CLUBE DE REVISTA

Annals of ATS

Pedro Campolina Nahass
Residente de Pneumologia Pediátrica do HIJPII

01

Lung Health after Preterm Birth: Knowledge Gaps and Respiratory Care Across the Lifespan

Joseph M. Collaco, MD, PhD,[1] Steven H. Abman, MD,[2] Paul E. Moore, MD,[3] Leif D. Nelin, MD,[4] A. Ioana Cristea, MD,[5] Lauren Ingledow, BSc,[6] Annie Janvier, MD, PhD,[7] Michelle M. Kelly, PhD,[8] Stephen E. Kirkby, MD,[4] Sailesh Kotecha, MD, PhD,[9] Enid R. Neptune, MD,[1] Francesca Polverino, MD, PhD,[10] Sharon A. McGrath-Morrow, MD, MBA,[11] and the BPD Collaborative Outpatient Committee*

INTRODUÇÃO

Prematuridade: um problema de saúde pública

~10%

dos nascidos vivos no mundo são prematuros (<37 semanas)

13 mi

de prematuros nascidos em 2020 no mundo

21–35%

dos nascidos <32 semanas recebem diagnóstico de DBP

Muitos prematuros **sem** DBP também evoluem com sintomas e função pulmonar reduzida.

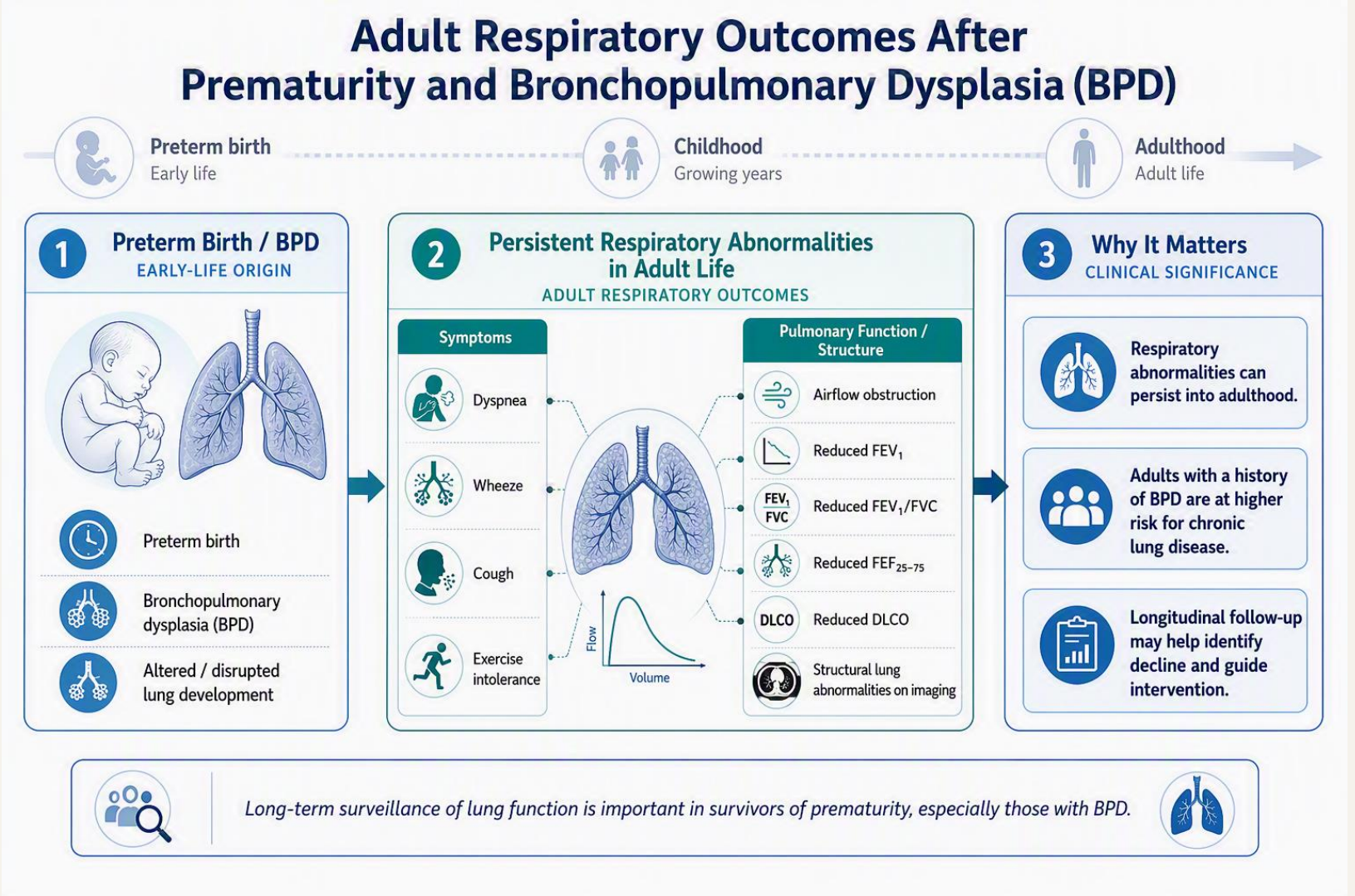
INTRODUÇÃO

Definição proposta: doença pulmonar associada à prematuridade (PLD)

“Sintomas respiratórios crônicos ou recorrentes, alteração fisiológica e/ou doença pulmonar estrutural atribuíveis, ao menos em parte, ao nascimento prematuro, independentemente do diagnóstico de DBP.”

