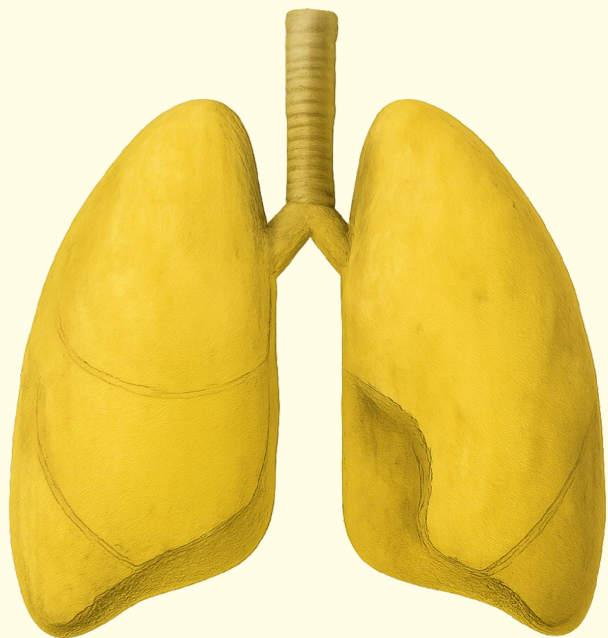




CLUBE DE REVISTA ANNALS OF ATS AGOSTO 2026

Luíla Oliveira Vasconcelos - R4 Pneumologia Pediátrica HIJPII

AnnalsATS

Annals of the American
Thoracic Society

Vol 23 | No 8
August 2026

IMPACT
FACTOR
6

 **ATS** American
Thoracic
Society.
thoracic.org



University of British Columbia, Vancouver campus, Canada. Photograph courtesy of UBC Media. Photo provided by Samaneh Salimian, PhD, corresponding author of "Performance of Cardiovascular Disease Risk Prediction Tools in Chronic Obstructive Pulmonary Disease," in this issue of AnnalsATS.

1154

Consensus palliative care referral criteria
for people with idiopathic pulmonary
fibrosis: an international Delphi study

1190

Indications, techniques, and safety of
cryotherapy and cryobiopsy via flexible
bronchoscopy in pediatric patients

1197

Comparing clinical assessments of
pneumonia to bronchoalveolar lavage
results in critically ill patients with
suspected pneumonia

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Role of casual contact in drug-resistant tuberculosis transmission: a molecular epidemiology study

Neel R. Gandhi^{1,2,*}, Kogieleum Naidoo^{3,†}, Keeren Lutchminarain^{4,5}, Shaheed V. Omar⁶, Hikari Yoshii⁷, Fay Willis¹, Resha Boodhram³, Thabisile Gwala⁶, Angela Campbell¹, Megan M. Coe⁸, A. Nichole Evans¹, Linrui Tang^{9,†}, Melanie H. Chitwood¹⁰, Senzo R. Hlathi³, Patience N. Mbatha³, Lavania Joseph⁶, Hermina Van Der Meulen⁶, Koleka Mlisana^{4,11}, Samuel M. Jenness^{1,†}, Mark N. Lurie¹², Barry N. Kreiswirth¹³, Joshua L. Warren¹⁴, Kristin N. Nelson¹, Sara C. Auld^{1,2,†}, James C.M. Brust¹⁵, Ted Cohen^{10,†}, Barun Mathema⁹, N. Sarita Shah^{1,2}

¹Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, GA, United States

²Department of Medicine, School of Medicine, Emory University, Atlanta, GA, United States

³CAPRISA-MRC HIV/TB Pathogenesis and Treatment Research Unit, Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa (CAPRISA), Durban, South Africa

⁴Department of Medical Microbiology, School of Laboratory Medicine and Medical Science, University of KwaZulu Natal; Inkosi Albert Luthuli Central Hospital, Durban, South Africa

⁵Centre for Enteric Diseases, National Institute for Communicable Diseases, National Health Laboratory Service, Johannesburg, South Africa

⁶Centre for Tuberculosis, National and WHO Supranational TB Reference Laboratory, National Institute for Communicable Diseases, National Health Laboratory Service, Johannesburg, South Africa

⁷Department of Pediatrics, School of Medicine, Emory University, Atlanta, GA, United States

⁸Department of Global Health, University of Washington, Seattle, WA, United States

⁹Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, United States

¹⁰Department of Epidemiology of Microbial Diseases, Yale School of Public Health, New Haven, CT, United States

¹¹National Health and Laboratory Service, Johannesburg, South Africa

¹²Department of Epidemiology, School of Public Health, Brown University, Providence, RI, United States

¹³Center for Discovery and Innovation, Hackensack Meridian Health, Nutley, NJ, United States

¹⁴Department of Biostatistics, Yale School of Public Health, New Haven, CT, United States

¹⁵Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, NY, United States

*Corresponding author: Neel R. Gandhi, Department of Epidemiology, Emory University Rollins School of Public Health, 1518 Clifton Road NE, CNR 3031, Atlanta, GA 30322, United States (neel.r.gandhi@emory.edu).

[†]Neel R. Gandhi and Kogieleum Naidoo contributed equally.

O Problema Global

A tuberculose (TB) permanece como a principal causa infecciosa de morte no mundo. A emergência de TB multirresistente (MDR) e extensamente resistente (XDR) comprometeu os avanços no combate a TB, exigindo medicamentos de segunda linha mais tóxicos e menos eficazes.

A Lacuna no Conhecimento

A transmissão é o principal responsável da TB resistente em países de alta carga, mas **onde e entre quem ela ocorre é pouco compreendido**. A crença tradicional é de que o contato próximo e prolongado é o principal mecanismo – porém estudos mostram que apenas 9% a 30% dos casos genotipicamente ligados podem ser atribuídos a esse tipo de contato.

A Hipótese

A transmissão por **contato casual em ambientes comunitários** é hipotetizada como o principal responsável da incidência de TB em cenários de alta carga, mas poucos dados robustos confirmam essa hipótese.

Desenho do Estudo CONTEXT

Local e Período

Distritos de eThekweni, iLembe, Ugu e uMgungundlovu, KwaZulu-Natal, África do Sul – população de 7,0 milhões, área de 20.218 km². Recrutamento prospectivo de junho de 2018 a dezembro de 2022.

População

Todos os indivíduos diagnosticados com resistência a pelo menos um medicamento de segunda linha (pré-XDR ou XDR-TB) em qualquer unidade de saúde da região.

Coleta de Dados

- Entrevistas estruturadas sobre os **2 anos anteriores** ao diagnóstico
- Coordenadas GPS de residências, clínicas e locais comunitários visitados regularmente
- Lista de contatos próximos nomeados pelo participante
- Histórico de hospitalizações e clínicas ambulatoriais frequentadas

Sequenciamento Genômico

Isolados de *M. tuberculosis* foram recultivados e submetidos a **sequenciamento de genoma completo (WGS)** no Illumina MiSeq. Cobertura média >50× em mais de 93% dos isolados.

Metodologia: Tipos de Vínculos Epidemiológicos

Contato Próximo

- **Vínculo pessoa-a-pessoa:**
participante que nomeou outro como contato próximo, ou dois participantes que nomearam o mesmo contato
- **Hospitalização sobreposta:**
internação no mesmo hospital durante períodos de infectividade e vulnerabilidade

Contato Casual

- **Proximidade residencial:**
residências a ≤ 1 km de distância
- **Proximidade comunitária:** local comunitário a ≤ 500 m da residência ou local de outro participante
- **Clínica ambulatorial compartilhada:** atendimento na mesma unidade

Agrupamento Genotípico

Participantes com ≤ 12 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) entre seus isolados foram considerados genotipicamente agrupados – limiar validado para cenários de alta carga.

OBS: Análises de sensibilidade com ≤ 5 e ≤ 20 SNPs também foram realizadas sem mudanças nos desfechos.

Table 1 Baseline demographic, risk factor, and clinical characteristics of study participants.

Characteristic	Study cohort (N=305)	
	N ^a	%
Sex		
Female	137	45%
Male	168	55%
Age, y, median (IQR)	37 (30-44)	
0-12	1	0.3%
13-19	12	3.9%
20-29	61	20%
30-39	117	38%
40-49	70	23%
≥50	44	14%
Employment		
Currently employed or employed immediately before TB illness	85	29%
Employed in the last 2 y	35	12%
Not employed in the last 2 y	172	59%
Education (highest level completed)		
No formal schooling	8	2.6%
Primary school	43	14%
Some secondary school	166	55%
Graduated secondary school	69	23%
University or other higher degree	16	5.3%
TB risk group		
Healthcare worker	15	4.9%
Incarcerated in last 12 mo	10	3.3%
Prior mine worker	5	1.6%
Alcohol use frequency		
Never	183	61%
4 times a month or less	94	31%
≥2 times a week	22	7.3%
Smoked at least 100 cigarettes in lifetime		
Yes	112	37%
No	191	63%

TB and HIV disease characteristics		
Cough in past 6 mo		
Yes	154	51%
No	146	49%
Previous DR-TB diagnosis		
Yes	31	13%
No	202	87%
Resistance pattern		
XDR-TB	100	33%
Pre-XDR (fluoroquinolone-resistant)	130	43%
Pre-XDR (injectable-resistant)	40	13%
MDR with other SL resistance	9	3.0%
SL resistance, but susceptible to INH and/or RIF	26	8.5%
HIV status		
Positive	216	73%
Negative	78	27%
On ART (at time of enrollment)^b		
Yes	203	96%
No	9	4.2%
CD4 count (at time of enrollment), cells/μL, median (IQR)^b		
≤50	6	4.0%
51-200	37	25%
201-350	27	18%
351-500	26	17%
>500	55	36%
Viral load (at time of enrollment), copies/mL^b		
<20	86	59%
20-1000	23	16%
1001-10000	14	9.7%
10001-100000	11	7.6%
>100000	11	7.6%

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; DR, drug resistant; INH, isoniazid; IQR, interquartile range; MDR, multidrug resistant; RIF, rifampin; SL, second line; TB, tuberculosis; XDR, extensively drug resistant.

^aWhen the sum of a column for a variable is less than $N=305$, the difference represents participants for whom that variable's result was missing or unknown.

^bAmong the $n=216$ participants who were HIV positive.

Características da Coorte

305

Participantes

de 383 elegíveis (80% de adesão)

73%

Com HIV

96% em TARV; mediana CD4: 363 células/ μ L

251

Com WGS

83% dos entrevistados sequenciados

37

Idade Mediana

anos (IIQ: 30–44); 45% mulheres

Perfil de Resistência

- XDR-TB: 100 participantes (33%)
- Pré-XDR (fluoroquinolona-resistente): 130 (43%)
- Pré-XDR (injetável-resistente): 40 (13%)
- MDR com outras resistências de 2ª linha: 9 (3%)
- Resistência de 2ª linha, suscetível a INH/RIF: 26 (8,5%)

Contatos e Locais

- 2.929 contatos próximos nomeados (mediana: 9 por participante)
- 605 locais comunitários únicos (mediana: 3 por participante)
- 668 visitas a clínicas ambulatoriais (192 clínicas únicas)

Sequenciamento e Agrupamento Genotípico

Distribuição dos Isolados

Das 251 amostras sequenciadas, **141 (56%)** foram agrupadas genotipicamente (≤ 12 SNPs), formando **25 clusters** com tamanho variando de **2 a 49 participantes por cluster**. A **mediana de diferença de SNPs dentro dos clusters foi de 6 SNPs** (IIQ: 3–8).

Linhagens Identificadas

- **Linhagem 4: 159 isolados (63%)**
- **Linhagem 2: 74 isolados (29%)**
- Linhagem 1: 12 isolados (4,8%)
- Linhagem 3: 6 isolados (2,4%)

Alta proporção de agrupamento foi observada dentro das linhagens 2.2.2 e 4.3.3.

