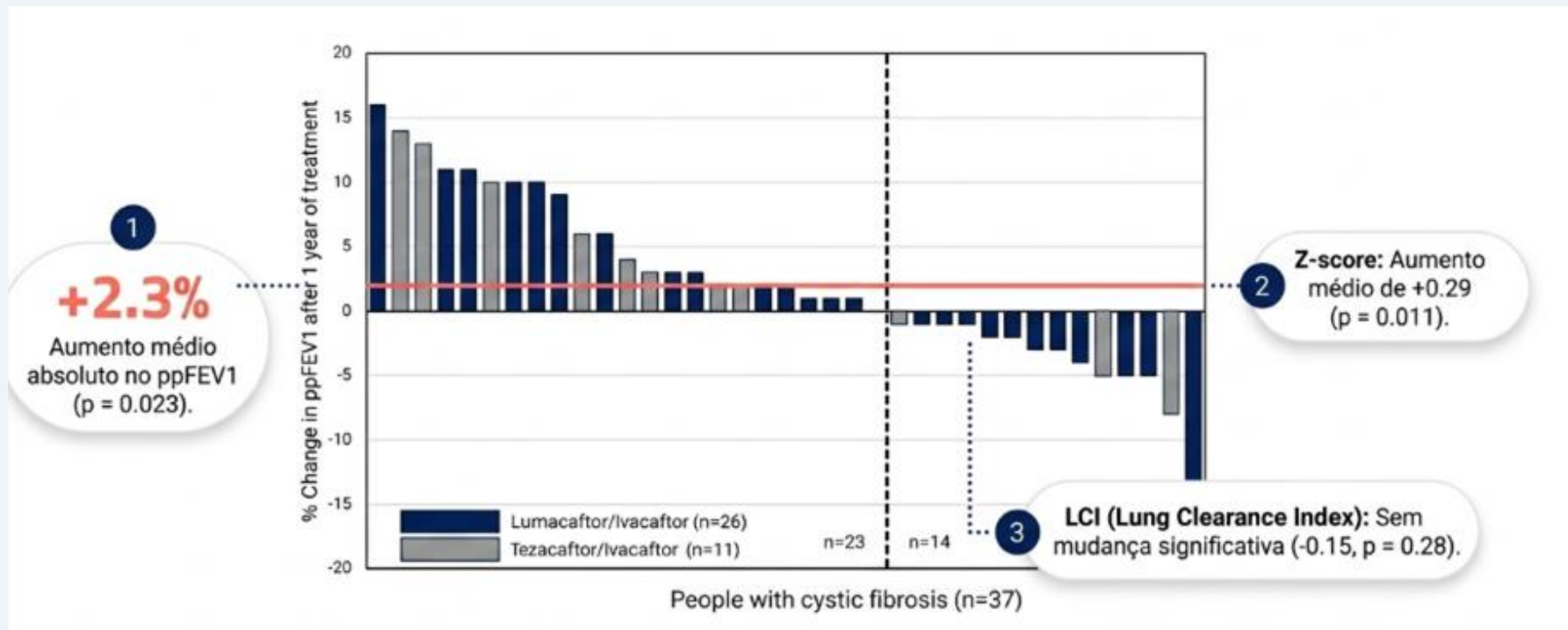


Gráfico em cascata (*waterfall plot*) mostrando a distribuição das alterações no ppFEV1 medidas após 1 ano de tratamento com lumacaftor/ivacaftor (n = 26, tom escuro) e tezacaftor/ivacaftor (n = 11, tom claro) em crianças com FC.

Resultados



Exacerbações **2,00 → 2,44**

Ano pré tratamento → Isolamento da COVID -19.

Ano após tratamento → abertura com aumento exposição.

- Dias de internação: 0,72 para 0,50 (redução da gravidade)
- Menor duração média de cursos de ATB



Nutrição **IMC z-score estável · p=0,14 · vitamina A subiu**

Sem melhora do IMC z-score - provável estado nutricional basal preservado.

Elevação da vitamina A - melhor absorção de gordura.



Segurança e Tolerabilidade - **100% de continuidade**

Oftalmológico: 2 casos de opacidades do cristalino - clinicamente não significativa

Parâmetros hepáticos e bioquímicos dentro dos limites normais ao longo de 1 ano.

Comparativo entre ensaios clínicos VS estudo atual

Métrica	Ensaio Clínico (RCT)	Mundo Real (Neste Estudo)
Redução de SCC	-20 a -27 mmol/L	-14 mmol/L
Motivo: Variabilidade de adesão no dia a dia e amplo espectro de inclusão clínica.		
Ganho de ppFEV1	+2% a +4%	+2.3%
Motivo: Função pulmonar basal mais alta nas crianças deste estudo comparado aos adultos dos RCTs de origem.		
Ambiente de Teste	Hiper-controlado	Variabilidade natural
Motivo: Menor padronização no acompanhamento ambulatorial reduz a capacidade de detectar mudanças sutis.		