NTRODUÇÃO

Desfechos respiratórios do adulto após prematuridade e DBP



RESULTADOS

Patogênese da PLD

Fatores pré-natais	Fatores pós-natais	Fatores pós-UTI neonatal
Prematuridade	Hiperóxia	Infecções (creche etc.)
Corioamnionite	Infecção	Exposição passiva à fumaça de tabaco
Pré-eclâmpsia	Inflamação	Emissões de cigarro eletrônico (vape)
Restrição de crescimento intrauterino	Barotrauma da ventilação mecânica	Poluição do ar
Infecção fetal	Nutrição	Disparidades raciais/étnicas
Tabagismo/uso de substâncias		Nível socioeconômico
Fatores genéticos		Má adesão ao tratamento
		Nutrição
		Imunoprofilaxia

RESULTADOS

Modelo de cuidados e Acompanhamento clínico (Care Delivery)

- **Registrar a prematuridade ao longo da vida**, com CID: CID-10 P27.1 (DBP) / P27.8 (PLD sem DBP); CID-11 KB29.0 / KB29.Y
- **Educar famílias** sobre riscos respiratórios de longo prazo
- **Imunoprofilaxia** contra VSR, influenza e pneumococo para todos os prematuros
- **Aconselhar** sobre fumaça de tabaco, vape e poluição
- **Transição estruturada** para a pneumologia de adultos; poucos centros seguem PLD até a idade escolar ou adulta
- Orientar sobre tolerância ao exercício e risco respiratório em sedação e anestesia