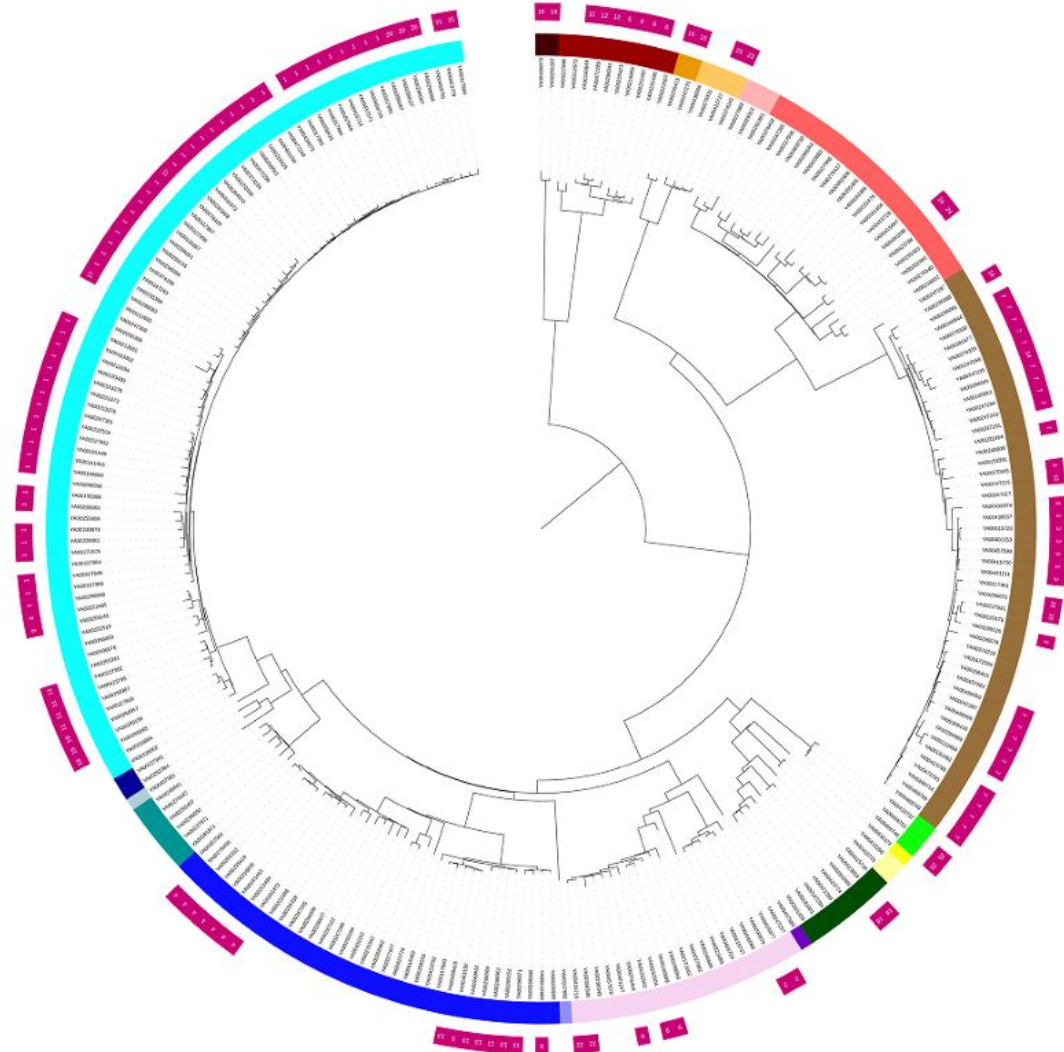
Tree scale: 0.001

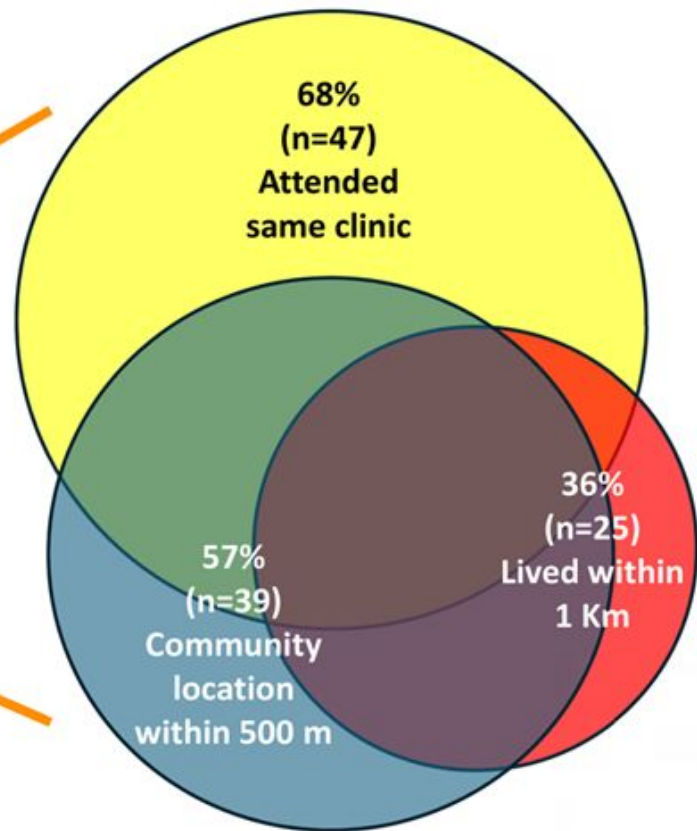
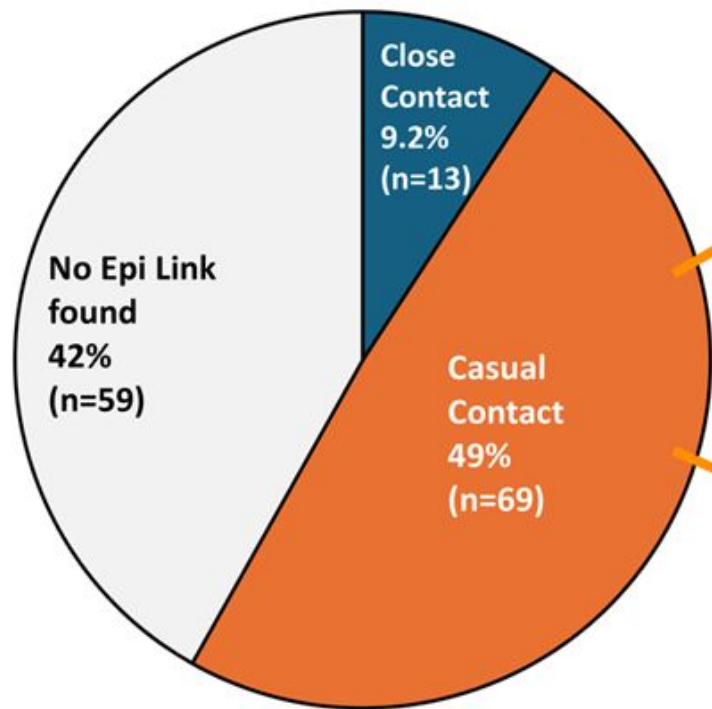
Lineages

- lineage1.1.3
- lineage1.2.2
- lineage2.2.1
- lineage2.2.1.1
- lineage2.2.2
- lineage3
- lineage3.1.1
- lineage4.1.1
- lineage4.1.1.1
- lineage4.1.2.1
- lineage4.1.1.3
- lineage4.1.2
- lineage4.3.2.1
- lineage4.3.3
- lineage4.3.4.2
- lineage4.3.4.2.1
- lineage4.4.1.1
- lineage4.4.2
- lineage4.7
- lineage4.8

Clusters

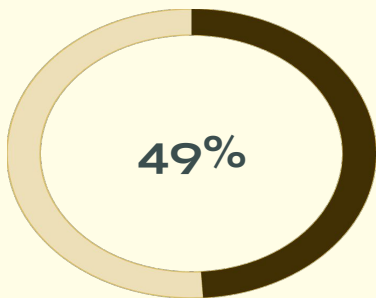
- 12 SNP cutoff





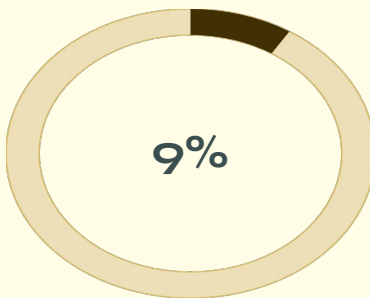
Contato Casual Explica a Maioria dos Vínculos

Entre os 141 participantes genotipicamente agrupados, **82 (58%)** tinham pelo menos um vínculo epidemiológico identificado.
A grande descoberta: o contato casual identificou vínculos em **49%** dos participantes – mais de cinco vezes o contato próximo.



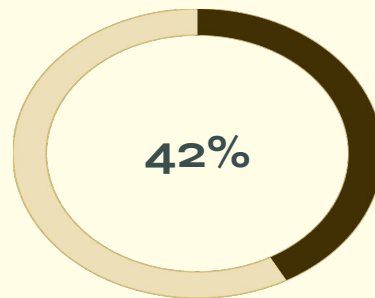
Contato Casual

69 participantes com vínculos por proximidade residencial, comunitária ou clínica compartilhada



Contato Próximo

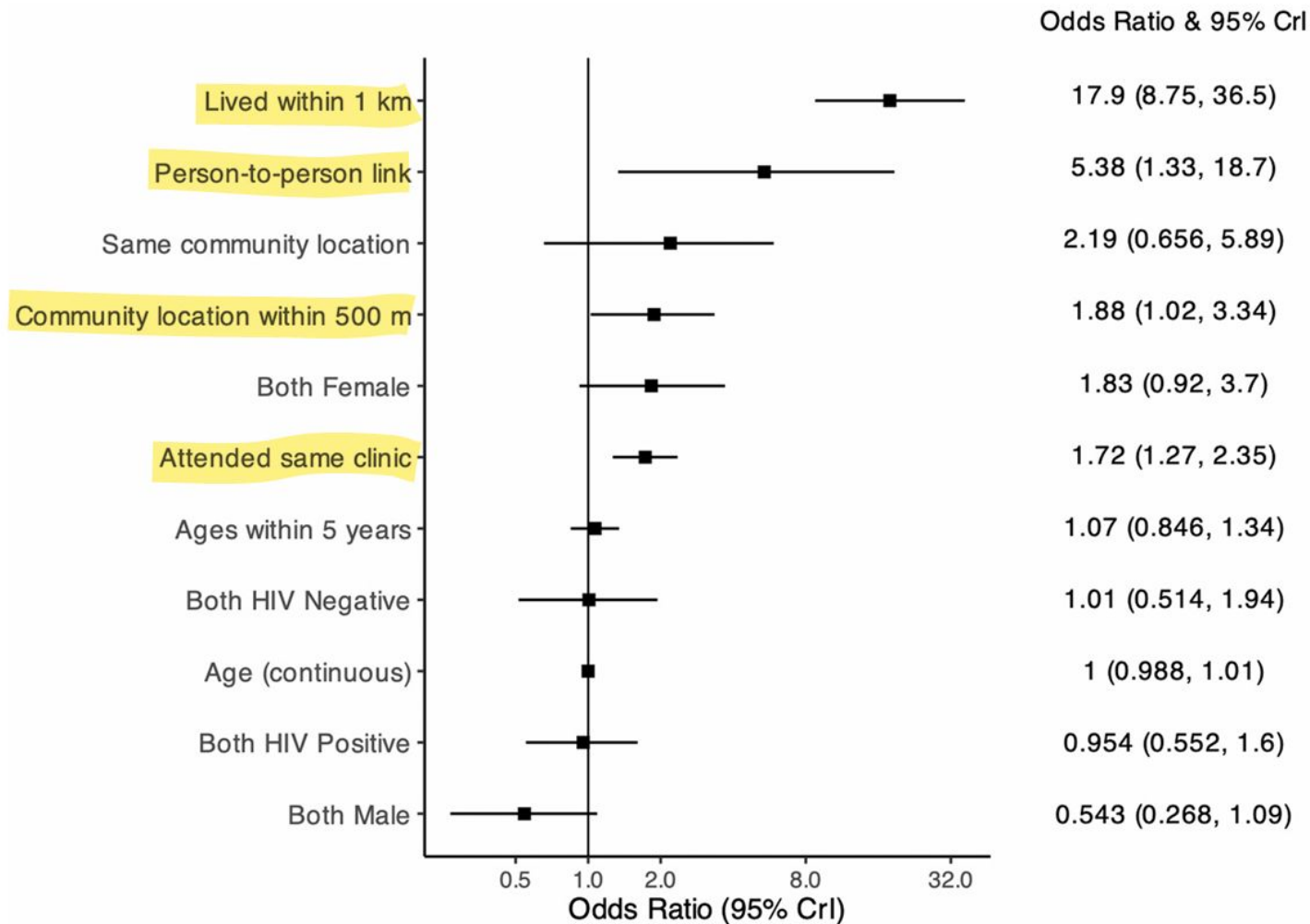
Apenas 13 participantes (todos por vínculo pessoa-a-pessoa; nenhum por hospitalização)



Sem Vínculo

59 participantes sem vínculo epidemiológico identificado

📌 Entre os 69 com contato casual: 68% frequentavam a mesma clínica, 57% tinham locais comunitários próximos e 36% moravam a ≤ 1 km. **Quarenta e cinco por cento tinham mais de um tipo de vínculo casual.**



Fatores de Risco para Agrupamento Genotípico

Interpretação

A análise bayesiana hierárquica identificou **4 fatores associados ao agrupamento genotípico**:

- **Morar a ≤ 1 km:** OR 17,9 (ICr 95%: 8,8–36,5) – **fator mais forte**
- **Vínculo pessoa-a-pessoa:** OR 5,38 (ICr 95%: 1,33–18,7)
- **Local comunitário próximo:** OR 1,88 (ICr 95%: 1,02–3,34)
- **Mesma clínica:** OR 1,72 (ICr 95%: 1,27–2,35)

Idade, sexo e status de HIV não foram associados ao agrupamento genotípico!

Implicações para o Controle da TB



Rastreamento Comunitário Ampliado

Intervenções comunitárias que vão além do rastreamento de contatos próximos. **Campanhas de rastreamento comunitário** com radiografia de tórax ou testes moleculares são necessárias.



Nova Ferramenta de Prevenção

Os dados apoiam a necessidade de uma **nova vacina contra TB** ou ferramenta de prevenção em massa. A transmissão por contato casual, incluindo por indivíduos com TB subclínica assintomática, exige abordagens populacionais.



Melhoria da Ventilação

Intervenções em locais públicos – transporte coletivo, escolas, shoppings – são críticas, dado que os bacilos de *Mtb* podem **permanecer no ar por várias horas**, possibilitando transmissão mesmo sem presença simultânea.



Determinantes Sociais

A população estudada apresenta **alta vulnerabilidade social**: baixo acesso a aquecimento, água encanada e saneamento, alto desemprego e superlotação domiciliar. **Medidas de alívio da pobreza são componentes essenciais.**

Conclusões e Limitações

Principais Conclusões

O estudo CONTEXT demonstrou que **contato casual em ambientes comunitários explica metade ou mais de toda a transmissão de TB resistente em um cenário de alta carga**. Apenas 9% dos participantes agrupados por WGS tinham vínculo por contato próximo, enquanto 49% tinham vínculos por contato casual.

Esses achados sugerem que **esforços para reduzir a incidência de TB exigirão intervenções em nível comunitário** que vão **além do rastreamento tradicional de contatos** – essencial para alcançar as metas da OMS de Fim da TB até 2035.

Limitações do Estudo

- Análise limitada a casos com TB resistente confirmada por cultura – **indivíduos assintomáticos ou sem diagnóstico podem estar sub-representados**
- Não coletou todos os locais visitados nos 2 anos anteriores – resultados são **estimativas mínimas de transmissão por contato casual**
- Dados de entrevista sujeitos a **viés de memória**
- Migração para fora da área de estudo pode ter excluído participantes de cadeias de transmissão

❏ Foco em DR-TB permitiu capturar a maioria dos casos – viabilidade impossível para TB suscetível (>100.000 diagnósticos/ano em KwaZulu-Natal).

Airway mucus plugs in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: pathobiology, imaging, and implications for clinical trials

Christopher B. Bosma^{1,*}, Shawn D. Aaron², Bartolome R. Celli³, Grace Parraga⁴, Sally Seymour⁵, George R. Washko⁶, James P. Allinson⁷, Federico Baraldi⁸, Richard C. Boucher⁹, Mario Castro¹⁰, Sanjay H. Chotirmall^{11,12}, Alejandro A. Diaz⁶, John V. Fahy¹³, Jonathan G. Goldin¹⁴, Andrew J. Halayko¹⁵, David M.G. Halpin¹⁶, Eric Hoffman¹⁷, Wassim W. Labaki¹¹, Njira Lugogo¹, Ella Kazerooni¹⁸, Mehmet Kesimer⁹, Alberto Papi⁸, Sundaresh Ram¹⁹, Kathryn A. Ramsey²⁰, Raúl San José Estépar²¹, Naoya Tanabe²², Kyle Whelan²³, Jadwiga A. Wedzicha⁷, Fernando J. Martinez^{23,†}, MeiLan K. Han^{1,†}

¹Division of Pulmonary and Critical Care, University of Michigan, Ann Arbor, MI, United States

²Division of Respiriology, Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada

³Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Mass General Brigham and Harvard Medical School, Boston, MA, United States

⁴Robarts Research Institute, Department of Medicine, Department of Medical Biophysics, and Department of Medical Imaging, Western University, London, ON, Canada

⁵Seymour Pharmaceutical Consulting LLC, Washington, DC, United States

⁶Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States

⁷National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom

⁸Department of Translational Medicine, University of Ferrara, Ferrara, Italy

⁹Marisco Lung Institute/Cystic Fibrosis and Pulmonary Research Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, United States

¹⁰Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, United States

¹¹Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore

¹²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tan Tock Seng Hospital, Singapore

¹³Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and the Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, United States

¹⁴Department of Radiology, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA, United States

¹⁵Department of Internal Medicine, University of Manitoba and Children's Hospital Research Institute of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

¹⁶Faculty of Health and Life Sciences, University of Exeter Medical School, University of Exeter, Exeter, United Kingdom

¹⁷Division of Physiologic Imaging, Department of Radiology, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA, United States

¹⁸Department of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, United States

¹⁹Department of Radiology and Imaging Sciences, Department of Biomedical Engineering, Emory University and Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA, United States

²⁰Wal-yan Respiratory Research Centre, The Kids Research Institute Australia, University of Western Australia, Perth, Australia

²¹Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States

²²Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

²³Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care, UMass Memorial Medical Center, Worcester, MA, United States

*Corresponding author: Christopher B. Bosma, Division of Pulmonary and Critical Care, University of Michigan, 1500 E Medical Center Drive, 3920 Taubman Center, SPC 5360, Ann Arbor, MI 48109, United States (chrbosma@med.umich.edu).

†Both authors contributed to the supervision of this manuscript.