STATE OF THE ART ARTICLE

Cystic Fibrosis–Asthma Overlap Syndrome: Current Understanding and Future Directions

Irina Miralda¹  | Daniel S. Aridgides² | Hazel Ozuna¹ | Rodney D. Britt Jr.¹ | Benjamin T. Kopp^{1,3} 

¹Department of Pediatrics, Center for Perinatal Research, Abigail Wexner Research Institute at Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA | ²Section of Pulmonary/Critical Care Medicine, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA | ³Division of Pulmonary Medicine, Sleep, and Cystic Fibrosis, Department of Pediatrics, Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

Correspondence: Irina Miralda (Irina.MiraldaMolina@nationwidechildrens.org)

Received: 12 March 2026 | **Revised:** 24 April 2026 | **Accepted:** 25 May 2026

Funding: National Institutes of Health, Grant/Award Numbers: NIH-R01HL158747, NIH-R01HL148171, NIH-R01HL155095, NIH-R01HL171245; Cystic Fibrosis Foundation, Grant/Award Number: CFF- MOLINA25F0

Síndrome de sobreposição Fibrose Cística - Asma (CFAOS)

Fibrose Cística (FC)

Mutação gene CFTR - canal de cloro disfuncional → muco espesso e prejuízo na função das células imunes

- Inflamação crônica e infecções recorrentes
- Declínio progressivo da função pulmonar

Manifestações pulmonares

- Bronquiectasia
- Obstrução
- Hiperresponsividade brônquica

CFAOS

Cystic Fibrosis–Asthma Overlap Syndrome

- Inflamação crônica das vias aéreas
- Sintomas respiratórios: tosse e sibilos
- Variabilidade da função pulmonar
- Resposta à broncodilatadores
- Hiper-responsividade brônquica
- Elevação de IgE e eosinófilos

Não existe “padrão ouro” para diferenciar FC e asma

A inflamação crônica e a doença pulmonar estrutural mascaram os critérios tradicionais de asma.

Asma

Doença heterogênea: inflamação crônica das vias aéreas → produção de muco + remodelamento VA → hiperresponsividade brônquica

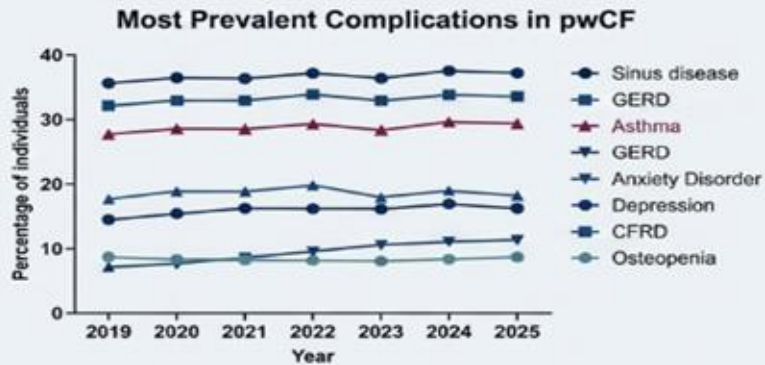
Endótipos

- **T2-alto:** eosinofilia · IgE elevado · IL-4/5/13
- **T2-baixo:** neutrofílico, menos responsivo

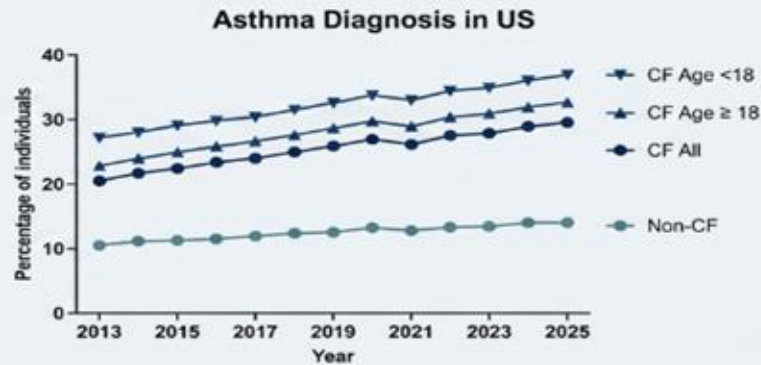
Síndrome de sobreposição Fibrose Cística - Asma (CFAOS)

"A sobreposição não é uma coincidência estatística; a disfunção do CFTR cria um ambiente propício para a hiper-reatividade das vias aéreas."

Most Prevalent Complications in pwCF



Asthma Diagnosis in US



Top 3

A asma figura como a 3ª complicação mais prevalente na FC nos últimos 5 anos.