RESULTADOS

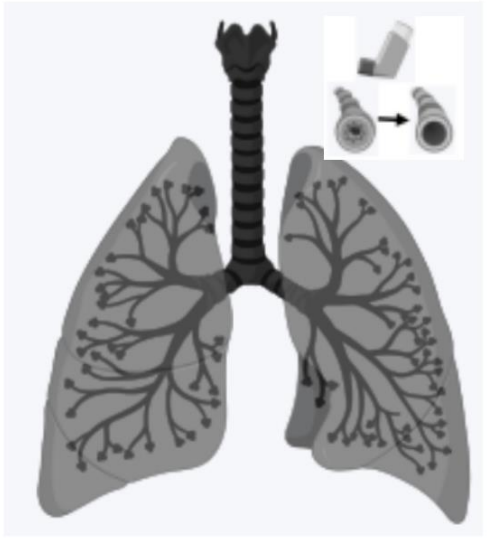
Padrões espirométricos em ex-prematuros

1. Normal Lung Function
Normal volumes and normal airway to lung volume ratio



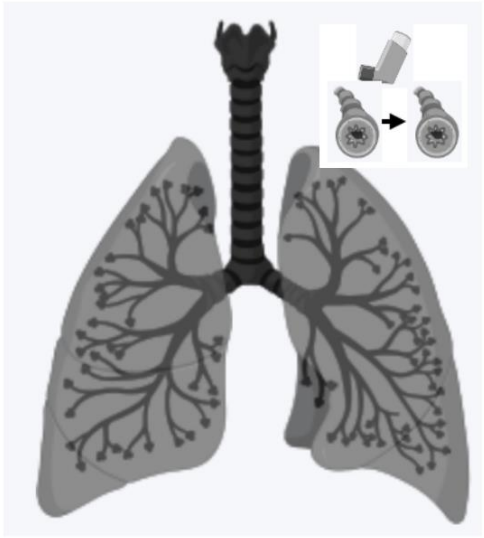
FVC, FEV_1 and FEV_1/FVC ≥ lower limit of normal (LLN)

2. Reversible Airway Obstruction



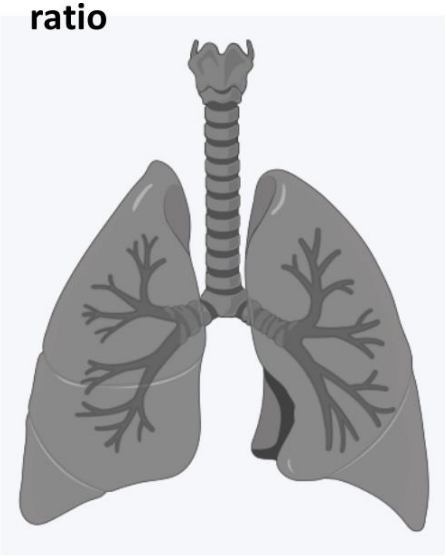
FVC ≥ LLN, but FEV_1 and FEV_1/FVC <LLN, with ≥10% increase after bronchodilator

3. Non-reversible Airway Obstruction



FVC ≥ LLN, but FEV_1 and FEV_1/FVC <LLN, with no increase after bronchodilator

4. Dysanapsis
Normal volumes but low airway to lung volume ratio



FVC and FEV_1 ≥ LLN, and FEV_1/FVC <LLN

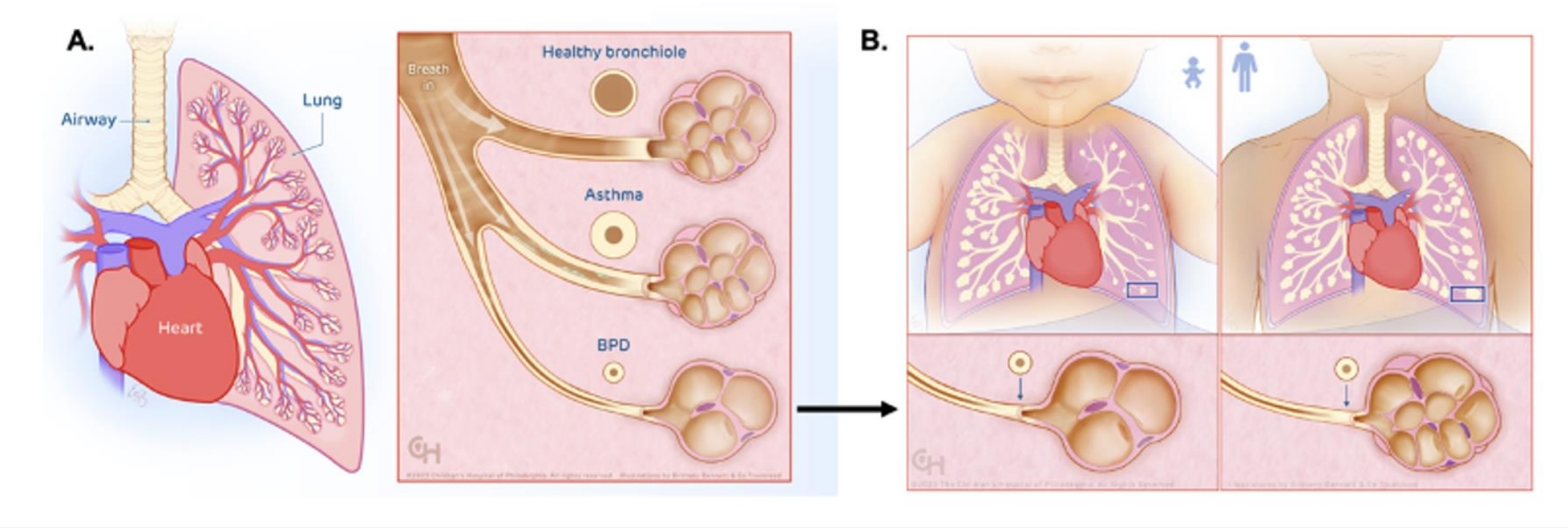
5. pPRISm
Preserved ratio impaired spirometry