Conflicts of interest

Please see the ICMJE disclosure forms, which have been provided as [supplementary material](#). C.B.B. reports support for meeting travel by AstraZeneca. S.D.A. served on advisory boards for GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Sanofi, and Methapharm. B.R.C. received grants or contracts, consulting fees, payment or honoraria, and/or travel support from GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Menarini, Roche, Galvanize, Chiesi, Sanofi-Aventis, and Regeneron; received royalties or licenses from UpToDate; and served on advisory boards for AstraZeneca, Sanofi-Aventis, and HiFlo. G.P. received study

funding from GlaxoSmithKline, Sanofi-Regeneron, and Trudell Medical; received honoraria and travel support from GlaxoSmithKline and AstraZeneca; received study drug from GlaxoSmithKline and Sanofi-Regeneron; and holds a leadership or fiduciary role with the Canadian Thoracic Society. S.S. provides consulting services through Seymour Pharmaceutical Consulting to clients in pulmonary and allergy pharmaceutical development. G.R.W. received grants or contracts from the NIH paid to his institution; received consulting fees from 3SPharma, Argencx, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genentech, GlaxoSmithKline, Insmad, Merck, Montai Therapeutics, Polarean, PulmonX, Rage Biotech, Regeneron, and Sanofi; received travel support from AstraZeneca and GlaxoSmithKline; is a co-founder and equity shareholder in Quantitative Imaging Solutions; and reports that his spouse works for Biogen. J.P.A. received grants or contracts paid to his institution from AstraZeneca and Asthma + Lung UK; received speaker fees paid to his institution from AstraZeneca, Chiesi, and GlaxoSmithKline; received meeting/travel support paid to his institution from AstraZeneca and Fondazione Menarini; and serves as unpaid co-chair of the Global Lung Function Initiative of the European Respiratory Society. F.B. received payment or honoraria for lectures from AstraZeneca, Zambon, GlaxoSmithKline, Chiesi, and IQVIA. R.C.B. received consulting fees from Parion Sciences; received payment or honoraria and travel support from AstraZeneca; holds stock or stock options in Parion Sciences, Enterprise Therapeutics, and BioCryst; and reports patents held by him and/or the University of North Carolina that are not related to the manuscript. M.C. received grants or contracts paid to his institution from the American Lung Association, Apogee Therapeutics,

AstraZeneca, Cellnex, Connect BioPharma, Enveda, Expedition Therapeutics, Gala Therapeutics, Genentech, GlaxoSmithKline, Kinaset Therapeutics, Kymera, NIH, Nacion, Novartis, the Patient-Centered Outcomes Research Institute, Pfizer, Pulmatrix, Sanofi-Aventis, Shionogi, Teva, and Regeneron; received consulting fees from Admin Physicians World, Allakos, Amgen, Apogee, Apreo Health, Arrowhead Pharmaceuticals, AstraZeneca, Blueprint Medicines, Citrus Health, Connect BioPharma, Enveda, Evomune, Genentech, Generate: Biomedicines, GlaxoSmithKline, Genzyme, IQVIA, ITA Group, Jasper Therapeutics, Johnson & Johnson, Kinaset, Kymera, Meetings by Design, Novartis, Om Pharma, Pfizer, Pioneering Medicines, Polarean, Regeneron, Sanofi-Aventis, Synecos, Teva, Third Rock Ventures, Uniquity Bio, Upstream Bio, Verona Pharmaceuticals, and VIDA; received payment or honoraria from Amgen, AstraZeneca, Med Learning Group, Regeneron, and Sanofi-Aventis; and holds stock or stock options in Aer Therapeutics. S.H.C. received grants or contracts paid to his institution from the Singapore Ministry of Health's National Medical Research Council and the National Research Foundation Singapore; received consulting fees from CSL Behring, Boehringer Ingelheim, Pneumagen Ltd, Chiesi Farmaceutici, Sanofi, GlaxoSmithKline, and Zacccha Pte Ltd.; received lecture fees from AstraZeneca, Chiesi Farmaceutici, CSL Behring, and Boehringer Ingelheim; and served on advisory boards for Inovio Pharmaceuticals Inc. and Imam Abdulrahman Bin Faisal University. A.A.D. received grants from the NHLBI; received speaker fees from Zambon and Johnson & Johnson; received travel support from the COPD Foundation and the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); and holds US patent number 11,946,928 B2, "Methods and compositions relating to airway dysfunction." J.V.F. received research grants from the NIH/NHLBI; received consulting fees from Suzhou Connect Biopharmaceuticals, Aer Therapeutics, and AirNexis; received honoraria from Boston Children's Hospital; is an inventor on patents PCT/US2014/028656 and PCT/US19/50475 related to thiol-modified saccharides for mucus-associated lung disease; holds stock or stock options in Suzhou Connect Biopharmaceuticals and Aer Therapeutics; and served on the scientific advisory board for Suzhou Connect Biopharmaceuticals and the company board for Aer Therapeutics. J.G.G. received NIH grant support; is founder of MedQIA LLC, now VoiantClinical LLC; and reports no other conflicts to declare. A.J.H. reported no relevant financial relationships with ineligible companies. D.M.G.H. received personal fees for lectures, presentations, speakers bureaus, manuscript writing, or educational events from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Inogen, Novartis, Sanofi, Menarini, and Berlin-Chemie; received personal fees for participation on advisory boards from Chiesi, Synairgen, and Sanofi; and is a member of the GOLD Board of Directors and Science Committee. E.H. received NIH support paid to the University of Iowa for the present manuscript, travel support from NIH paid to the University of Iowa, and NIH support paid to the University of Iowa for purchase of a CT scanner; served as a nonremunerated member of the Siemens Healthineers photon-counting advisory committee; and is a founder and shareholder of VIDA Diagnostics. W.W.L. received grants from the NIH and the Respiratory Health Association/Solovy Award for Advancement in COPD through his institution; received consulting fees from Inogen and Verona; received payment or honoraria and travel support from Inogen; and served as data and safety monitoring board (DSMB) executive secretary for a pilot trial on aspirin in COPD conducted at Johns Hopkins University. N.L. received grants or contracts from Amgen, AstraZeneca, Avillion, Bellus, Evidera, Gossamer Bio, Genentech, GlaxoSmithKline, Janssen, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi, Novartis, and Teva; received consulting fees from AbbVie, Amgen, Apogee, AstraZeneca, Avillion, Foresee, Genentech, GlaxoSmithKline, Incyte, Niox, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi, and Teva; received honoraria for non-speakers bureau presentations from GlaxoSmithKline, Teva, Sanofi/Regeneron, and AstraZeneca; received travel support from AstraZeneca, Sanofi, Teva, Regeneron, and GlaxoSmithKline; and served on a DSMB or advisory board for Incyte. E.K. reported no relevant financial relationships with ineligible companies. M.K. received grants from the NHLBI and the Cystic Fibrosis Foundation. A.P. received grants or contracts paid to his institution from AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, and Sanofi; received consulting fees from AstraZeneca, Avillion, Chiesi, GlaxoSmithKline, Moderna, Regeneron, Roche, Sanofi, Zambon, and Zentiva; and received payment or honoraria for lectures from AstraZeneca, Avillion, Chiesi, Regeneron, Moderna, GlaxoSmithKline, Roche, Sanofi, and Zambon. S.R. reported no relevant financial relationships with ineligible companies. K.A.R. received grants paid to her institution from the National Health and Medical Research Council Australia Investigator Fellowship, Medical Research Future Fund Australia Chronic Respiratory Conditions, and Western Australia Child Health Research Fund; and serves as unpaid chair of the 7.01 Group, Paediatric Respiratory Physiology and Diagnostic Testing, European Respiratory Society. R.S.J.E. received support for the present manuscript from NHLBI paid to his institution; received contracts or sponsored research agreements from Lung Biotechnology, Boehringer Ingelheim, Gossamer Bio, and 3SPharma; received consulting fees from Mount Sinai and Sanofi; reports a provisional patent for Methods Relating to Impaired Respiratory Health Therapeutics and 3 patents in the lung cancer diagnostic space assigned to Johnson & Johnson; serves as an unpaid scientific advisory board member for the CRIS Cancer Foundation; and is co-founder and stockholder of Quantitative Imaging Solutions. N.T. received grants from Fujifilm and Daiichi Sankyo; and received lecture fees from Sanofi, Regeneron, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, and Insmad. K.W. serves as site principal investigator for the Sanofi STRIDE Registry, a future study characterizing patients with COPD started on dupilumab, with no financial compensation. J.A.W. received grants paid to her institution from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, and Novartis; received advisory board fees from AstraZeneca, Epiendo, GlaxoSmithKline, Empirico, Gilead, Sanofi, Roche, Pfizer, NEATstix, Altesa, MucPharm, CSL Behring, and Forbion; received speaker fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Recipharm, Handok, Novartis, Roche, Sanofi, Altesa, and Glenmark; and served as DSMB chair for Virtus. F.J.M. received support for the present manuscript from the NHLBI; received grant or in-kind support from AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, and Sanofi/Regeneron, and reports payments made to the COPD Foundation from AstraZeneca, Chiesi, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, and Sanofi/Regeneron for partnership in SPIROMICS and/or CAPTURE; received travel support and/or consulting fees from AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, and Sanofi/Regeneron; participated in COPD steering committee, advisory board, or consultation activities for Chiesi, DevPro, Roche, and Sanofi/Regeneron; received payment or honoraria from UpToDate for COPD continuing medical education; received travel support for disease-state presentations from

AstraZeneca and GlaxoSmithKline; gave a disease-state presentation for Roche without honoraria or travel support; and received writing support from AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, and Sanofi/Regeneron. M.K.H. received grants or contracts paid to her institution from Chiesi, GlaxoSmithKline, and Pfizer; received consulting fees from GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Sanofi, Chiesi, Pfizer, Austral, Biosency, and Roche; received payment or honoraria from GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Sanofi, Chiesi, Pfizer, Zambon, MSD, and Menarini; and received travel support from Chiesi, AstraZeneca, and GlaxoSmithKline.

Introdução

Contexto Histórico

Tampões de muco são reconhecidos como característica patológica importante desde 1819, descritos no *Tratado de Laennec sobre Doenças do Tórax*. No século XX, trabalhos de Hogg, McClean, Huber e Dunhill enfatizaram seu papel na DPOC e na asma.

O Avanço Recente

Apesar do reconhecimento histórico, o **papel clínico dos tampões só foi explorado em profundidade recentemente**. Avanços na imagem torácica e o desenvolvimento de sistemas de pontuação anatômica quantificando a carga de tampões impulsionaram a pesquisa sobre sua significância clínica.

Subsequentemente, **tampões oclusivos foram associados a limitação do fluxo aéreo, gravidade da doença e até maior mortalidade em alguns estados de doença**.

Fisiopatologia

O muco das vias aéreas é composto principalmente por mucinas gelificantes (**MUC5AC e MUC5B**), sal e água. A formação de tampões envolve **três mecanismos principais inter-relacionados**:



Desidratação e Hiperconcentração

Hipersecreção de mucinas e desidratação mediada por transporte iônico epitelial aumentam a concentração de sólidos, tornando o muco mais viscoso e difícil de transportar.



Propriedades Viscoelásticas Anormais

Muco patológico comporta-se como sólido viscoelástico (não líquido), com aumento de ligações cruzadas entre mucinas e interações hidrofóbicas que geram comportamento de gel independente da concentração.



Colapso Ciliar e Aderência

Muco hiperconcentrado comprime os cílios, abolindo o batimento ciliar efetivo e permitindo aderência direta às superfícies epiteliais, com colapso mucociliar e formação de tampões.

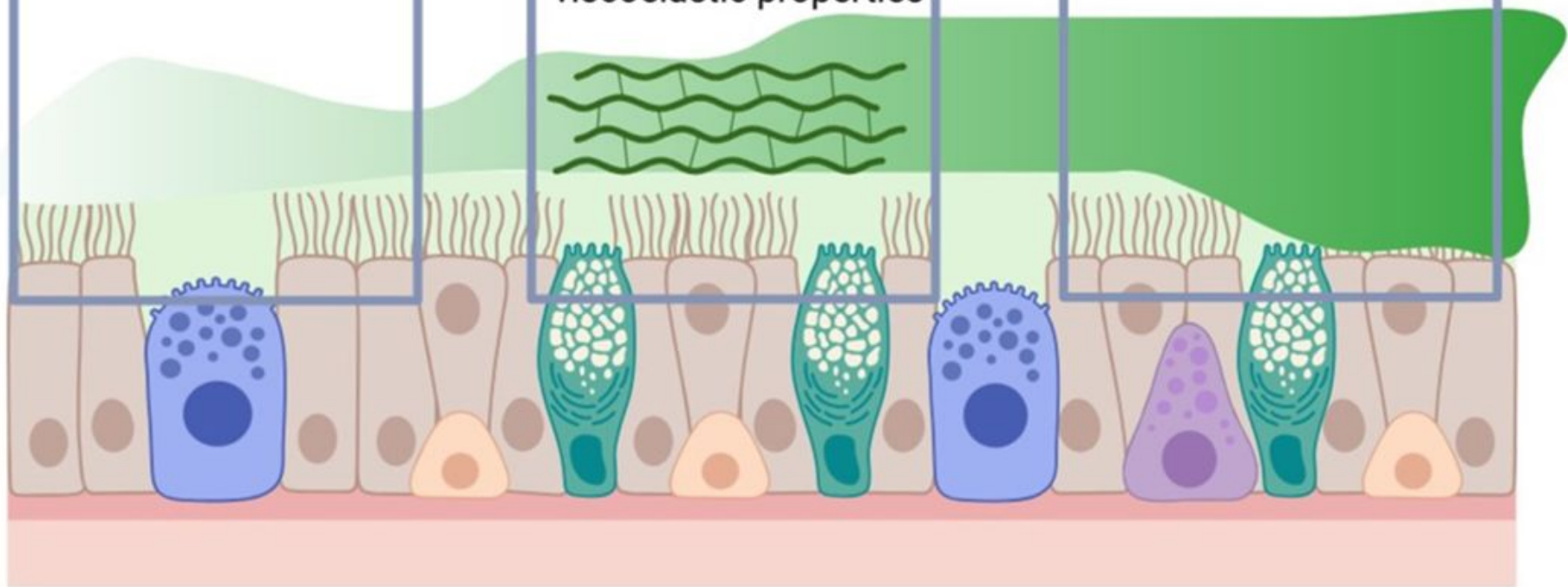
Em **DPOC**, o **fumo** estimula produção de **MUC5B e MUC5AC** e danifica cílios. Em **asma**, **inflamação Th2** upregula **MUC5AC** e tampões são infiltrados por **eosinófilos e neutrófilos**. Tampões criam nicho para **proliferação microbiana**, contribuindo para **infecção crônica e progressão**.

A Major Common Mechanisms to Mucus Plug Formation

Dehydration and increased concentration

Mucus osmotic compression of cilia and abnormal viscoelastic properties

Collapse of cilia and direct mucus-cell surface adhesion



Consequências Respiratórias

Impacto pela Localização

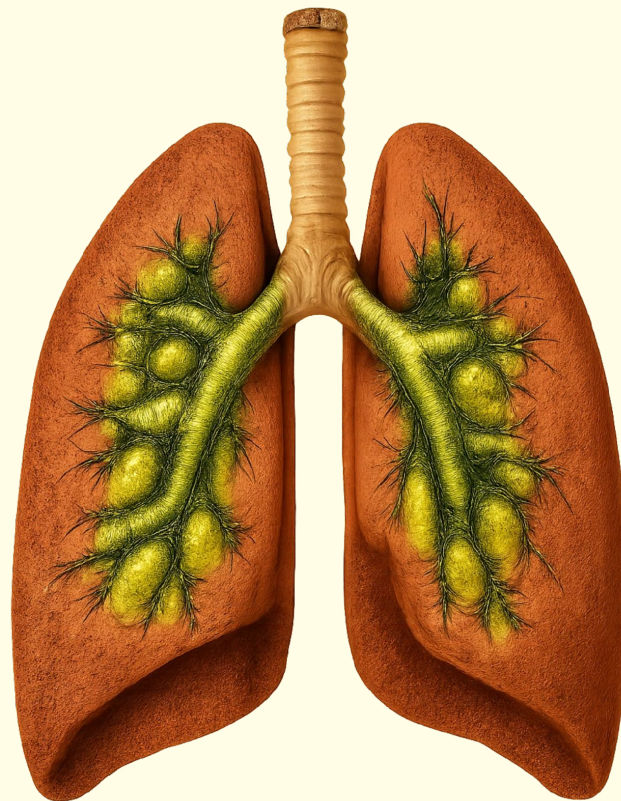
- **Tampões mais proximais** associam-se a **maiores limitações do fluxo aéreo**.
- **45-65% dos bronquíolos estão obstruídos** em bronquiectasia, discinesia ciliar primária e fibrose cística.
- Carga predominante em **lobos inferiores** associa-se a **menor função pulmonar e mais exacerbações futuras**.

Contribuição para Insuficiência Respiratória

Em **análises post-mortem de mortes por asma**, **vias aéreas periféricas exibem oclusão luminal por tampões com infiltração inflamatória**.

Oclusão generalizada resulta em unidades alveolares com ventilação severamente reduzida mas perfusão mantida (baixa relação V/Q), levando a hipoxemia, aprisionamento aéreo e hiperinsuflação.

Em DPOC, as consequências são mais graves, podendo impactar débito cardíaco.



Detecção e Quantificação por Imagem

1

Tomografia Computadorizada (TC)

Definição mais comum: opacidade que oclui completamente o lúmen de uma via aérea. Detecção visual é intensiva em tempo.