~3x

Maior probabilidade de diagnóstico de asma em pwCF vs. população geral americana

Objetivos

Diagnóstico e terapêutica

Resumir abordagens atuais para diagnóstico e tratamento do CFAOS

Papel da inflamação T2

Explorar o papel da inflamação T2 na fisiopatologia e progressão da FC

Subgrupos e otimização

Identificar subgrupos clinicamente significativos e personalizar o tratamento

Métodos de busca:

PubMed: publicações sobre diagnóstico/tratamento de asma, marcadores de inflamação T2 em amostras de pwCF e CFAOS

FOCO TERAPÊUTICO

Corticosteroides, beta-2 agonistas, biológicos (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, tezepelumab) — todos com evidência limitada na FC

Implicações Clínicas

Inflamação T2 como modificador de gravidade

65%

dos adultos com FC (n = 483)
apresentaram características
de inflamação T2

Estudo de coorte com adultos com FC

Eosinofilia e IgE elevadas

Correlação com declínio do FEV1 e exacerbações com internação e/ou antibiótico IV, independentemente de infecção bacteriana.

Perfil fenotípico distinto

Doença pulmonar obstrutiva, doença alérgica, mais infecções e maior carga de complicações relacionadas à FC.

Maior risco de morte

Pacientes com assinatura inflamatória T2 têm risco aumentado de óbito em comparação aos sem inflamação T2 significativa.

Fatores que amplificam a inflamação T2 na FC

1

Agressão por alérgenos

Disfunção ciliar e hipersecreção de muco causam acúmulo de alérgenos nas vias aéreas, aumentando o estímulo alérgico.

2

Disbiose por ATB prolongado

A exposição prolongada a antibióticos na infância (comum na FC) gera disbiose microbiana e predispõe à inflamação alérgica e ao desenvolvimento de asma.

3

Infecções recorrentes

Infecções por *A. fumigatus*, *P. aeruginosa* e *S. aureus* induzem inflamação T2 e perpetuam o estímulo imune.

4

Defeito imune por CFTR

O CFTR é expresso por linfócitos, células dendríticas, células B e mastócitos; sua disfunção compromete funções imunes e potencializa a resposta a estímulos T2.

Mediadores T2 — efetores da cascata

Citocinas e anticorpos que esculpem o fenótipo asmático na fibrose cística

IgE

Gatilho de hipersensibilidade

- Ativa mastócitos e basófilos via FcεRI
- Elevada em 19–75% das coortes FC
- Correlaciona-se com declínio do FEV₁

IL-4

Indutor da via Th2

- Direciona diferenciação Th2 e troca para IgE
- Mais receptores em monócitos na FC
- Amplifica a resposta inflamatória

IL-5

Comandante dos eosinófilos

- Diferenciação e sobrevivência de eosinófilos
- 46–75% dos adultos FC com eosinofilia
- Pior com *Aspergillus* e M. abscessus

IL-13

Motor da obstrução

- Hipersecreção de muco + hipercontratibilidade
- Reduz absorção de líquido epitelial
- Elevada em pré-escolares com FC

Estes efetores fixam o fenótipo asmático dentro da fisiologia da FC.

Alarminas epiteliais

Liberadas pelo dano epitelial persistente, amplificam toda a resposta T2

IL-33

O alarme amplificado

- Liberada no dano estrutural basal
- Proteases de neutrófilos a tornam 30× mais bioativa
- Recrutamento massivo de eosinófilos
- Encontrados em BAL e em pulmões terminais de pessoas com FC

TSLP

O sinalizador de remodelamento

- Liberada por patógenos e lesão epitelial
- Promove hiperplasia do músculo liso
- Preditor de exacerbação grave

Uma única revisão menciona a TSLP como uma potencial alarmina na fibrose cística

DANO EPITELIAL PERSISTENTE → ciclo contínuo de inflamação T2

Inflamação T2 na era dos moduladores CFTR

Mensagem-chave: O ETI (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) melhora a função epitelial, mas a programação imune T2 sistêmica não é prontamente revertida pela correção do CFTR.



O que diminui após ETI

Redução da IgE, em parte por efeito direto do ETI sobre *A. fumigatus* (ruptura da parede fúngica), reduzindo o estímulo antigênico.



O que persiste após ETI

- Eosinófilos permanecem elevados em múltiplas coortes.
- IL-5 e IL-4 séricas não reduzem após ETI.
- Vias de asma/T2 positivamente após 3 meses pós-ETI.
- Efeito sobre IL-9, IL-13 e IL-33 em amostras de pacientes ainda indefinido.