FVC and FEV_1 < LLN, but FEV_1/FVC ≥ LLN

RESULTADOS

Estreitamento persistente de pequenas vias aéreas na DBP



RESULTADOS

Encaminhamento ao pneumologista

Contexto	Suporte respiratório	HP	Medicações diárias	Internações respiratórias	Outros
Internação (antes da alta da UTIN)	Traqueostomia, VPPI, VPPNI†	Prevista na alta	CS, terapia para HP†		
Após a alta da UTIN (1ª consulta)	O_2 por CN, traqueostomia, VPPI, VPPNI	Ativa	Diuréticos, qualquer CI, CS, terapia para HP		
Pediátrico (seguimento)	O_2 por CN, traqueostomia, VPPI, VPPNI	Ativa	Diuréticos, qualquer CI, CI/LABA, CS, terapia para HP	Nos últimos 12 meses	Imagem ou espirometria alteradas; limitação ao exercício; IVAs recorrentes ou de resolução lenta
Pediátrico (rastreamento aos 6, 12 e 18 anos)	Qualquer suporte respiratório ambulatorial prévio			Recorrentes	
Adulto (seguimento)	O_2 por CN, traqueostomia, VPPI, VPPNI	Ativa	Diuréticos, CI em dose alta, CI/LABA, CS, terapia para HP	Nos últimos 12 meses	Imagem ou espirometria alteradas; limitação ao exercício; IVAs recorrentes ou de resolução lenta

RESULTADOS

Função pulmonar e imagem

- **Espirometria aos 6, 12 e 18 anos** para todos os nascidos <34 semanas, com ou sem PLD, usando equações GLI “race-neutral”; repetir a cada 1–2 anos se alterada
- **Pletismografia + DLCO** aos 12 e 18 anos se houver padrão restritivo ou HP; considerar teste de caminhada de 6 min
- **Imagem de “rotina” não é recomendada**; radiografia de tórax é a primeira escolha na mudança aguda
- **TC sem contraste** se O_2 após 2 anos (excluídos distúrbios do sono), infecções de repetição ou queda espirométrica importante

RESULTADOS

Exames de rastreamento recomendados por idade

Idade	Espirometria	Pletismografia e DLCO	Teste de caminhada de 6 min
6 anos	Sim		
12 anos	Sim	Se espirometria alterada	Considerar, sobretudo se a espirometria não for viável
18 anos**	Sim	Se espirometria alterada	Considerar, sobretudo se a espirometria não for viável

Ecocardiografia

Ecocardiogramas seriados até a resolução da HP e a suspensão de todas as medicações para HP.

Rastreamento em qualquer paciente com história de HP ou DBP grave que apresente hipóxia persistente inexplicada, falta de ar ou dispneia aos esforços.

RESULTADOS

Terapias e comorbidades

Terapias

1. Teste terapêutico com broncodilatador e CI (isolado ou associado) nos fenótipos obstrutivos.
2. Investigação imunológica
3. Investigação avançada

Cardiovascular

HP em 20–40% dos lactentes com DBP grave; estenose de veias pulmonares em 1,2%. Ecocardiogramas seriados se HP após 36 semanas de IPM. Pressão arterial anual em todo prematuro.

Aerodigestivo e nutrição

Estenose subglótica, paresia de cordas vocais, malácia, disfagia, DRGE, aspiração silenciosa, EoE. Crescimento: tanto o déficit quanto o ganho rápido de peso (disanapse) importam.

Outros

Endocrinologia se corticoide sistêmico crônico ou CI em dose alta. Rastreio anual de saúde mental, cognição e comportamento.