2

Sistema MPS (Mucus Plug Score)

Atribui 1 ponto por segmento broncopulmonar com ≥ 1 tampão oclusivo. Escore varia de 0 a 18–20. Concordância inter e intraleitor bem documentada. Base da maioria dos dados observacionais.

3

MSS e Algoritmos Quantitativos

O *Mucus Slice Score* (MSS) soma anotações de vias ocluídas por corte axial, permitindo análise 3D de forma e volume. Algoritmos de IA eliminam necessidade de anotação visual, mas ainda não são validados.

📄 **Limitações:** Tampões distais além da 8ª geração não são capturados pela TC atual. Tampões não oclusivos não são incluídos nos escores. Não há consenso sobre definição universal de identificação e quantificação.

B Techniques to Quantify Mucus Plug Burden

Total Mucus Plug Count

Method: Sum of all individual plugs
Example Score: 3 total plugs

Mucus Slice Score

Method: Quantitative algorithm applied to visually identified plugs used to describe shape and volume

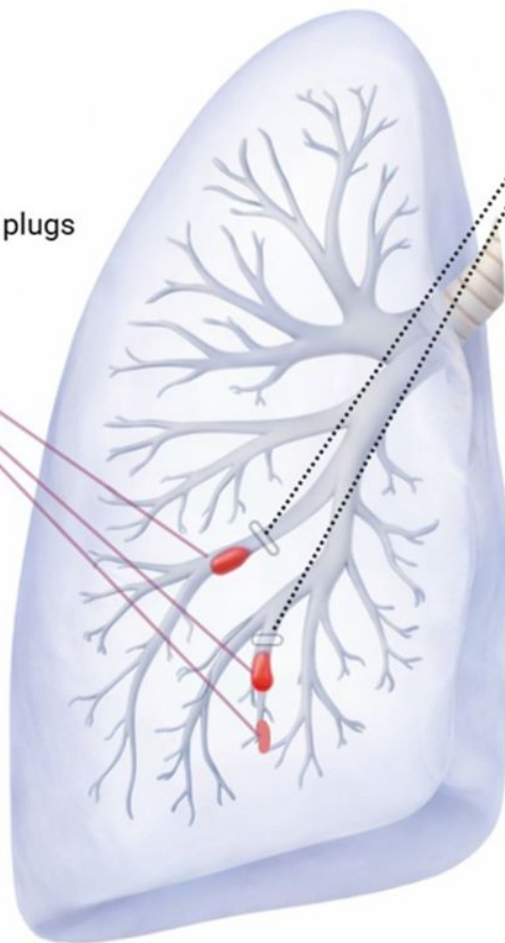


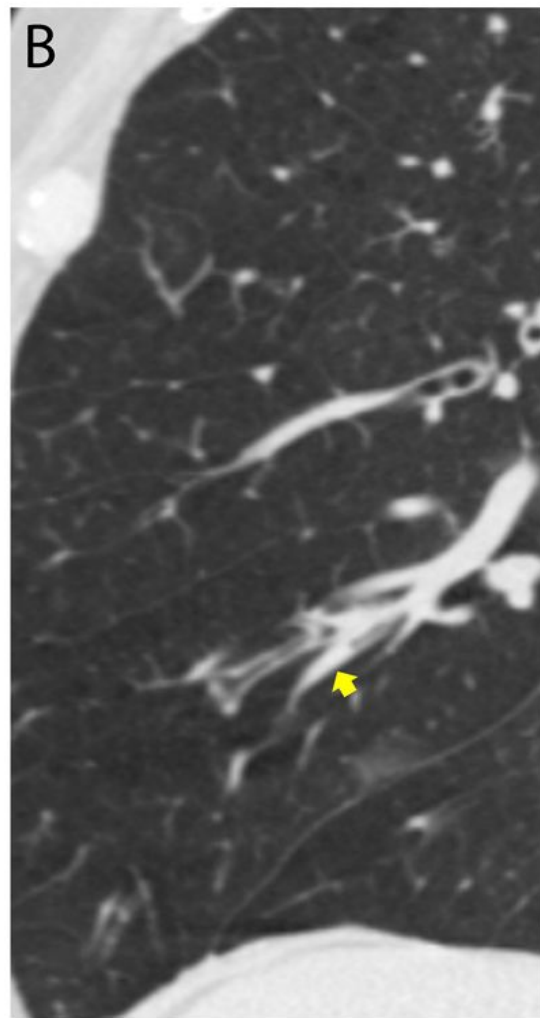
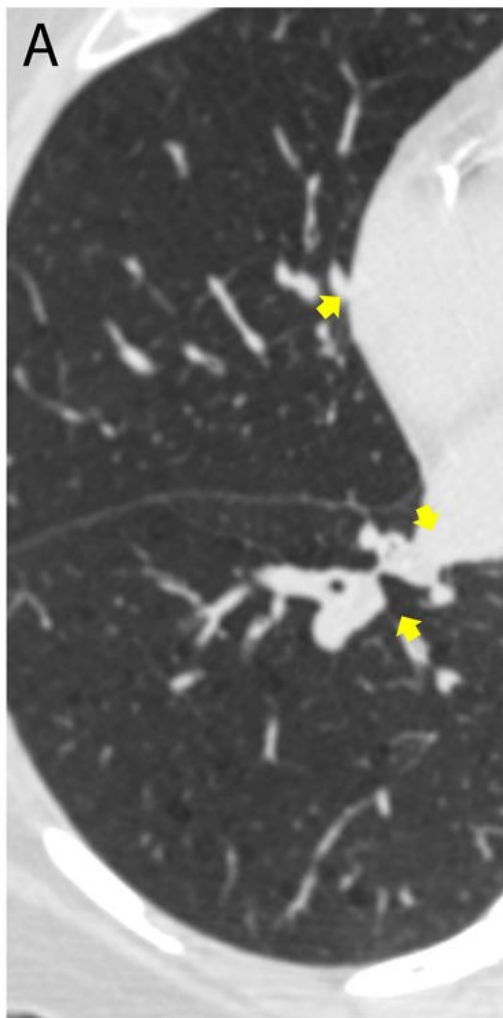
Mucus Plug Score (MPS)

Method: Sum of all bronchopulmonary segments containing one or more plugs
Example Score: 2 affected segments

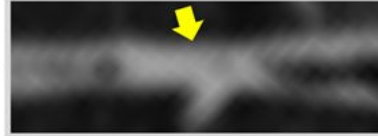
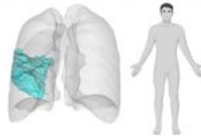
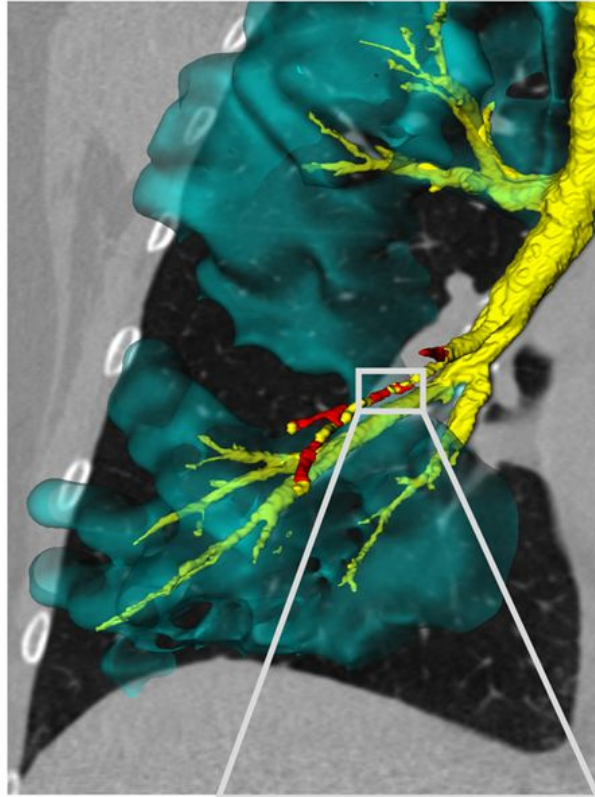
Emerging Quantitative Algorithms

Method: Quantitative algorithms automating identification of plugs and describing shape, volume, density, affected airway estimates, and other metrics

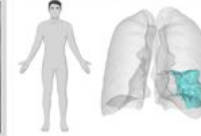
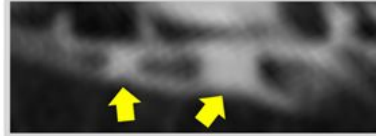
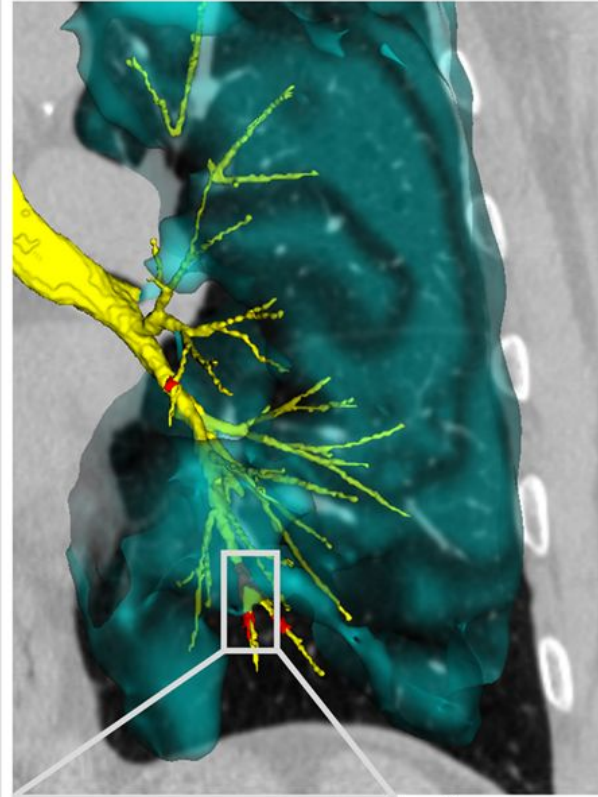




Asthma



COPD



Associação com Desfechos Clínicos: Asma e DPOC

Asma — Evidências do SARP-3

Em **136 adultos com asma**, tampões persistiram no mesmo segmento por anos. **MPS ≥ 4** associou-se a **FEV₁ gravemente reduzido, eosinofilia sistêmica e de vias aéreas, FeNO elevado e upregulação de citocinas tipo 2. Tampões persistentes (>3 anos) associaram-se a mais exacerbações e declínio da função pulmonar.**

DPOC — Evidências Multicoorte

Estudos COPDGene, ECLIPSE e SPIROMICS estabeleceram que carga de tampões associa-se a:

- **Mais exacerbações respiratórias** (HR 5,02 para MPS ≥ 4 em coorte chinesa)
- **Declínio acelerado do FEV₁** em tampões persistentes ou novos
- **Maior mortalidade** por todas as causas (MPS ≥ 1)
- Maior risco de morte respiratória e por câncer (MPS ≥ 3)

Associação presente mesmo sem critérios espirométricos de DPOC ou sintomas de bronquite crônica.

Table 1 The association of mucus plugs and clinical outcomes in observational studies.

First author	Cohort	Disease state(s)	N	Summary of findings
Dunican⁵	SARP-3	Asthma Control	168	Initial development of MPS among 168 individuals with asthma or nonasthma controls. MP occurred in greater frequency in patients with asthma than controls, and MP persisted in some individuals in the same segment over years. MPS ≥ 4 associated with decreased FEV ₁ and increased sputum eosinophils and EPO levels.
Tang⁶¹	SARP-3	Asthma	164	Presence of MP in bronchopulmonary segment on baseline CT associated with MP in same segment at year 3. Presence of MP in a given individuals in baseline CT associated with MP in individual at year 3. Change in MPS was negatively correlated with FEV ₁ % predicted.
Chan⁶²	Single center (Scotland)	Severe asthma	126	MPS score of ≥ 1 associated with lower FEV ₁ %. MPS score of ≥ 1 associated with greater blood eosinophils, FeNO, and IgE. Participants with more frequent exacerbations were more likely to have MP.
Tamura⁶³	Single center (Japan)	Asthma COPD	130	Patients with MP had significantly lower FEV ₁ % predicted and FVC% predicted.
Dunican⁴⁷	SPIROMICS	ACO COPD Tobacco Exposure Controls	400	MP associated with IgE and FeNO only in patients with asthma. MPS associated with lower FEV ₁ and peripheral oxygen saturation. Among tobacco-exposed individuals, MPS associated with worse CAT scores, more frequent exacerbations, and 6MWT.
Okajima⁹	COPDGene	COPD Tobacco exposure	500	MPS associated with lower FEV ₁ % and SGRQ score. Of subjects with COPD, 73% had persistent luminal plugs over 5 years.
Wan⁶⁹	COPDGene ECLIPSE	COPD	4966	Increased MPS (1-2 and ≥ 3) was associated with increased risk for severe acute exacerbation.
Borgaonkar⁷⁰	COPDGene	Tobacco exposure	4474	MPS ≥ 4 on baseline CT associated with increased exacerbation rates prospectively over follow-up of 12 years.
Mettler⁷¹	COPDGene	COPD	4363	MP present in 627 participants without any symptoms (silent MP). MP without symptoms associated with worse 6MWT, FEV ₁ %, and increased odds of severe exacerbation.
Mettler⁷³	COPDGene	COPD	2118	In participants with 5-year follow-up CT, greater FEV ₁ decline in those with persistent or new MP than in those without MP.
Diaz⁸	COPDGene	COPD	4363	MPS ≥ 1 associated with higher adjusted hazard ratio of mortality.
Mettler⁷⁷	COPDGene	COPD	3864	MPS ≥ 3 associated with higher adjusted hazard ratio of respiratory and cancer deaths.
Tanabe⁷⁵	Kyoto-Himeji Hokkaido (Japan)	COPD	295	MPS ≥ 3 associated with lower FEV ₁ %. MPS ≥ 3 associated with greater mortality in one cohort.
Li⁷²	Single center (China)	COPD	194	Increasing MPS associated with higher risk of moderate/severe exacerbations. MPS ≥ 4 associated with exacerbations compared to both MPS of 0 and 1-3.

Resumo das Evidências Observacionais

Estudo	Cohorte	Doença	Principais Achados
Dunican (SARP-3)	SARP-3	Asma	MPS ≥ 4 : FEV ₁ reduzido, eosinofilia aumentada; tampões persistiram por anos
Tang	SARP-3	Asma	Mudança no MPS correlacionada negativamente com FEV ₁ % previsto
Wan	COPDGene + ECLIPSE	DPOC	MPS 1–2 e ≥ 3 associado a maior risco de exacerbação grave
Diaz	COPDGene	DPOC	MPS ≥ 1 associado a maior razão de risco ajustada de mortalidade
Mettler	COPDGene	DPOC	MPS ≥ 3 associado a maior risco de morte respiratória e por câncer
Li	Coorte chinesa	DPOC	MPS ≥ 4 : HR 5,02 (IC 95% 1,84–13,75) para exacerbação moderada/grave

6MWT = teste de caminhada de 6 minutos; CAT = COPD Assessment Test; FeNO = óxido nítrico exalado fracionado; SGRQ = Questionário Respiratório de St. George's.

Tampões como Alvo Terapêutico: Evidências de Ensaio Clínicos



Ensaio VESTIGE — Dupilumabe

109 pacientes com asma moderada-grave randomizados para dupilumabe ou placebo por 24 semanas. Dupilumabe associou-se a **menor escore de tampões** e aumento do volume de vias aéreas; placebo teve aumento do escore.

Redução do MPS associou-se a melhora do FEV₁.



Ensaio CASCADE — Tezepelumabe

116 adultos com asma em corticosteroides inalatórios; subgrupo de 82 com TC mostrou **redução do escore de tampões** no braço tezepelumabe. Estudo fase 2a de tozorakimab (anti-IL-33) em 39 pacientes com DPOC também demonstrou redução do escore (sem significância estatística).