Corticoides e β_2 -agonistas — benefício limitado

Predomínio neutrofílico na FC reduz a eficácia das terapias clássicas de asma

Corticoides sistêmicos

SEM BENEFÍCIO

- >9.000 exacerbações: sem ganho de curto prazo
- STOP2 sem benefício clínico relevante
- Toxicidade metabólica e óssea

Corticoides inalatórios

USO COMPLEXO

- Cochrane: não altera exacerbações nem FEV₁
- Não atinge a inflamação neutrofílica
- Favorece *A. fumigatus* e micobactérias

β_2 -agonistas (SABA/LABA)

ALÍVIO TEMPORÁRIO

- Melhora pequena e transitória do FEV₁
- Uso crônico dessensibiliza o receptor
- ICS/LABA útil no fenótipo eosinofílico

A inflamação neutrofílica dirigida por proteases torna estas terapias pouco efetivas na FC.

Imunobiológicos — terapia guiada por biomarcador

Sem ECR específicos para CFAOS; evidência extrapolada de asma grave e ABPA

Omalizumab	Anti-IgE	↓ exacerbações e dependência de corticoide na ABPA; ↑ ppFEV ₁ no subgrupo com asma.	MODERADA
Mepolizumab	Anti-IL-5	Benefício em ABPA com fenótipo T2; seguro mesmo com co-infecção por P. aeruginosa/MRSA.	EMERGENTE
Dupilumab	Anti-IL-4Rα	Resposta em rinossinusite com pólipos no fenótipo T2; nula sem atopia/eosinofilia.	PRELIMINAR
Benralizumab	Anti-IL-5R	Forte racional: clearance rápido de tampões de muco na asma eosinofílica grave.	SEM ESTUDOS EM FC
Tezepelumab	Anti-TSLP	Maior eficácia pan-endótipo na asma; TSLP praticamente inexplorada na FC.	SEM ESTUDOS EM FC

Seleção por biomarcador (IgE, eosinófilos, IL-5) é o que define a resposta — não o sintoma.

Terapias emergentes — alvos upstream

Vias inflamatórias a montante como próximos alvos promissores em CFAOS

Eixo TL1A / DR3

anti-TL1A (PF-06480605)

- TL1A sinaliza via receptor de morte DR3
- Induz muco (via ILC2) e fibrose independente de IL-13
- Segurança e eficácia em colite ulcerativa

Potencial para tratar tampão mucoso E dano estrutural irreversível

Morte celular / IL-33

tozorakimab (anti-IL-33)

- PANoptose libera alarminas como IL-33
- IL-33 alimenta recaída e resistência a corticoide
- ↓ sinalização T2 em ensaios iniciais

Abordagem tratável para ABPA refratária a corticoide

Alvos a montante podem desligar a cascata T2 sem a toxicidade dos corticoides.

Conclusões e limitações

Conclusões

- 1 CFAOS é um fenótipo relevante, porém mal definido, na interseção de suscetibilidade genética, disfunção epitelial e desregulação imune.
- 2 Moduladores do CFTR transformaram a função epitelial, mas a inflamação das vias aéreas permanece heterogênea e incompletamente resolvida.
- 3 A deficiência de CFTR parece aumentar a responsividade a estímulos T2, mais do que dirigir intrinsecamente a inflamação T2 (contexto-dependente).
- 4 É necessário migrar da prescrição baseada em sintomas para a seleção de pacientes guiada por biomarcadores, com atenção ao risco infeccioso e à segurança.

Limitações

- Ausência de ECR específicos para a população CFAOS; evidência extrapolada de asma eosinofílica grave e ABPA.
- Falta de critérios diagnósticos padronizados para CFAOS.
- Estudos frequentemente sem estratificação por status CFAOS, o que pode obscurecer efeitos de subgrupo.
- Dados de IL-9, IL-13 e IL-33 pós-modulador ainda escassos; TSLP praticamente inexplorada na FC.



ORIGINAL ARTICLE

Comparison of Long Term Effects of Treatment of Different CFTR Modulators in People With Cystic Fibrosis

Paulina Famulska¹  | Barbara Więckowska² | Beata Narożna³ | Ewa Sapiejka¹  | Marta Osińska¹  | Anna Musiał⁴ | Aleksandra Szczepankiewicz³ | Katarzyna Tąpolska-Jóźwiak³  | Anna Wiesner³  | Anna Steinert-Dymecki¹ | Maria Jóźwiak¹  | Irena Wojsyk-Banaszak³ 

¹Department of Paediatrics and Cystic Fibrosis, Polanki Children's Hospital, Gdańsk, Poland | ²Department of Computer Science and Statistics, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland | ³Department of Paediatric Pulmonology, Allergy and Clinical Immunology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland | ⁴Department of Diabetology, Auxology and Paediatric Obesity, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Correspondence: Paulina Famulska (p.famulska@gmail.com)

Received: 16 October 2025 | **Revised:** 11 April 2026 | **Accepted:** 22 May 2026

Contexto e Objetivo

Objetivo:

Avaliação multifacetada de 12 meses de três terapias com moduladores CFTR (LUM/IVA, TEZ/IVA e ELX/TEZ/IVA) em coorte de vida real pediátrica e adulta polonesa, comparando desfechos respiratórios, nutricionais e qualidade de vida.