Figure 4. Prematurity-Associated Lung Disease (PLD): Lifespan Follow-up Framework

Consensus Recommendations Across the Lifespan

Target population: Individuals born <34 weeks' gestation, prioritizing those with BPD diagnosis, home respiratory support at discharge, and/or recurrent respiratory hospitalizations.

= RECOMMENDED
= CONSIDER

A. Lifespan Timeline and Key Recommendations

NICU DISCHARGE

RECOMMENDED

- Pulmonary consult before discharge (for high-risk infants)
- Document PLD/BPD diagnosis for lifelong tracking

INFANCY (0–2 years)

RECOMMENDED

- Pulmonary follow-up within 2 months
- PH specialty follow-up if on PH-directed therapy
- Immunoprophylaxis (RSV, influenza, pneumoccccus)
- Prevention counseling (avoid smoke/vape, reduce infection and air pollution exposure)

CONSIDER

- Nutrition/GI referral if feeding tube at discharge
- Dedicated PLD clinic follow-up

EARLY CHILDHOOD (2–5 years)

RECOMMENDED

- Monitor growth and nutrition
- Assess for dysphagia/GERD (aspiration may be silent)
- Swallow evaluation and aspiration-mitigation strategies as needed

SCHOOL AGE (6–11 years)

RECOMMENDED

Age 6:

- Baseline spirometry
- Establish lung function trajectory

CONSIDER

- Plethysmography if available

ADOLESCENCE (12–18 years)

RECOMMENDED

Age 12:

- Spirometry + 6MWT
- Assess exercise tolerance
- Blood pressure monitoring
- Lifestyle and preventive care

Age 18:

- Spirometry + DLCO
- Reassess symptoms and treatment needs
- Plan for transition to adult care

CONSIDER

- Cardiopulmonary exercise testing
- High-altitude simulation testing

ADULT CARE (≥18 years)

RECOMMENDED

- Transition to adult pulmonology
- Lifelong monitoring based on risk and symptoms
- Evaluate for PH if symptoms or risk factors present
- Anticipatory guidance (exercise, procedures, anesthesia)

CONSIDER

- Follow-up in a dedicated PLD clinic

B. Longitudinal Care Domains

Domain	Recommended	Consider
Cardiovascular / Pulmonary Hypertension	• Outpatient PH specialty follow-up (within 2 months if indicated) • Serial echocardiography for PH persisting beyond 36 weeks PMA • **Targeted screening echocardiogram for unexplained hypoxemia, dyspnea, or exertional limitation** • **Adult PH/cardiology follow-up if elevated cardiovascular risk or prior PH**	• Additional cardiovascular evaluation as clinically indicated
Lung Imaging	• Routine follow-up imaging not recommended • Chest radiograph for acute respiratory status changes	• Chest CT for specific indications (e.g., persistent O_2 requirement >2 years, severe spirometric impairment/decline, recurrent LRTIs)
Aerodigestive	• Assess for dysphagia/GERD • Swallow evaluation and aspiration mitigation as needed	• Consider aerodigestive referral, polysomnography if OSA symptoms, and ENT/GI evaluation as indicated
Nutrition & Growth	• Monitor growth; address faltering growth or obesity • Nutrition/GI consult within 2 months if feeding tube at discharge	• Consider nutrition referral if <3rd or >97th percentile or significant change in growth trajectory
Endocrine / Metabolic	• Monitor for effects of chronic systemic steroids	• Endocrinology consult for long-term high-dose ICS or chronic systemic steroid use
Mental Health / Neurodevelopment	• Annual mental health, cognitive, and behavioral screening	• Consider dedicated PLD reassessment

C. Clinical Testing Milestones

Age	Test(s)	Purpose
6 years	Spirometry	Establish baseline lung function
12 years	Spirometry + 6MWT	Assess lung function and exercise tolerance
18 years	Spirometry + DLCO (± plethysmography if abnormal)	Reassess and prepare for adult transition
Adulthood (≥18 years)	Repeat as indicated	Longitudinal monitoring based on risk and symptoms

Note: Recommendations are consensus-based; many reflect expert opinion due to limited high-quality evidence. Adapt to local resources and individual patient needs.

Source: BPD Collaborative Expert Consensus Statement, 2026.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Pontos fortes, limitações e mensagem

Pontos fortes

Muda o foco da DBP para a PLD; perspectiva de curso de vida; multiprofissional com voz do paciente.