Terapia Tripla Inalatória

Em 31 pacientes com asma mal controlada, ICS/LAMA/LABA em inalador único reduziu o escore de tampões em 15 participantes avaliados em 1 ano, com **melhora na porcentagem de defeito de ventilação e limitação do fluxo aéreo.**

Implicações Clínicas, Regulatórias e Lacunas

Aplicação Clínica Atual

Evidências apoiam o uso de tampões detectados por TC para **prognóstico, fenotipagem e resposta terapêutica**.

Recomenda-se que **radiologistas relatem rotineiramente presença de tampões em TC de tórax de pacientes com asma e DPOC**, descrevendo nível de vias aéreas e lobos envolvidos. **MPS ≥ 3** é o limiar de maior interesse clínico.

Considerações Regulatórias

Imagem quantitativa de tampões tem **potencial como biomarcador prognóstico, preditivo e de resposta**.

Padronização de metodologia e protocolos de imagem é necessária. **Dados de responsividade a intervenções terapêuticas serão necessários** para qualificação como biomarcador de resposta para rotulagem de produtos.

Lacunas de Pesquisa

- **Confiabilidade quantitativa:** reprodutibilidade entre scanners, protocolos e doses de radiação não estabelecida
- **Mecanismos:** contribuição exata dos tampões para patologia cardiovascular, respiratória e sistêmica ainda desconhecida
- **Efeito terapêutico:** mucolíticos, agentes osmóticos e tratamentos mecânicos não foram robustamente avaliados para redução de tampões
- **Fenotipagem:** tampões não oclusivos, placas murais e padrões inflamatórios (eosinofílico, neutrofílico, linfocítico) são fenótipos sub-reconhecidos

Conclusão e Direções Futuras

Conclusão Principal

Tampões de muco contribuem para **deterioração da função pulmonar, sintomas respiratórios, exacerbações e desfechos clínicos adversos** em **asma e DPOC**. A detecção por TC está pronta para maior incorporação em pesquisa e cuidado clínico.

Traço Tratável

Dados combinados de ensaios clínicos, patologia e mecanismos sustentam tampões como **traço tratável** em doença pulmonar. **Redução da carga de tampões associa-se a melhora do fluxo aéreo**, sugerindo causalidade reversível.

Futuro Promissor

Estratégias mucolíticas inovadoras (agentes redutores de ligações dissulfeto), terapias de hidratação do muco, abordagens broncoscópicas avançadas e caracterização de doença precoce representam fronteiras de pesquisa ativas.



Próximos passos prioritários: Incorporação rotineira da TC para tampões em ensaios clínicos; padronização de protocolos de imagem; qualificação regulatória como biomarcador; investigação de terapias existentes para redução da carga de tampões em DPOC e asma.

Indications, techniques, and safety of cryotherapy and cryobiopsy via flexible bronchoscopy in pediatric patients

Alex J. Katz^{1,✉}, Haley Haskett¹, Kubra M. Bozkanat^{2,3}, Aoife Corcoran^{1,4}, Lauren M.C. Grant¹, Antoinette Wannes Daou^{1,4}, Sin Tran⁵, Esra Caylan⁶, Alfin Vicencio⁷, Dan T. Benscoter^{2,8}, Cherie A. Torres-Silva^{2,8}, Sara M. Zak^{2,8}, Gregory Burg^{2,8}, Lisa R. Young^{1,4}, Pelton Phinizy^{1,4}, Shailendra Das⁹, Richard Paul Boesch, Erik B. Hysinger^{2,8}, Joseph Piccione^{1,4,*}

¹Division of Pulmonary and Sleep Medicine, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, United States

²Division of Pulmonary Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, United States

³Division of Pediatric Pulmonary, Asthma and Sleep Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA, United States

⁴Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States

⁵Department of Nursing and Clinical Care Services, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, United States

⁶Division of Pediatric Pulmonology and Sleep Medicine, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, United States

⁷Division of Pediatric Pulmonology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, United States

⁸Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, United States

⁹Division of Pulmonary Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, United States

¹⁰Division of Pediatric Pulmonology, Mayo Clinic Children's Center, Rochester, MN, United States

*Corresponding author: Joseph Piccione, DO, MS, The Hub, 14th Floor Pulmonary and Sleep Medicine, Children's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, 3500 Civic Center Blvd, Philadelphia, PA 19104, United States (PiccioneJ@chop.edu).

O Que É Crioterapia e Criobiópsia?



Crioterapia e criobiópsia utilizam temperaturas frias para destruir, extrair e diagnosticar tecido nas vias aéreas – tecnologia empregada desde os anos 1960. Operam pelo **efeito Joule-Thomson**: gases criogênicos (CO_2 , N_2O , nitrogênio) liberados por bicos atingem temperaturas de até **-50°C** .

Criobiópsia

Biópsia diagnóstica de tecido pulmonar ou nodal

Criorrecanalização

Restauração da patência das vias aéreas obstruídas

Crioextração

Remoção de corpos estranhos, coágulos e moldes

A introdução da **criossonda de 1,1 mm** permitiu o uso em canais de trabalho menores, ampliando a aplicação à broncoscopia pediátrica.

Metodologia do Estudo

Desenho do Estudo

Observacional retrospectivo multicêntrico realizado em **5 hospitais pediátricos** nos EUA. Isento de revisão pelo comitê de ética (IRB 23-021379).

- Período: janeiro de 2017 a janeiro de 2025
- Pacientes de 0 a 21 anos
- Crioterapia ou criobiópsia via broncoscopia flexível

Coleta de Dados

Prontuários eletrônicos foram analisados para características demográficas, detalhes procedimentais (incluindo via aérea artificial), tipo de broncoscópio, criossonda e criogênio utilizados, indicações, desfechos e complicações.

O sangramento foi classificado conforme definições padronizadas do **Nashville Working Group** (Graus 1–4). Sucesso da criorrecanalização e crioextração foi registrado como "sim", "não" ou "parcial".

Table 1 Standardized definitions of bleeding.^a

Grade	Definition
1	Suctioning of blood for less than 1 minute with no clinical consequence
2	Longer suctioning of blood, wedging of the bronchoscope, and/or instillation of cold saline or vasoactive substance
3	Bronchial blocker, selective intubation, and/or interruption of the procedure; results in a short-term clinical status change
4	Results in persistent intubation, new admission to an intensive care unit, transfusion, or other resuscitation

^aAdapted from Nashville Working Group Standardized Definitions of Bleeding After Transbronchial Lung Biopsy.¹⁸

Demografia dos Pacientes

187

Pacientes

em 5 centros participantes

10

Idade Mediana

anos [3–15]; mais jovem: 2 dias

317

Procedimentos

de 15 a 121 por instituição

44%

Feminino

83 pacientes do sexo feminino

Características Físicas

- Peso mediano: **30 kg** [14–58]
- Altura mediana: **131 cm** [96–162]
- 58% internados antes do procedimento

Distribuição Racial/Étnica

- Branco: 60% (113)
- Negro ou Afro-americano: 18% (34)
- Hispânico ou Latino: 12% (22)
- Asiático: 4% (8)
- Multirracial: 3% (5)
- Não reportado/Desconhecido: 3% (5)
- Indígena Americano/Alasca: 1% (2)

Configuração Procedimental e Equipamentos

Local e Via Aérea

- **66%** em sala cirúrgica/procedimento; 34% à beira do leito
- Tubo endotraqueal: **69%** (218 procedimentos)
- Máscara laríngea: 14% (44)
- Traqueostomia: 9% (29)
- Via nasal/oral: 10% (32), sendo 5 com laringoscopia de suspensão

Sete casos utilizaram múltiplos tipos de via aérea.

O broncoscópio mais utilizado tinha diâmetro externo de **4,2 ± 0,2 mm** com canal de trabalho de 2 mm.

Equipamentos Principais

- Criossonda **1,1 mm**: 57% (180 casos) – **a mais utilizada**
- Criossonda 1,7 mm: 20% (64)
- Criossonda 1,9 mm: 4% (13)
- Criossonda 2,4 mm: 1% (3)
- Criogênio **CO₂: 84%** (267); N₂O: 9% (30)

Ferramentas de navegação suplementar foram usadas em **9%** dos procedimentos: ultrassom endobrônquico (21 casos), fluoroscopia (11) e navegação por TC (9). **Todas as biópsias nodais usaram ultrassom endobrônquico linear.**

Table 3 Location and airway.

Characteristic	No. (%)
Location	
Operating/procedure room	210 (66)
Bedside	107 (34)
Airway	
Nasal	23 (7)
Oral	9 (3)
Endotracheal tube (mm)	218 (69)
3.5	34 (16)
4.0	8 (4)
4.5	16 (7)
5.0	27 (12)
5.5	18 (8)
6.0	19 (9)
6.5	17 (8)
7.0	25 (11)
7.5	12 (6)
8.0	37 (17)
Not reported	5 (2)
Tracheostomy tube (mm)	29 (9)
3.5	9 (31)
4.0	3 (10)
4.5	5 (17)
5.0	6 (21)
5.5	2 (7)
6.0	5 (17)
6.5	0 (0)
7.0	1 (3)
Not reported	2 (7)
Laryngeal mask airway (size)	44 (14)
2	11 (25)
2.5	10 (23)
3	8 (18)
4	6 (14)
Not reported	9 (20)

Table 2 Demographics.^a

Characteristic	Value
Number of patients	187
Number of procedures	317
Age,^b y	10 [3, 14]
Sex	
Female	83 (44)
Male	104 (56)
Race and ethnicity	
American Indian/Alaska Native	2 (1)
Asian	8 (4)
Black or African American	34 (18)
Hispanic or Latino	22 (12)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0 (0)
White	113 (60)
More than 1 race	5 (3)
Unknown/not reported	5 (3)
Weight,^b kg	30 [14, 58]
Height,^b cm	131 [96, 162]
Inpatient prior to procedure	185 (58)

^aValues are reported as number (%) unless otherwise indicated.^bReported median [interquartile range] based on date of procedure.**Table 4** Equipment.

Characteristic	No. (%)
Bronchoscope size (mm)^a	
3	94 (30)
3.7	30 (9)
4	153 (45)
5.2	6 (1)
5.8	13 (4)
6.2	14 (4)
6.9	6 (2)
Working channel size (mm)	
1.2	91 (29)
1.7	20 (6)
2.0	160 (50)
2.2	14 (4)
2.8	30 (9)
Cryoprobe (mm)	
1.1	180 (57)
1.7	64 (20)
1.9	13 (4)
2.4	3 (1)
Not reported	66 (21)
Cryogen	
Carbon dioxide (CO₂)	267 (84)
Nitrous oxide (N₂O)	30 (9)
Not reported	20 (6)

^aIncludes ±2 mm to account for variation in reported scope diameter.

Indicações e Tendências de Uso

A **crioextração** foi a indicação mais comum (**50%**, n=159), seguida por **criorrecanalização** (**38%**, n=119) e **criobiópsia** (**17%**, n=55). O uso de crioterapia e criobiópsia aumentou ao longo do tempo, com a **criobiópsia sendo a categoria de maior crescimento nos últimos 2 anos**.

Crioextração (159 procedimentos)

Coágulos sanguíneos: 57% (90);
Moldes (bronquite plástica): 23% (36);
Rolhas de muco: 16% (25);
Corpos estranhos: 11% (18)

Criorrecanalização (119 procedimentos)

Estenose: 43% (51); Tecido de granulação: 36% (43);
Tumor: 17% (20); Outros: 7% (8)

Criobiópsia (55 procedimentos)

Mucosa/endobrônquica: 53% (29);
Transbrônquica: 35% (19);
Linfonodal: 22% (12)

Os **locais mais comuns** para todos os procedimentos foram **laringe (89)**, **lobo inferior direito (68)**, **brônquio principal direito (59)**, **lobo inferior esquerdo (48)** e **brônquio principal esquerdo (37)**

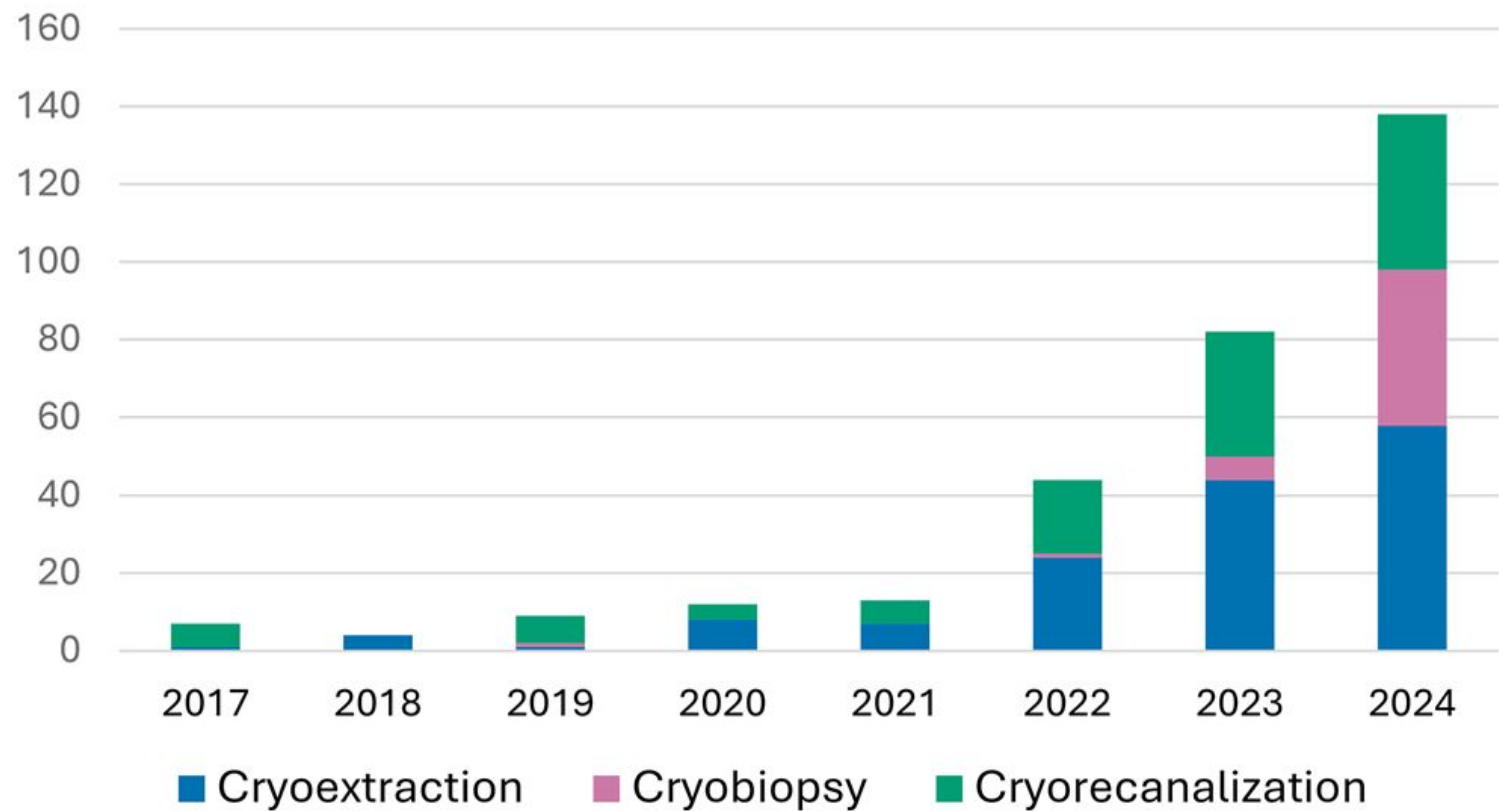


Figure 1 Trends in cryotherapy and cryobiopsy use over time in the pediatric airway via flexible bronchoscopy.

Table 5 Cryoextraction.

Indication	Total, No. (%)	Cryoextraction success, No. (%)		
		Yes	Partial	No
Foreign body	18 (11)	3 (17)	7 (39)	8 (44)
Mucus plugs	25 (16)	14 (56)	11 (44)	0 (0)
Blood clot	90 (57)	51 (57)	38 (42)	1 (1)
Casts (plastic bronchitis)	36 (23)	23 (64)	13 (36)	0 (0)
Total	159 ^a	87 (55)	64 (40)	9 (6)

^aTen procedures have multiple extraction indications.

Table 6 Cryobiopsy.