Evidências anteriores

LUM/IVA **(crianças 2–5 anos, homoz** **F508del)**

Reduções sustentadas em cloreto no suor e função pulmonar estável. Melhorias no crescimento e função pancreática.

TEZ/IVA **(crianças 6-11 anos, ≥1 alelo** **F508del ou variante de função** **residual)**

Reduções em cloreto no suor, função pulmonar estável e melhora nos desfechos respiratórios.

ELX/TEZ/IVA (≥1 alelo F508del)

Melhoras significativas em função pulmonar, exacerbações, cloreto no suor e QV em crianças, adolescentes e adultos.

Desenho do Estudo

TIPO DO ESTUDO E LOCAL

Prospectivo, observacional em 2 centros de FC na Polônia (mai/2022 a out/2023)

CARACTERÍSTICAS DA COORTES

- 146 pWCF - 2 a 56 anos. 50% sexo feminino. 51,4% crianças (< 18 anos)
- 59,6% homozigoto F508del
- Visitas à cada 3 meses durante 12 meses

COMPARADORES

ELX/TEZ/IVA (n=146) vs TEZ/IVA (n=31) e LUM/IVA (n=9)

DESFECHOS RESPIRATÓRIOS

Espirometria (FEV1, CVF, MEF50), oscilometria (IOS), índice de clearance pulmonar (LCI), escore de Brasfield e SK

DESFECHOS NUTRICIONAIS E LABORATORIAIS

IMC, peso, altura, cloreto no suor (SwCl), vitamina D3, função hepática

QUALIDADE DE VIDA

CFQ-R (versões por faixa etária (> 6 anos e para cuidadores)

Alterações nos parâmetros clínicos ao longo do tratamento

TABLE 3 | Changes in clinical parameters over a 12-month treatment period (All Patients).

	Changes on consecutive visits coefficient SE		Difference in the response to specific therapy			
			LI vs ETI		TI vs ETI	
			Coefficient SE	p	Coefficient SE	p
FEV1 z. score	0.19 ± 0.02	2.83E-16	-0.28 ± 0.15	0.062	-0.18 ± 0.05	1.50E-04
FVC. EX z. score	0.15 ± 0.02	6.84E-12	-0.02 ± 0.14	0.862	-0.14 ± 0.04	1.00E-03
LCI z. score	-0.67 ± 0.18	2.32E-04			-1.61 ± 3.04	5.97E-01
X10 z. score	0.05 ± 0.02	1.00E-03	-0.06 ± 0.08	0.464	-0.08 ± 0.03	1.40E-02
FRES z. score	-0.11 ± 0.04	8.00E-03	0.09 ± 0.15	0.555	0.22 ± 0.08	5.00E-03
AX	-0.11 ± 0.03	1.65E-05	0.09 ± 0.13	4.71E-01	0.13 ± 0.05	1.50E-02
SwCI	-8.64 ± 0.64	4.59E-35	6.55 ± 2.35	0.006	6.47 ± 1.37	3.14E-06
Brasfield score	-0.58 ± 0.07	5.99E-16	0.69 ± 0.23	0.003	0.64 ± 0.14	1.12E-05
S-K score	2.35 ± 0.2	9.06E-26	-2.91 ± 0.71	5.47E-05	-1.75 ± 0.42	4.70E-05
Respiratory Parent	2.79 ± 0.87	2.00E-03			3.41 ± 5.44	5.32E-01
Respiratory Patient	3.08 ± 0.38	1.36E-15			-8.04 ± 2.25	3.75E-04
BMI z. score	0.09 ± 0.01	8.64E-20	-0.05 ± 0.03	0.171	-0.1 ± 0.02	6.65E-07
Weight z. score	1.24 ± 0.08	8.96E-49	-0.74 ± 0.28	0.008	-0.54 ± 0.16	1.00E-03
Height z. score	1.12 ± 0.07	1.75E-42	0.55 ± 0.18	2.00E-03	-0.04 ± 0.13	7.82E-01

ELX/TEZ/IVA é superior em todos os desfechos relevantes

PARÂMETRO	ELX/TEZ/IVA (n=106)	TEZ/IVA (n=31)	LUM/IVA (n=9)
FEV1 z-score	+0,97*	n.s. (p=0,7)	n.s.
LCI z-score	-3,55*	Melhora similar	n.d.
Cloreto no suor (SwCl)	-34,66 mmol/L*	-3,4 a -12,3 mmol/L	Menos consistente
Escore de Brasfield	Melhora signif.*	Sem melhora signif.	Sem melhora signif.
Escore S-K (clínico)	Melhora signif.*	Inferior ao ETI*	Inferior ao ETI*
IMC z-score (pediátrico)	+0,47 z-score*	Sem mudança	Limitado (6–9 meses)
QoL (domínio resp.)	Melhora signif.*	Inferior ao ETI	n.d.
Vitamina D3	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração

* p<0,05 · n.s.=não significativo · n.d.=não disponível · Melhora mais evidente nos primeiros 3 meses de tratamento

RESULTADOS — Função Pulmonar

ELX/TEZ/IVA demonstra melhora significativa; TEZ/IVA melhora parâmetros de ventilação oscilatória; LUM/IVA sem efeito significativo

VEF1 (FEV1) z-score

+0,97*

ELX/TEZ/IVA — melhora significativa em 12m ($p < 0,001$).
TEZ/IVA e LUM/IVA: sem variação significativa.

CVF (FVC) z-score

+0,75*

ELX/TEZ/IVA — melhora significativa ($p < 0,001$). Crianças e adolescentes respondem mais que adultos.

LCI z-score

-3,67*

Melhora nos primeiros 3 meses em ELX/TEZ/IVA ($p = 0,003$). Melhora independente do modulador ao longo de 12m.

X10 z-score (IOS)

+0,05*

TEZ/IVA significativamente menor que ETI ($p = 0,014$). Melhora em todos os grupos ao longo do tempo.

FRES z-score

-0,11*

TEZ/IVA e ELX/TEZ/IVA: melhora significativa. Frequência de ressonância reduzida indica melhora de elastância.

AX (área de reatância)

-0,11*

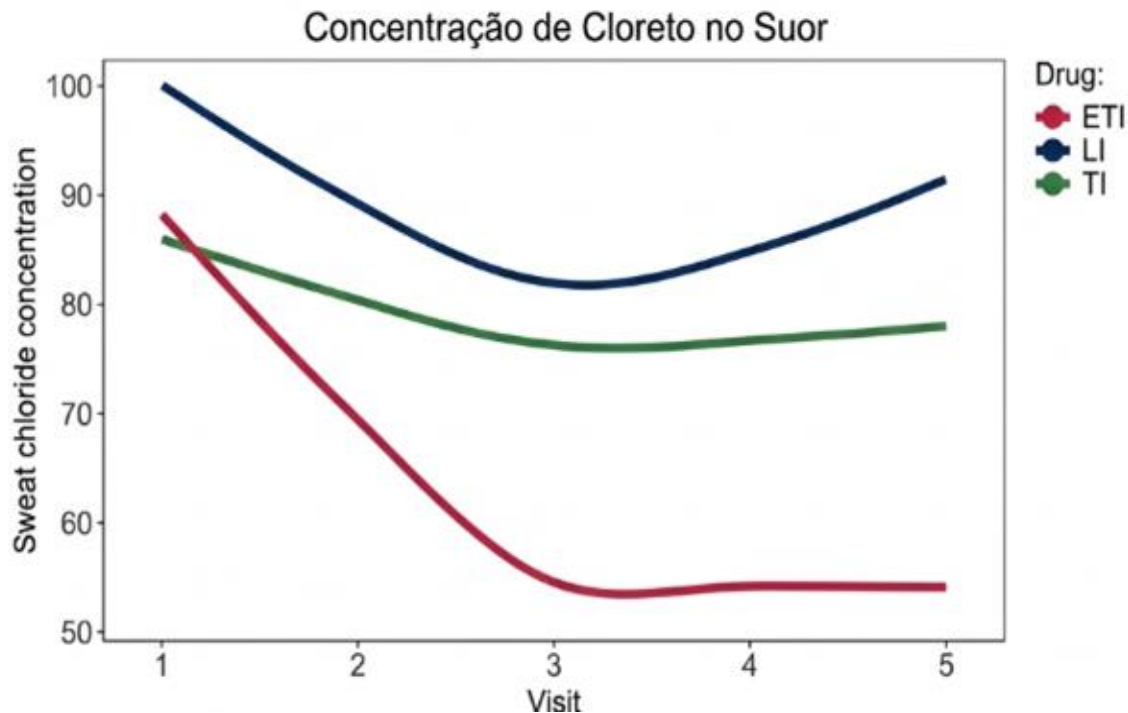
Redução significativa em ELX/TEZ/IVA ($p < 0,001$). TEZ/IVA com melhora em 12m. LUM/IVA sem dado comparativo.



Crianças/adolescentes: melhor resposta em VEF1 e CVF que adultos. LCI: melhora em todos os grupos sem diferença etária.