Limitações

Evidência baixa e retrospectiva; sem método formal de consenso; realidade norte-americana; custo e escassez de especialistas; nenhuma prova de que rastrear muda o desfecho.

Mensagem

A PLD é sub-reconhecida e heterogênea. Precisamos registrar a prematuridade, fenotipar com espirometria e organizar a transição para a clínica de adultos.

02

Lung Health after Preterm Birth: From Knowledge Gaps to Treatable Traits

Comment on: "Lung Health after Preterm Birth: Knowledge Gaps and Respiratory Care Across the Lifespan"

Luca Bonadies[1,2], Lorenzo Zanetto[1,2], Alberto Papi[3,4], Eugenio Baraldi[1,2]

Lung Health after Preterm Birth: From Knowledge Gaps to Treatable Traits

Comment on: "Lung Health after Preterm Birth: Knowledge Gaps and Respiratory Care Across the Lifespan"

Luca Bonadies[1,2], Lorenzo Zanetto[1,2], Alberto Papi[3,4], Eugenio Baraldi[1,2]

Os autores concordam com a PLD como condição para a vida toda e propõem tornar a fenotipagem operacional pelo modelo de **traços tratáveis**: cada traço é um alvo terapêutico identificado por marcadores validados.

Neonatais

Parada do desenvolvimento alveolar e vascular e inflamação. Buscar marcadores precoces para selecionar candidatos a terapias emergentes (células-tronco mesenquimais e suas vesículas, IGF-1, proteína D do surfactante). Função pulmonar do lactente até a espirometria aos 5–6 anos.

Pulmonares

Medir **FeNO antes de CI de longo prazo**. LBA de adultos com DBP: mais $CD8^+$, menos $CD4^+$, sem eosinofilia, perfil mais próximo da DPOC que da asma.

Extrapulmonares e comportamentais

HP, hipertensão sistêmica, síndrome metabólica; mortalidade precoce entre 18 e 45 anos. Ecocardiograma e teste cardiopulmonar na transição. Adesão, técnica inalatória, tabagismo e vape.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Cuidar pelos traços presentes em cada idade, não só pelo diagnóstico neonatal

A PLD é uma doença multissistêmica em evolução: o modelo de traços tratáveis deve começar na UTI neonatal e continuar na vida adulta.

- Programas de seguimento estruturados em redes colaborativas para medir a prevalência dos traços
- Perguntar a **todo** paciente, em qualquer idade, se nasceu prematuro