Indication	Total, No. (%)	Diagnostic yield, No. (%)	Additional biopsy tools, No. (%)	
			Forceps	Needle
Mucosal/ endobronchial	29 (53)	20 (69)	7 (24)	1 (3)
Transbronchial	19 (35)	14 (74)	7 (37)	5 (26)
Lymph node	12 (22)	11 (92)	3 (25)	11 (92)
Total	55 ^a	40 (73)	15 (27)	13 (24)

^aFive cases involved multiple biopsy types.

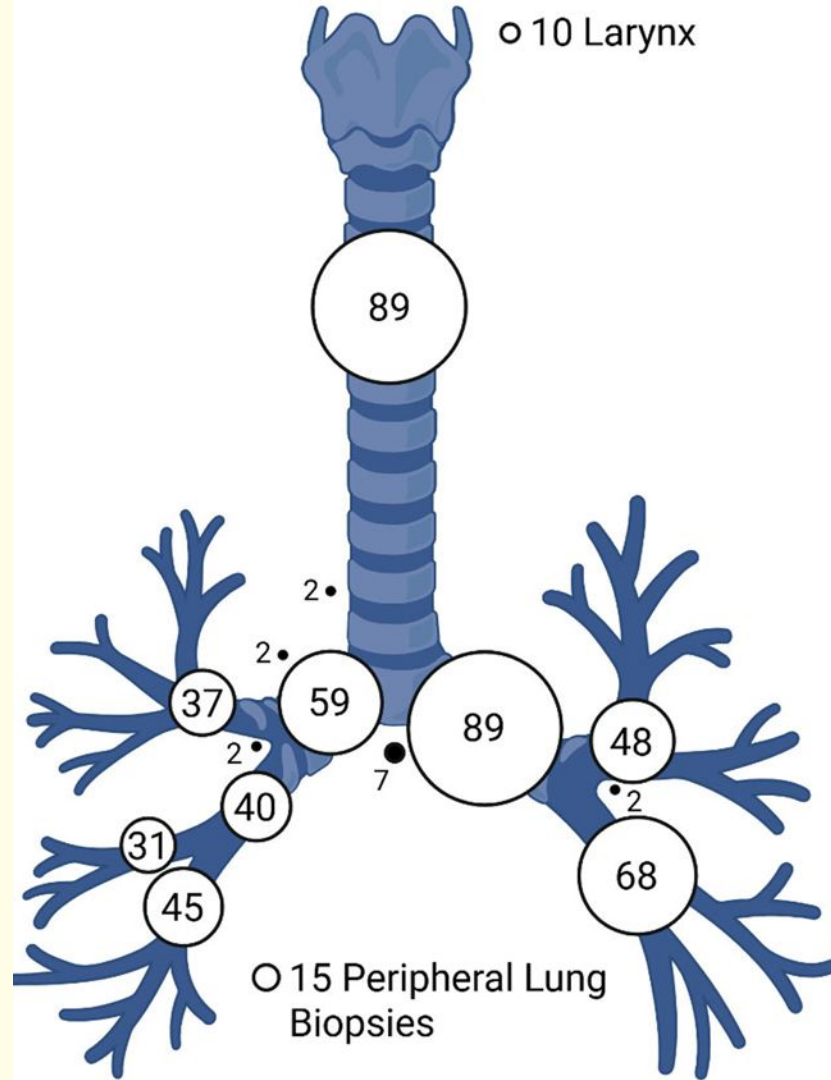
Table 7 Cryorecanalization.

Indication	Total, No. (%)	Cryorecanalization success, No. (%)			Additional tools, No. (%)				
		Yes	Partial	No	Needle	Forceps	Balloon	Cautery	APC
Granulation tissue	43 (36)	25 (58)	17 (40)	1 (2)	0 (0)	12 (28)	8 (19)	2 (5)	0 (0)
Tumor	20 (17)	12 (60)	6 (30)	2 (10)	0 (0)	5 (25)	0 (0)	1 (5)	1 (5)
Stenosis^a	51 (43)	30 (59)	17 (33)	0 (0)	8 (16)	5 (10)	30 (59)	2 (4)	0 (0)
Other^a	8 (7)	5 (63)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	119 ^b	70 (59)	41 (34)	8 (7)	8 (7)	24 (20)	35 (29)	4 (3)	1 (1)

Abbreviation: APC, Argon plasma coagulation.

^aSuccess not reported in 4 cases of recanalization for stenosis and 1 for recanalization of other.

^bThree cases involved multiple recanalization indications (granulation tissue and stenosis).



Resultados: Crioextração e Criorrecanalização

Crioextração – Sucesso

95% (151/159) dos procedimentos foram **pelo menos parcialmente bem-sucedidos**.

- Coágulos: 57% sucesso total, 42% parcial
- Moldes: 64% total, 36% parcial
- Rolhas de muco: 56% total, 44% parcial
- Corpos estranhos: 17% total, 39% parcial, 44% falha

44 procedimentos (28%) utilizaram ferramentas adicionais (pinças ou cesta). A **menor taxa de sucesso em corpos estranhos** reflete **localização mais distal e desafiadora** (50% no brônquio principal esquerdo ou mais distal).

Criorrecanalização – Sucesso

93% (111/119) dos procedimentos **foram parcial ou completamente bem-sucedidos**.

- Estenose: 59% sucesso total, 33% parcial
- Tecido de granulação: 58% total, 40% parcial
- Tumor: 60% total, 30% parcial

Resultados: Criobiópsia

Rendimento Diagnóstico

Das 55 criobiópsias realizadas, **96%** (53/55) produziram espécimes **adequados para avaliação histopatológica**, com **rendimento diagnóstico** de **73%** (40/55).

- Mucosa/endobrônquica: 69% (20/29)
- Transbrônquica: 74% (14/19)
- **Linfonodal: 92% (11/12) – maior rendimento**

Ferramentas adicionais foram usadas em 27% dos casos (pinças) e 24% (agulha). Todas as biópsias transbrônquicas pulmonares foram auxiliadas por ferramentas de navegação, incluindo uma com broncoscopia robótica.

Diagnósticos Mais Comuns

Tumor Sólido – 18% (n=10)

Tumor miofibroblástico inflamatório, carcinoide, adenocarcinoma de células em anel de sinete, de bainha de nervo periférico

Infecção – 16% (n=9)

Segunda causa mais frequente de resultado de biópsia

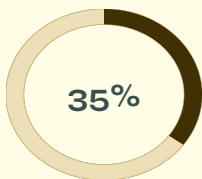
Linfoma – 7% (n=4)

Incluindo doença linfoproliferativa pós-transplante

Outros

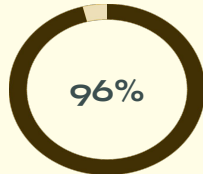
Granulomas, vasculite, sarcoidose, doença pulmonar intersticial, linfadenopatia reativa, pulmão normal

Complicações e Segurança



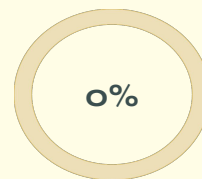
Sangramento

Complicação mais comum (111/317 casos)



Grau 1 ou 2

Maioria dos sangramentos foram leves



Pneumotórax

Nenhum caso relatado no estudo

Distribuição por Tipo de Procedimento

- Crioextração: sangramento em **28%** (81% relacionados à extração de coágulos)
- Criobiópsia: sangramento em **71%**
- Criorrecanalização: sangramento em **34%**

Outras Complicações (Raras)

- Procedimentos abortados: **0,6%** (2) – sonda defeituosa e impossibilidade de extrair corpo estranho
- Edema sintomático: **0,3%** (1) – corticoide após crioextração prolongada de moldes
- Internação não planejada ou escalonamento: **0,9%** (3)
- Instabilidade hemodinâmica, hipoxemia, hipercapnia, laringoespasmo: **0,3%** cada (1 caso)
- **Nenhuma morte, arritmia, perfuração de via aérea ou dificuldade técnica**

Table 8 Complications.

Characteristic	No. (%)
None	200 (63)
Bleeding ^a	111 (35)
Grade 1	42 (38)
Grade 2	64 (58)
Grade 3	5 (5)
Grade 4	0 (0)
Aborted procedure	2 (0.6)
Symptomatic edema	1 (0.3)
Airway perforation/pneumothorax	0 (0)
Arrhythmia	0 (0)
Hemodynamic instability	1 (0.3)
Hypoxemia ^b	1 (0.3)
Hypercapnia ^b	1 (0.3)
Laryngospasm ^b	1 (0.3)
Technical difficulty	0 (0)
Unplanned admission or escalation of care	3 (0.9)
Death	0 (0)
Other	1 (0.3)

^aBased on Nashville Working Group Standardized Definitions of Bleeding After Transbronchial Lung Biopsy.¹⁸

^bDefined as a complication if it led to a change in patient status, a change in airway, or early termination of the procedure.

Table 9 Bleeding based on procedure type.

Indication	Bleeding grade, ^a No. (%)				
	None	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Cryoextraction	115 (72)	18 (11)	22 (14)	4 (3)	0 (0)
Foreign body	16 (89)	1 (6)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
Mucus plugs	21 (84)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Blood clot	54 (60)	15 (17)	17 (19)	4 (4)	0 (0)
Casts	30 (83)	2 (6)	4 (11)	0 (0)	0 (0)
Cryobiopsy	16 (29)	18 (33)	21 (38)	0 (0)	0 (0)
Mucosal/endobronchial	7 (24)	6 (21)	16 (55)	0 (0)	0 (0)
Transbronchial	4 (21)	9 (47)	6 (32)	0 (0)	0 (0)
Lymph node	7 (58)	3 (25)	2 (17)	0 (0)	0 (0)
Cryorecanalization	79 (66)	10 (8)	29 (24)	1 (1)	0 (0)
Granulation tissue	26 (60)	4 (9)	13 (30)	0 (0)	0 (0)
Tumor	8 (40)	5 (25)	6 (30)	1 (5)	0 (0)
Stenosis	41 (80)	0 (0)	10 (20)	0 (0)	0 (0)
Other	6 (75)	1 (13)	1 (13)	0 (0)	0 (0)

^aBased on Nashville Working Group Standardized Definitions of Bleeding After Transbronchial Lung Biopsy.¹⁸

Conclusões e Implicações Clínicas

- Crioterapia e criobiópsia via broncoscopia flexível em pediatria demonstram **alta eficácia e perfil de segurança favorável**.
- A criossonda de 1,1 mm foi o principal facilitador dessa expansão, permitindo acesso por canais de trabalho menores.

→ Eficácia Comprovada

Crioextração: 95% de sucesso;
Criorrecanalização: 93%;
Criobiópsia: 73% de rendimento diagnóstico e 96% de espécimes adequados

→ Segurança Favorável

Sangramento foi a principal complicação (35%), mas 96% foram grau 1 ou 2. Nenhum pneumotórax foi observado. Perfil seguro mesmo em pacientes em ECMO.

→ Recomendações de Treinamento

Broncoscopistas devem ter alta experiência prévia, treinar em modelos, depois realizar **5-10 procedimentos supervisionados** antes da prática independente.



Limitações: natureza retrospectiva do estudo; sucesso avaliado subjetivamente; sem comparação direta com instrumentos alternativos. Estudos prospectivos futuros são necessários para padronização e cálculo mais preciso de rendimento diagnóstico.

Annals of the American Thoracic Society, 2026, 23(8), 1139–1140
<https://doi.org/10.1093/annalsats/aaog104>
Published: April 28, 2026
Editorial



Phrenic command and control

Thomas M. Tolbert^{*}, 

Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, United States
^{*}Corresponding author: Thomas M. Tolbert, David M Rapoport Sleep and Respiratory Research Program, 420 Lexington Avenue, Suite 656, New York, NY 10170, United States (thomas.tolbert@mountsinai.org).

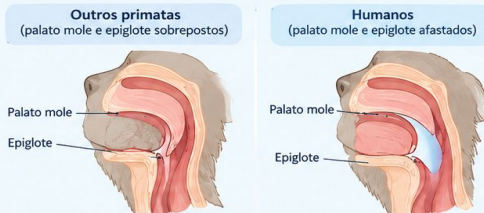
O Silo Fechado: A Metáfora da AOS



O Silo Fechado: A Metáfora da AOS

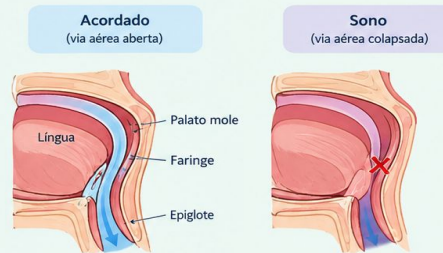
1. Evolução: palato mole e epiglote se afastaram em outros primatas

Na apneia obstrutiva do sono (AOS), o palato mole e a epiglote — sobrepostos em outros primatas — se afastaram ao longo de éons, expondo a via aérea à língua e tornando a faringe uma “porta” fechável.

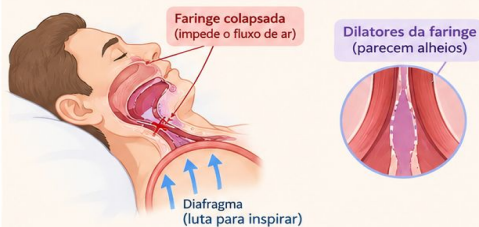


2. No sono, a “porta” pode fechar

O sono traz relaxamento dos músculos dilatadores, e a porta (faringe) pode fechar.



3. O diafragma luta contra uma faringe colapsada, enquanto os dilatadores parecem alheios.



4. Por isso, as principais terapias focam em “abrir a porta”.

CPAP, aparelho oral e estimulação do nervo hipoglosso atuam para manter a via aérea aberta.



Em resumo: na AOS, a faringe se torna uma “porta” fechável.
E as terapias existem para mantê-la aberta.

O Estudo de Yu e Colaboradores

O Que Foi Feito

Em 19 homens com AOS moderada-grave submetidos à endoscopia do sono induzida por fármacos, foi aplicado um eletrodo de superfície no pescoço e examinaram os efeitos da **estimulação do nervo frênico (ENF)** durante CPAP subótimo – deixando a via aérea nem totalmente aberta nem totalmente fechada.

Ao aplicar ENF **especificamente ao final da expiração** (transição expiração-inspiração), o fluxo inspiratório e o volume respiratório aumentaram. As oscilações de pressão supraglótica inspiratória foram estáveis ou diminuíram – indicando que o aumento no fluxo é parcialmente atribuível à **melhora na permeabilidade faríngea**. A "porta" abriu "automaticamente."

O Paradoxo

Em princípio, estimular o diafragma com a via aérea parcialmente fechada é, no mínimo, desnecessário – e, no máximo, contraproducente: a **pressão negativa gerada** pode **sugar a faringe para o fechamento, piorando a obstrução**.

A **chave** é o **timing**: impulsos de ENF empilhados em sincronia com a fase expiração-inspiração são essenciais para a abertura da via aérea.

O Sinal aos Dilatadores: Duas Hipóteses

Hipótese 1 (Yu et al.)

O nervo frênico, a cada impulso motor ao diafragma, envia simultaneamente um sinal ascendente aos centros de controle respiratório. A ENF utilizaria essas vias eferentes e aferentes, estimulando o diafragma e **convocando os dilatadores à ação**. Contudo, vias claras de aferentes frênicos a eferentes dos dilatadores ainda não foram elucidadas.

Hipótese 2 (Tolbert)

Uma **curta explosão de contração diafragmática** induzida pela ENF, precedendo a inspiração, transmite-se pela via aérea, estimulando os dilatadores a se ativarem antes da contração do diafragma. A evidência robusta de que dilatadores respondem à pressão negativa é convincente



Onal e cols. (1985) demonstraram que a abertura da via aérea ocorre apenas quando atividades do diafragma e do genioglosso sobem juntas. Um sinal que antecipe os dilatadores poderia dar-lhes vantagem. Determinar se o sinal ascendente usa aferentes frênicos ou a condução pela via aérea exigirá mais estudos

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2026, 212(6), 1198–1199

<https://doi.org/10.1093/ajrccm/aamag093>

Published: April 3, 2026

Viewpoint: Turning the Air Blue



Asthma and inhaled corticosteroids in primary ciliary dyskinesia (PCD): a consensus from the Minneapolis PCD meeting

Adam J. Shapiro^{1, ID}, Joseph P. Castlen^{2, ID}, Evans M. Machogu^{2, ID}, Andrew Tilston-Lunel^{2, ID},
Anne G. Griffiths^{3, ID}, Benjamin Gaston^{2,*, ID}

¹Department of Pediatrics, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

²Department of Pediatrics, Riley Hospital for Children and Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, United States

³Pulmonary Division, Department of Pediatrics, Children's Minnesota, Minneapolis, MN, United States

*Corresponding author: Benjamin Gaston, Wells Center for Pediatric Research, R4-W125, 1044 W Walnut St. Indianapolis, IN 46202, United States (begaston@iu.edu).