RESULTADOS — Cloreto no Suor

SwCl: marcador bioelétrico da atividade do CFTR — redução reflete melhora funcional do canal

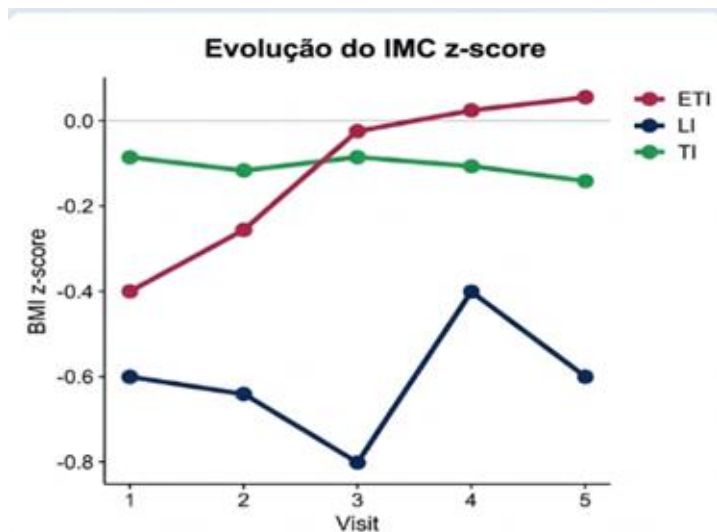


ETI Geral:
-34.66
mmol/L
em 6 meses

ETI Pediátrico:
-43.96
mmol/L
em 12 meses

RESULTADOS — Dados Antropométricos

Ganhos significativos em peso, altura e IMC em todos os grupos — ELX/TEZ/IVA com maiores efeitos



+0,47

IMC z-score

RESULTADOS — Scores Clínicos e Qualidade de Vida

Melhora em todos os scores com ELX/TEZ/IVA; melhora parcial com TEZ/IVA; LUM/IVA sem dados robustos

QUALIDADE DE VIDA — CFQ-R

✓	ELX/TEZ/IVA	Melhora na maioria dos domínios, incluindo respiratório (pac.+3,08* e pais+2,79*)
✓	TEZ/IVA	Melhora em domínios respiratórios. Pais: sem diferença significativa vs ETI
⚠	Sem mudança	Domínio emocional, saúde (cuidador), escola — em nenhum grupo
📊	Padrão temporal	Maior mudança nos primeiros 3 meses; efeito mantido até 12m
👶	Crianças	TEZ/IVA: maior melhora no domínio respiratório vs adultos (p<0,001)

Conclusões

- 1 ELX/TEZ/IVA é superior em todos os desfechos: função pulmonar, SwCl, antropometria, Brasfield, S-K e QV ao longo de 12 meses.
- 2 Efeito mais expressivo nos primeiros 3 meses, com manutenção do benefício até 12m — novos ganhos subsequentes são raros.
- 3 Crianças/adolescentes apresentam respostas superiores em SwCl, peso e domínio respiratório do CFQ-R.
- 4 Vitamina D3 não respondeu a nenhum modulador — reforça necessidade de suplementação independente da terapia.
- 5 Dados de vida real corroboram ensaios clínicos e suportam o ELX/TEZ/IVA como terapia de escolha sempre que elegível.



ORIGINAL ARTICLE

Diaphragmatic Atrophy in Children Undergoing Mechanical Ventilation After Cardiac Surgery

Clarice Laroque Sinott Lopes¹  | Raissa Queiroz Rezende¹ | Cláudia Ricachinevsky¹ | Jefferson Pedro Piva²

¹Pediatric Intensive Care Unit, Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil | ²Pediatric Intensive Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Correspondence: Clarice Laroque Sinott Lopes (claricesinott@hotmail.com)

Received: 1 September 2025 | **Revised:** 25 May 2026 | **Accepted:** 27 May 2026

Funding: Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul, Grant/Award Number: 21/2551-0002063-6

Keywords: cardiopathies | diaphragm | mechanical ventilation | pediatric intensive care unit | ultrasound

Introdução

Disfunção diafragmática induzida por ventilação mecânica - DDIV

Perda na geração de força inspiratória, caracterizada por atrofia das fibras musculares do diafragma decorrente da ventilação mecânica (VM). Alterações incluem redução do Tdi e da fração de espessamento diafragmático (dTF), observadas mesmo após curtos períodos de VM.

FATORES CLÍNICOS

- Sepse
- Desnutrição
- Distúrbios hidroeletrolíticos
- Desequilíbrios hormonais

USO DE DROGAS

- Corticoides
- Bloqueadores NM
- Sedativos prolongados

RELAÇÃO COM VM

- Polineuromiopatia da DC
- VM prolongada
- Modos controlados

Ultrassonografia diafragmática

BENEFÍCIOS

- Alta confiabilidade interobservador
- Correlação com medidas invasivas de função muscular
- Avaliação à beira do leito (POCUS)
- Sem exposição à radiação ou riscos de transporte
- Monitoramento de espessura (Tdi) e contratilidade (dTF)