Hiperreatividade brônquica na DCP: Diagnóstico e Prevalência

Os CIs estão entre os medicamentos mais prescritos para DCP, mas **não há estudos prospectivos testando sua eficácia** nessa condição.

Associação com Asma

Análise de 132 milhões de prontuários eletrônicos mostrou OR **22 vezes maiores** de diagnóstico de asma em DCP vs. controles pareados – **porém os diagnósticos não foram confirmados.**

Problemas Metodológicos

Estudos retrospectivos de HRB em DCP falharam nos critérios: ausência de withhold de medicação, sem teste de provocação (metacolina) e sem uso do limiar recomendado de FEV1, reduzindo a sensibilidade.

FEV1 e Manobras Repetidas

Alguns defendem que manobras espirométricas repetidas mobilizam muco distal, simulando melhora com SABA

Endótipos Imunológicos: TH2-Alta vs. TH2-Baixa

Asma TH2-Alta

- FeNO elevado
- Alergias e eosinofilia
- **Responde bem aos CIs**

DCP com HRB (T2-Baixa)

- FeNO muito baixo
- Inflamação neutrofílica
- **Menos resposta aos CIs**

A maioria dos pacientes com DCP e HRB provavelmente tem resposta TH2-baixas. CIs não são ideais para inflamação neutrofílica e representam risco de infecção micobacteriana não tuberculosa – preocupação séria na DCP.

❑ **Exceção possível:** Pode haver indicação de CIs combinado com LABA em subgrupos de DCP com HRB, inclusive TH2-baixa, dado o risco de mortalidade com LABA isolado. Estudos prospectivos são necessários para identificar esses subgrupos (ex.: asma TH2-alta concomitante ou bronquiectasia com eosinofilia).

Mecanismos, Alvos Terapêuticos e Conclusões

Estase Antigênica

Na DCP, a estase de antígenos e irritantes no epitélio gera estresse oxidativo, reduz FeNO e upregula DUOX1, produzindo H₂O₂ e alarminas epiteliais.

Alarminas como Alvo

Alarminas sinalizam respostas TH2-alta e TH2-baixa. Terapias com anticorpos monoclonais anti-alarminas são candidatas promissoras para estudos em DCP.

DCP e Asma T2-Baixa

Genes de DCP estão enriquecidos em população japonesa com asma. A bronquiectasia pode ser um traço tratável na asma. Clínicos devem considerar DCP em pacientes com asma TH2-baixa.

Conclusão do consenso: A evidência **não apoia o uso rotineiro de CSI em monoterapia** na maioria dos pacientes com DCP. A HRB verdadeira é comum, mas geralmente mediada por mecanismo T2-baixo, com menor resposta aos CSIs. Estudos terapêuticos prospectivos são necessários – tanto para DCP quanto para asma T2-baixa.

Clinical phenotypes and molecular endotypes of chronic urticaria: Linking clinical expression to underlying immune mechanisms

Murat Türk¹, Mojca Bizjak-Suran^{2,3,4}, Pelin Kuteyla Can⁵, Paulo Ricardo Criado⁶,
Joachim W. Fluhr^{7,8}, Deniz Özceker⁹, Ruby Pawankar¹⁰, Polina Pyatilova^{7,8}, Andaç Salman¹¹, Jorge Sánchez¹²,
Gülseren Tuncay^{7,8,13}, Yi-Kui Xiang^{7,8,14}, Muhammed Burak Yücel¹⁵, and Emek Kocatürk^{7,8,16,*}

Conflicts of interest

Outside of this work, MT is or recently was a speaker and/or advisor and/or has received research funding from Abdi İbrahim, AstraZeneca, GSK, Menarini, Novartis, Sanofi, and Vem İlaç. In addition, he declares nonpaid organizational affiliations: executive committee member (Treasurer) of the Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology. MB-S has served as a speaker and/or advisor for Novartis and Swixx BioPharma. PRC is/was a speaker/consultant for Pfizer, AbbVie, Sanofi, Galderma, and Novartis. JWF has served as a consultant and speaker for Galderma, Bayer, B. Braun, Beiersdorf, Bioderma/Naos, Expanscience, NeoPharma, Pierre Fabre, L'Oréal, Sebapharma, Unilever, Coloplast, Nestlé, Mann & Schröder, Courage & Khazaka, ECARF, and Moll. DÖ was recently a speaker for Pfizer. Outside of this work, PP is or has recently been a speaker and/or advisor for, and/or has received research funding from Blueprint, Celldex, Granular, and GSK. Unrelated to the present work, AS has been a speaker and/or served on advisory boards and/or has received research support from Novartis, Menarini, Sanofi, AbbVie, and Pfizer. JS has worked as a consultant and speaker for AbbVie, Immunotek, Sanofi, Glaxo, Novartis, AstraZeneca, Galderma, Lilly, Thermo Fisher Scientific and Becton-Dickinson. GT is/was recently a speaker of/consultant for Novartis. EK is/was recently a speaker/consultant for Menarini, Sanofi, and Novartis and received research funding from Almirall. The remaining authors declare no conflicts of interest.

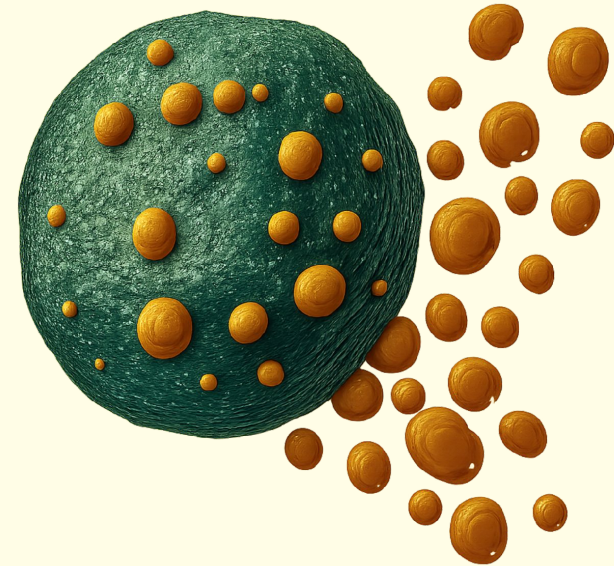
Urticária Crônica Espontânea vs. Induzível

UC Espontânea (UCS)

Sinais e sintomas ocorrem **sem gatilho externo definido**. Frequentemente associada a mecanismos **autoalérgicos (IgE) e/ou autoimunes tipo IIb (IgG)**.
Responde melhor a anti-histamínicos em doses padrão.

UC Induzível (UCInd)

Provocada por **estímulos físicos ou ambientais** reproduzíveis. Inclui dermatografismo sintomático (mais comum), urticária ao frio, pressão tardia, colinérgica e solar. Doença **mais longa, controle mais difícil, maior resistência ao tratamento e necessidade de doses elevadas de anti-H1**.



A sobreposição UCS + UCInd ocorre em até 1/3 dos pacientes e está associada a início mais precoce, maior duração, mais angioedema, pior controle e maior uso de corticoides sistêmicos.

Uma Doença Biologicamente Heterogênea

A urticária crônica (UC) é definida por urticas recorrentes e/ou angioedema com **duração superior a 6 semanas**. Apresentação morfológica aparentemente uniforme, mas espectro biologicamente heterogêneo, com fenótipos clínicos distintos e endótipos moleculares que convergem na ativação dos mastócitos, mas divergem nos mecanismos imunes upstream.

Fenótipo

Manifestação clínica observável – urticas, angioedema, duração, gravidade e comorbidades associadas.

Endótipo

Mecanismo imunológico específico: autoalergia tipo I (IgE), autoimunidade tipo IIb (IgG), inflamação tipo 2, ativação neuroimune ou alterações intrínsecas dos mastócitos.

Integrar fenotipagem clínica com endotipagem molecular é essencial para avançar do tratamento empírico para a medicina de precisão.

Fenótipos por Morfologia, Idade e Sexo



UCS com Angioedema (AE)

AE ocorre em **40–64% dos pacientes com UCS**. O fenótipo **urtica + AE** é o mais **prevalente e clinicamente grave**, com **maior duração, mais comorbidades** metabólicas, autoimunes e psiquiátricas, e **pior controle**. Biomarcadores distintos: **PCR elevado e teste cutâneo com soro autólogo positivo** mais frequentes.



Pediátrico vs. Adulto

Na **pediatria** têm **curso mais brando, AE menos frequente** (19,1% vs 59,8%), **mais doenças atópicas** e **melhor resposta a anti-histamínicos**. **Remissão em 50% aos 60 meses** vs 32,9% em 5 anos em adultos. **Autoimunidade tipo IIb é mais proeminente em adultos**.



Idoso (≥ 65 anos)

Menos UCInd (17% vs 23,4%), **mais comorbidades** cardiometabólicas (hipertensão 47,8%, diabetes 13,1%), **prurido mais intenso e AE variável** (14,1–60%). **Resposta favorável a anti-histamínicos**, mas requer cautela com **polifarmácia**.

Fenótipos por Sexo, Sintomas Sistêmicos e Etnia

Fenótipo Feminino

72,4% dos pacientes no coorte CURE são mulheres. **Maior carga de AE, sintomas sistêmicos, comorbidades autoimunes, tireoidianas e depressão. Pior controle em todas as categorias terapêuticas, maior recorrência após omalizumabe.** Carga máxima na meia-idade (51–65 anos).

Sintomas Sistêmicos e Lesões Equimóticas

30–70% dos pacientes com UCS relatam **sintomas sistêmicos**: artralgia (19,1%), mal-estar (18,6%), febre recorrente (5,3%). **Artralgia pode refletir angioedema articular** – não doença reumatológica – e pode resolver com terapia otimizada. **Urticas com equimose indicam maior gravidade e resistência a anti-histamínicos.**

Variações Étnicas

Pacientes **asiáticos têm menor razão feminino/masculino, menor AE** (3,3–14% no Japão), **menor positividade anti-TPO** (18,6%) e **IgE total mais elevada**, sugerindo **fenótipo mais brando**. **Latinos/Hispanics têm maior UCInd concomitante.**

CLINICAL FEATURES ACROSS CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA (CSU) PHENOTYPES

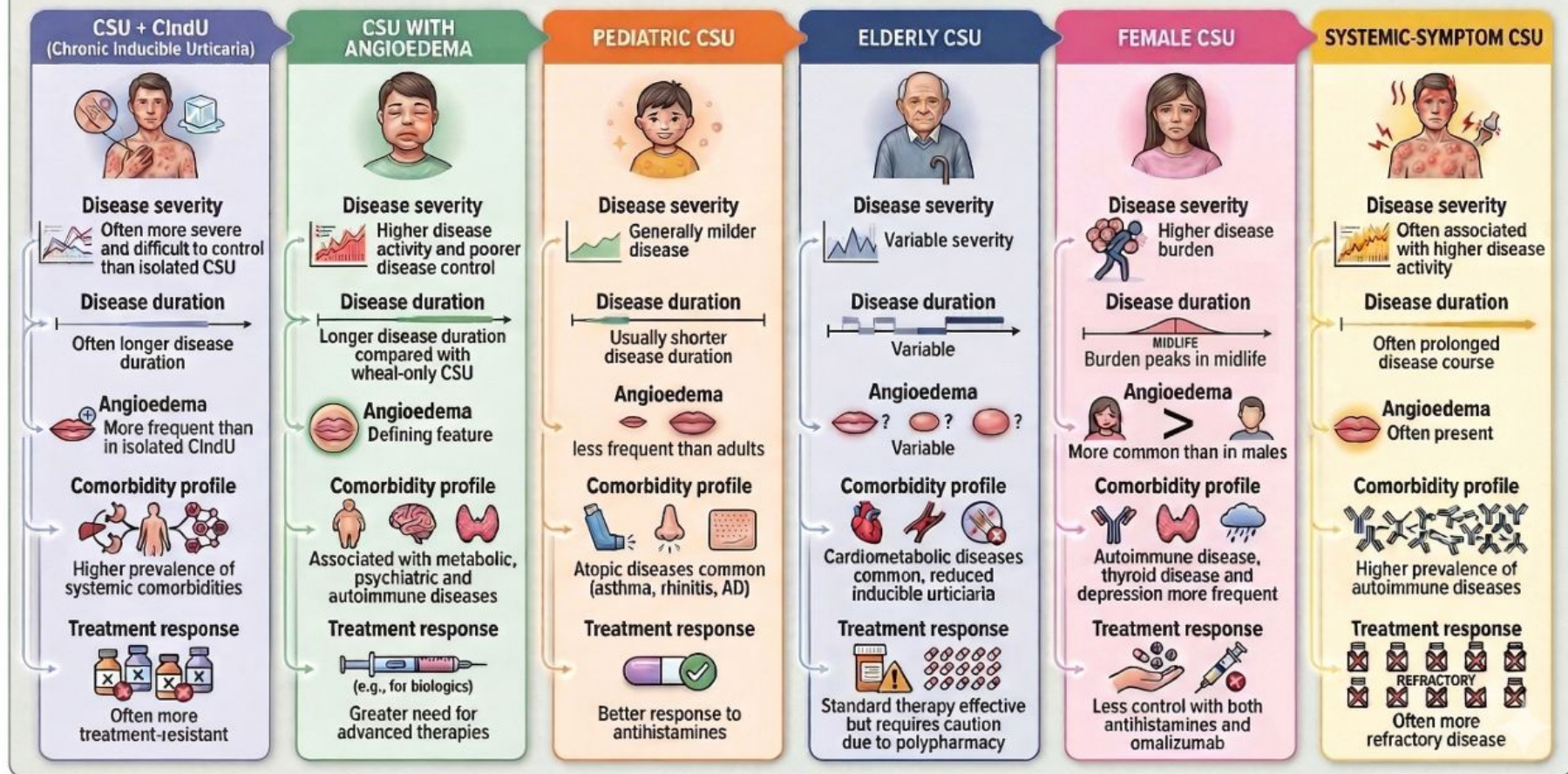


Figure 1. Clinical phenotypes of chronic urticaria. This figure illustrates the diverse clinical landscape of CSU, highlighting 6 major phenotypes. CSU, chronic spontaneous urticarial.

Summary of emerging clinical phenotypes in chronic urticaria

Clinical feature	CSU + CINDU	CSU with angioedema	Pediatric CSU	Elderly CSU	Female CSU	CSU with systemic symptoms	CSU with bruising lesions	Asian CSU
Definition	Coexistence of spontaneous wheals and inducible urticaria triggered by physical/environmental stimuli	CSU is characterized by recurrent wheals accompanied by angioedema	CSU occurring in children and adolescents	CSU occurring in patients ≥ 65 y	Female-predominant clinical phenotype	CSU is accompanied by systemic manifestations	CSU with wheals that may evolve into bruising or ecchymosis	Ethnicity-associated phenotype described mainly in Asian populations
Disease severity	Often more severe and difficult to control than isolated CSU	Higher disease activity and poorer disease control	Generally milder disease	Variable severity	Higher disease burden	Often associated with higher disease activity	Often severe and antihistamine-refractory	Often milder disease course
Disease duration	Often longer disease duration	Longer disease duration compared with wheal-only CSU	Usually shorter disease duration	Variable	Burden peaks in midlife	Often prolonged disease course	May be persistent	Often shorter disease duration
Angioedema	More frequent than in isolated CSU	Defining feature	Less frequent (~20%)	Variable	More common than in males	Often present	Not a defining feature	Lower prevalence compared with Western cohorts
Comorbidity profile	Higher prevalence of systemic comorbidities	Associated with metabolic, psychiatric and autoimmune diseases	Atopic diseases common (asthma, rhinitis, AD)	Cardiometabolic diseases common; inducible urticaria less common	Autoimmune disease, thyroid disease and depression more frequent	Higher prevalence of autoimmune diseases	May resemble autoimmune CSU	Lower prevalence of thyroid disease and metabolic comorbidities
Laboratory features	Mixed autoimmune and inflammatory markers	Higher CRP levels and increased ASST positivity	Autoimmune biomarkers less frequent	Variable	Higher ASST positivity, eosinopenia and elevated D-dimer	Elevated inflammatory markers (CRP, ESR, leukocytes)	Inflammatory markers may be elevated	Higher IgE levels; lower anti-TPO positivity
Treatment response	Often more treatment-resistant	Greater need for advanced therapies	Better response to antihistamines	Standard therapy effective but requires caution because of polypharmacy	Higher recurrence after omalizumab	Often more refractory disease	Often resistant to antihistamines	Generally good response to therapy
Key distinguishing features	Combination of spontaneous and inducible urticaria	Recurrent angioedema episodes and higher inflammatory burden	Milder disease, shorter duration, less autoimmunity	Metabolic comorbidities and immunosenescence	Autoimmune-leaning phenotype with higher disease burden	Systemic inflammatory manifestations	Bruising lesions that may mimic urticarial vasculitis	Lower angioedema frequency and shorter disease duration

Clusters Clínicos da UC

4 grupos clínicos distintos com base em parâmetros acessíveis

Somente UCInd

Menor. Maior resistência ao tratamento e necessidade de doses elevadas de anti-H1.

IgE Alto

Maior. Maior IgE total, menor positividade IgG-anti-TPO e mais comorbidades atópicas. Melhor resposta a omalizumabe.

Autoimune

Predominância feminina, AE frequente, maiores taxas de IgG-anti-TPO e FAN positivo. Maior carga autoimune.

Alta Comorbidade

Maior prevalência de doenças concomitantes, menor taxa de UCInd. Perfil metabólico e sistêmico mais complexo.



O estudo PREDICT-CU identificou 4 trajetórias longitudinais: remissão precoce/baixa recidiva (32,6%), remissão intermediária (26,5%), doença prolongada/alta recidiva (75%) e maior carga de doença (19,4%).

Endótipos Moleculares Emergentes

Autoalergia Tipo I vs. Autoimunidade Tipo IIb

Tipo I: IgE autoanticorpos ativam mastócitos via FcεRI (~30–70% dos pacientes). Boa resposta a omalizumabe. Tipo IIb: IgG anti-FcεRI ou anti-IgE (~5–24%), doença mais grave, AE frequente, refratária a anti-histamínicos, resposta reduzida a anti-IgE. Não são mutuamente exclusivos – modelo de sobreposição.

Inflamação Tipo 2-Alto vs. Não-Tipo 2

Tipo 2-alto: IL-4, IL-13, IL-31, IL-33, TSLP elevados; prurido proeminente. Eficácia do dupilumabe (bloqueio IL-4Rα) em ensaios randomizados confirma relevância biológica. Não-tipo 2: padrões Th1/Th17 e redes inflamatórias mistas. Modelo útil: continuum de dominante tipo 2 → misto → não-tipo 2.

Neuroimune/Neurovascular e Sinalização Intrínseca dos Mastócitos

Neuroimune: crosstalk bidirecional mastócitos-nervos sensoriais-células endoteliais amplifica sintomas. Substância P e MRGPR-X2 correlacionam com gravidade. Intrínseco: mutações gain-of-function em MRGPR-X2 associadas a maior reatividade dos mastócitos, desgranulação aumentada e ativação da via ERK. Definem subgrupos biologicamente distintos.

Chronic Urticaria: Integration of Molecular Endotypes and Clinical Phenotypes

Distinct immune mechanisms converge on mast cell activation to drive clinical heterogeneity

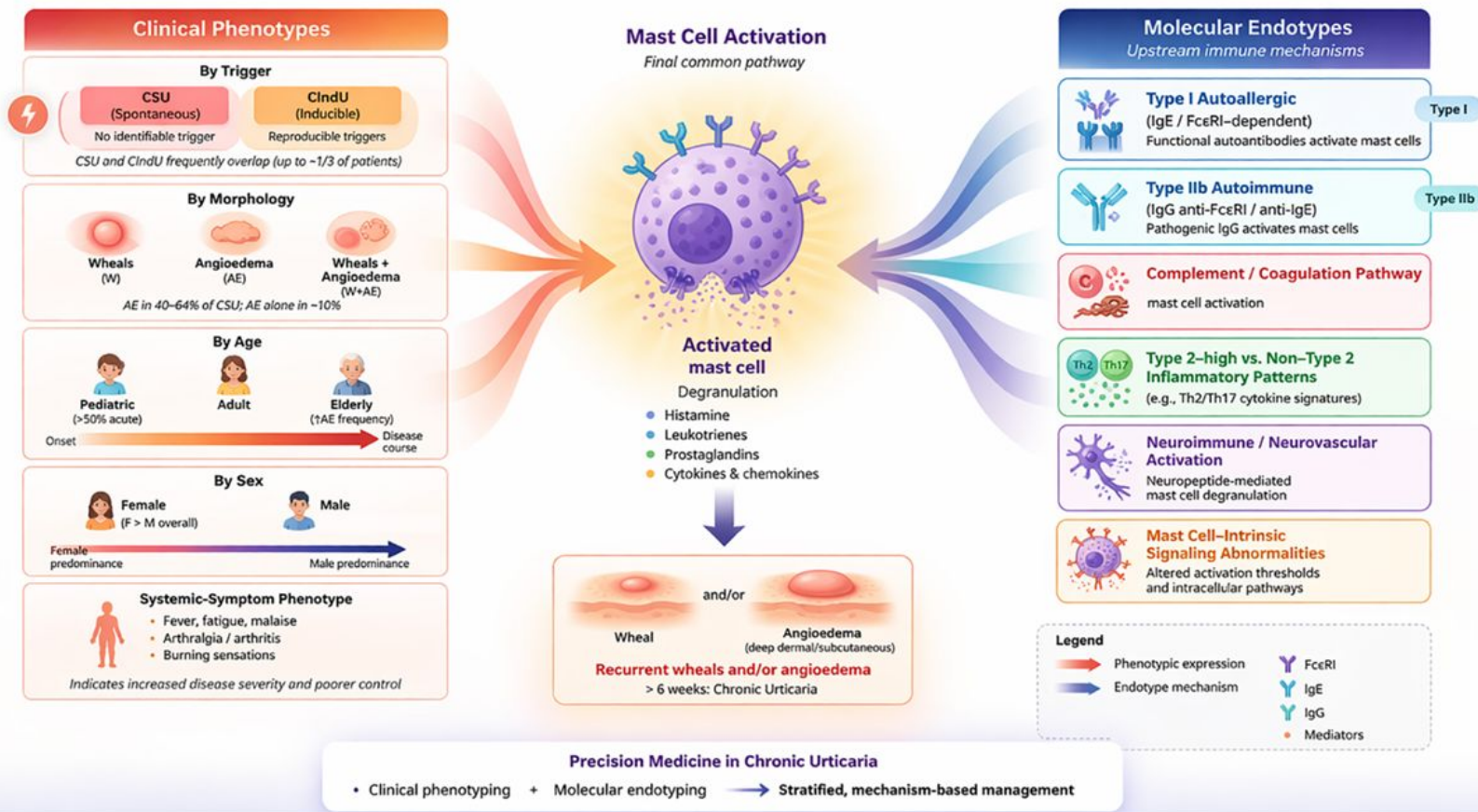


Figure 2. Endotypes and phenotypes of chronic urticaria. A mechanistic framework depicting how diverse upstream immune pathways converge on mast cell activation as the final common pathway.

Table 2.

Key features of emerging molecular endotypes in chronic urticaria

Molecular endotype	Key biological mechanism	Representative biomarkers/ mediators	Dominant clinical features	Therapeutic implications
Type I autoallergic CSU (aaCSU)	IgE autoantibodies against autoantigens activate mast cells and basophils via FcεRI signaling	High total IgE, autoreactive IgE, basophil activation	Prominent wheals and pruritus, fluctuating disease activity	Often responds well to omalizumab and antihistamines
Type IIb autoimmune CSU (aiCSU)	IgG autoantibodies against FcεRI or IgE induce mast cell and basophil activation via complement	Positive ASST/BHRA, anti-FcεRI or anti-IgE IgG, low IgE, elevated CRP, basopenia/eosinopenia	More severe disease, frequent angioedema, longer disease duration	Often refractory to antihistamines; may respond to cyclosporine
Type 2–high inflammatory pattern	Type 2 cytokine–driven inflammation amplifying mast cell activation and itch pathways	IL-4, IL-13, IL-31, IL-33, TSLP	Prominent pruritus and inflammatory amplification of wheals	Potential response to IL-4/IL-13 pathway blockade (dupilumab)
Nontype 2/mixed inflammatory pattern	Th1/Th17 or mixed inflammatory networks contributing to mast cell activation	Th1/Th17 cytokines and inflammatory mediators	Variable disease expression and inflammatory activity	May require broader immunomodulatory approaches
Neuroimmune/ neurovascular endotype	Crosstalk between mast cells, sensory nerves and endothelial cells leading to neurogenic inflammation	Substance P, MRGPRX2, neuropeptides	Prominent itch, flares, angioedema	May explain antihistamine-resistant pruritus
Mast cell–intrinsic signaling endotype	Intrinsic mast cell hyperreactivity due to altered signaling pathways or genetic variants	MRGPRX2 mutations, SYK signaling activation, increased calcium mobilization	Enhanced mast cell degranulation and mediator release	Potential target for future mast cell-directed therapies

ASST, autologous serum skin test; BHRA, basophil histamine release assay; CSU, chronic spontaneous urticarial; FcεRI, high-affinity IgE receptor; IgE, immunoglobulin E; IL, interleukin; TSLP, thymic stromal lymphopoietin.

Endótipos Moleculares: Mecanismos Imunológicos

Diversos mecanismos imunológicos upstream convergem na ativação dos mastócitos como via final comum, gerando a heterogeneidade clínica observada.



Table 3.

Immunological endotypes and their possible histopathological features correlation in chronic spontaneous urticaria: alignment with type I (autoallergic) and type IIb (autoimmune) CSU

CSU subtypes	Histopathological pattern	Dominant immune axis/endotype	Dermal infiltrate and cellular features	Associated biomarkers	Treatment implications
CSU type I (autoallergic)	Eosinophil-rich perivascular infiltrate	Type 2 (Th2)-dominant endotype	Increased eosinophils, high mast cell density with degranulation, basophils, moderate lymphocytes	Elevated total and specific IgE, peripheral eosinophilia, IL-4, IL-5, IL-13, periostin, eotaxins (CCL11/24/26), TARC (CCL17), serum tryptase	Good response to antihistamines, omalizumab, and anti-IL-4R α /IL-13R (dupilumab)
CSU type I (autoallergic)	Mast cell-enriched pattern	Innate effector amplification	Increased mast cell numbers, perivascular clustering, histamine-driven edema	Histamine metabolites, tryptase, IgE-dependent activation markers	Mast cell-directed therapies effective (anti-IgE: omalizumab, omalizumab-IgEc), but often incomplete; barzolvolimab; upstream immune targeting may be required or downstream (BTK inhibitors: remibrutinib, rilsabrutinib)
CSU type IIb (autoimmune)	Lymphocyte-dominant mononuclear infiltrate	Type 1 (Th1)-skewed adaptive immune endotype	CD4 ⁺ T cells, monocytes, macrophages, mast cells in close dermal proximity	IFN- γ , CXCL9/10/11, neopterin, anti-Fc ϵ R1 α and anti-IgE autoantibodies	Poor response to antihistamines and omalizumab; better response to immunosuppressive, immunomodulatory therapies (eg, ciclosporin, JAK inhibitors) or BTK inhibitors (remibrutinib, rilsabrutinib)
CSU type IIb (autoimmune)	Neutrophil-predominant infiltrate	Th17/innate immune endotype	Neutrophils $\pm$ left shift, macrophages, endothelial activation	IL-17A/F, IL-23, TNF- α , CXCL8, calprotectin, elevated CRP/ESR	Frequently refractory disease; limited response to IgE-targeted therapies; to immunosuppressive, immunomodulatory therapies (eg, ciclosporin, JAK inhibitors) or BTK inhibitors (remibrutinib, rilsabrutinib); maybe potential benefit from JAK inhibitors, anti-IL-17 or anti-TNF strategies (exploratory)
Overlap type I/ type IIb	Mixed eosinophilic-neutrophilic infiltrate	Mixed/overlapping endotype	Eosinophils, neutrophils, mast cells, lymphocytes	Combined Th2 and Th17 biomarkers; heterogeneous cytokine profile	Variable treatment response; may require combination or sequential therapies
Predominant in type IIb	Basophil tissue recruitment with peripheral basopenia	Autoimmune-associated effector dysfunction	Basophil migration to skin, reduced circulating basophils	Basopenia, positive ASST/BAT, autoantibodies	Marker of severe disease and poor response to antihistamines and omalizumab
Both types (severity-related)	Endothelial activation and neovascularization	Immune-vascular interface activation	Dilated vessels, edema, perivascular infiltrate	VEGF, angiopoietins, sICAM-1, sVCAM-1	Reflects disease activity and severity; associated with treatment resistance

ASST, autologous serum skin test; BAT, basophil activation test; CRP, C-reactive protein; CSU, chronic spontaneous urticarial; ESR, erythrocyte sedimentation rate; Fc ϵ R1 α , high-affinity IgE receptor alpha subunit; IFN- γ , interferon gamma; IgE, immunoglobulin E; IL, interleukin; JAK, Janus kinase; sICAM, soluble intercellular adhesion molecule-1; sVCAM-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1; TNF, tumor necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Do Empirismo à Medicina de Precisão

1

Anti-IgE / FcεRI

- **Omalizumabe:** UAS7=0 em ~33–44% na semana 12. **IgE basal alta** (>40–70 UI/mL) **prediz melhor resposta.**
- **Ligelizumabe:** Desenvolvimento descontinuado para UCS (PEARL-1/2 não atingiram superioridade vs omalizumabe).

2

Sinalização Intracelular

- **Remibrutinibe (BTK):** Primeira terapia oral aprovada para UCS (2025). Resposta completa ~36% em 24 semanas
- **Dupilumabe (IL-4Rα):** Aprovado FDA abril/2025 para ≥12 anos. Mais eficaz em pacientes com comorbidades atópicas.

3

Novos Alvos

- **Barzolevolimabe (c-KIT):** Depleção de mastócitos com resposta sustentada até 28 semanas pós-dose.
- **Inibidores JAK (upadacitinibe):** Eficácia em UCS refratária grave.
- **MRGPR-X2 (EVO756):** Positivos fase 2 em UCInd; fase 2b em UCS em recrutamento.

O objetivo da gestão da UCS está evoluindo do controle sintomático para modificação permanente da doença e indução de remissão.

Lacunas de Conhecimento e Direções Futuras

1 Biomarcadores Validados

Nenhum biomarcador atual distingue confiavelmente endótipos tipo I vs IIb para uso clínico rotineiro.

2 Histopatologia Integrada aos Algoritmos Clínicos

Padrões histológicos distintos (eosinofílico/tipo 2, linfocitário/tipo 1, neutrofílico/Th17) correlacionam-se com endótipos e resposta terapêutica. Algoritmos futuros devem incorporar marcadores "positivos" além da exclusão de vasculite.

3 Fenotipagem Digital e Modelos Integrativos

Aplicativos como CRUSE® e sistemas de deep learning para contagem automática de urticas permitem coleta de dados ativos e passivos. "Alergologia Digital" supera viés de memória clínica.

4 Pesquisa Orientada à Remissão

Transição do foco em redução de sintomas para modificação da doença e restauração da tolerância imune. Barzolevolimabe e inibidores BTK oferecem potencial para "resetar o relógio autoimune" e induzir remissão sustentada.

MUITO OBRIGADA!