PARÂMETROS AVALIADOS

- **Tdi insp / Tdi exp** - Espessura do diafragma na inspiração e expiração (mm)
- **dTF** - Fração de espessamento = $(Tdi\ insp - Tdi\ exp) / Tdi\ exp$
- **ED** - Excursão diafragmática (cm)
- **Pimax** - Pressão inspiratória máxima — avaliada no TRE

Desenho do estudo

TIPO DE ESTUDO

Coorte prospectiva observacional

LOCAL E PERÍODO

UTIP - Hospital da Criança Santo Antônio (Santa Casa POA)

Abr–Nov 2022

MOMENTOS DA REALIZAÇÃO US

pré-operatório (basal), pós-op imediato (0–24h), pós-op tardio (48–72h) e no dia da extubação

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO (n=153 → 50)

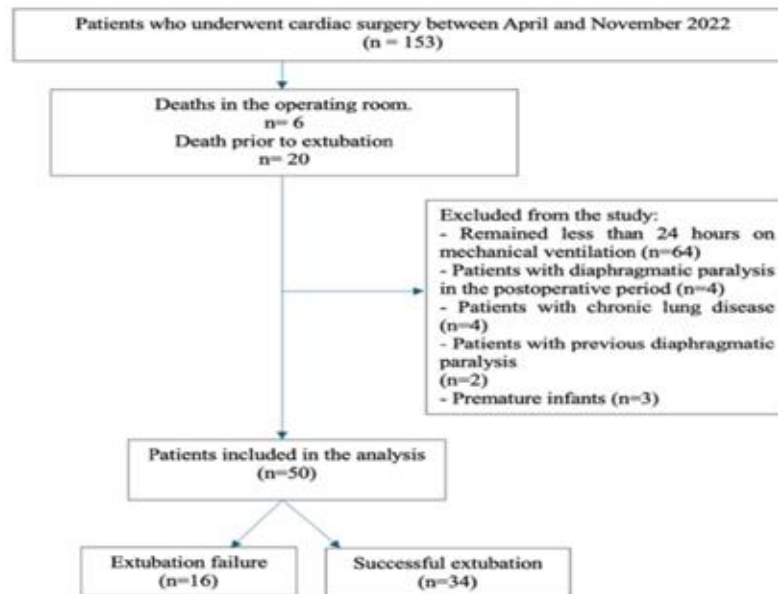


FIGURE 1 | Patients included in the cohort for diaphragmatic ultrasound evaluation. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](https://onlinelibrary.wiley.com)]

Desfechos e Amostra

DESFECHO PRIMÁRIO

Atrofia diafragmática: redução $\geq 10\%$ na espessura expiratória inicial (Tdi exp) em qualquer momento pós-operatório.

DESFECHO SECUNDÁRIO

Falha de extubação: necessidade de reintubação nas primeiras 72 h após extubação planejada.

153

cirurgias no período

50

coorte final

16

falhas de extubação

1,3 m

mediana de idade

3,5 kg

peso mediano

Resultados

56%

dos pacientes apresentaram atrofia ($\geq 10\%$ redução Tdi exp)

32%

Falha de extubação na coorte - alta complexidade cirúrgica

63,3%

dos pacientes com VM >7 dias desenvolveram atrofia

ATROFIA × FALHA

OR 1,00 n.s.

Atrofia isolada não foi preditor independente de falha, diferente de estudos com adultos.

dTF · MULTIVARIADA

OR 0,934* p=0,023

Maior dTF associado a sucesso de extubação. Marcador da reserva contrátil diafragmática.

Pimax · MULTIVARIADA

OR 0,86* p=0,007

Maior Pimax associado a sucesso. Avaliado após TRE de 30 min.

* Ajustado por idade e peso. n.s. = não significativo. Redução progressiva do Tdi exp ao longo dos 4 momentos (p=0,001).

Conclusões e limitações

Por que atrofia não prediz falha?

Coorte neonatal (mediana 1,3 meses): apenas ~25% fibras tipo I ao nascer. Modo ventilatório com suporte de pressão pode ter protegido parcialmente. Alta complexidade cirúrgica (RACHS-1 ≥ 3 em 78,9%).

dTF como marcador funcional

dTF e Pimax foram preditores independentes de sucesso: refletem reserva contrátil ativa, que a atrofia estrutural isolada não captura.

Aplicações clínicas do POCUS

Detecção de atrofia em VM prolongada, monitoramento de assincronia e ajuste das pressões de suporte no desmame.

LIMITAÇÕES

- Amostra pequena (n=50)
- Heterogeneidade das cardiopatias limita isolar fatores
- Desmame multifatorial dificulta achar preditor único
- Futuro: coortes maiores, algoritmos de ML e abordagens multimodais

CONCLUSÃO:

Atrofia diafragmática é frequente e precoce (56%). dTF e Pimax são preditores independentes de sucesso. O POCUS diafragmático deve entrar na rotina de desmame da UTIP.