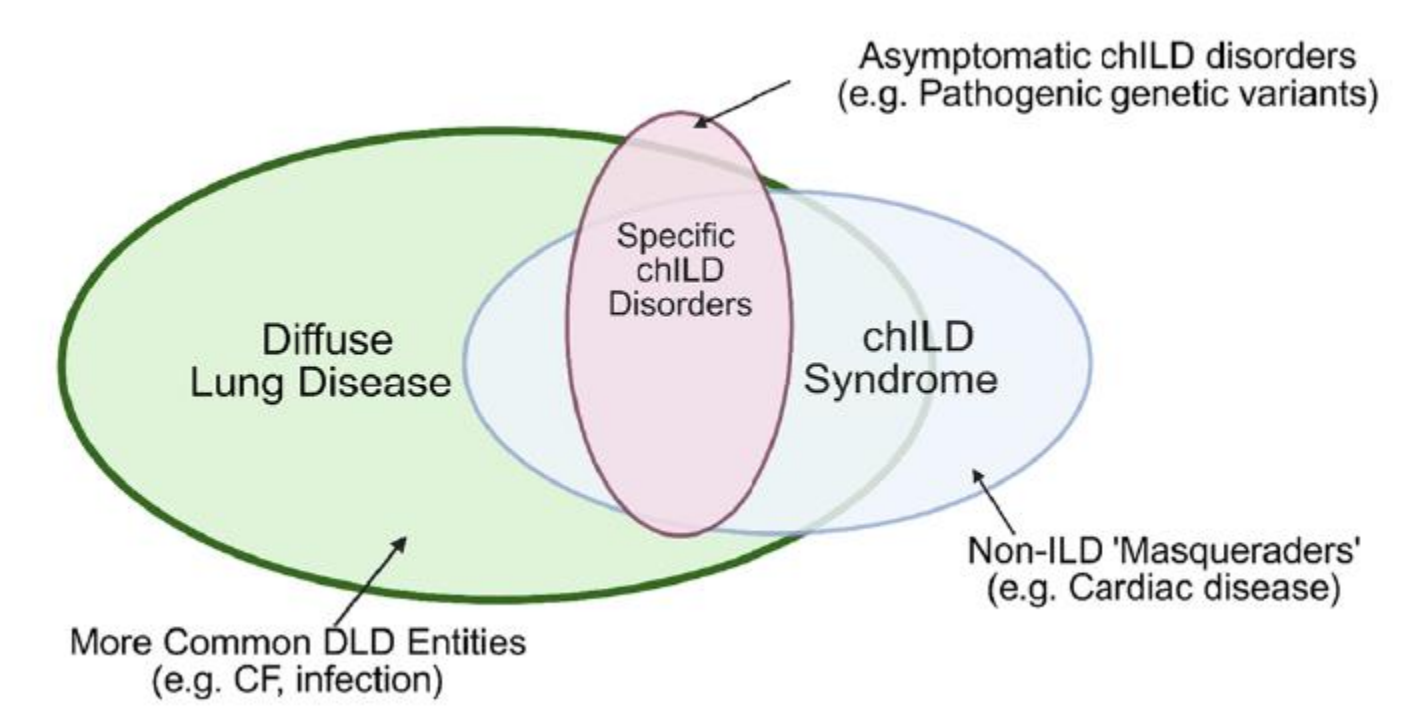
03

An update to the classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy: an official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

Matthew D. McGraw[1,*,†], Emily DeBoer[2,†], Jason P. Weinman[3,†], Gail H. Deutsch[4,†], Jennifer Pogoriler[5,†], Maureen B. Parenti[6,†], Geoffrey Kurland[7,†], Joshua Blatter[8,†], Alicia M. Casey[9,†], Robin R. Deterding[2,†], Elizabeth K. Fiorino[10,†], Lisa R. Young[6,†], Hayley Barnes[11], Vivek Balasubramaniam[12], Steven K. Brennan[8], Prangthip Charoenpong[13], Daniel Craven[14], Sharon Dell[15], Ralph Epaud[16], Martha P. Fishman[9], Ann Gettys[17], Samuel Goldfarb[18], William A. Gower[19], Duc M. Ha[20], James S. Hagood[19], Aaron Hamvas[21], Adam Jaffe[22], John C. Kennedy[9], Katelyn Krivchenia[23], Deborah R. Liptzin[24], Nadia Nathan[25], Rebekah J. Nevel[26], Velda Ocasio-Ramirez[27], Gloria Pryhuber[1], Benjamin A. Raby[9], Sara C. Sadreameli[27], Alejandro Teper[28], Sara O. Vargas[29], Timothy J. Vece[19], Narayan P. Iyer[30], Lawrence M. Nogee[27,*,†], Jennifer A. Wambach[8,*,†]; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Pediatrics

INTRODUÇÃO

Conceito



- Prevalência de **0,15 a 4,6 / 100.000** crianças
- **Síndrome chILD**: ≥3 de 4 critérios (sintomas, sinais, hipoxemia, alterações difusas na imagem)
- Excluir antes: fibrose cística, imunodeficiência, cardiopatia, DBP, infecção, DCP, aspiração recorrente
- **Doença chILD**: síndrome com etiologia específica identificada

DISCUSSÃO

Recomendações 2026

Rec.	Recomendação (resumo)	Força
1a	Teste genético rápido e amplo (exoma/genoma) na síndrome chILD com insuficiência respiratória e suspeita de doença potencialmente fatal (SFTPB, ABCA3, FOXF1)	Forte
1b	Teste genético antes de intervenção invasiva (por exemplo, biópsia)	Condicional
1c	Teste genético se a histologia da biópsia sugerir doença monogênica	Condicional
2	TC de tórax como parte da avaliação diagnóstica	Condicional
3a	Biópsia se a investigação não definiu o diagnóstico e não há melhora clínica	Condicional
3b	Biópsia se houver urgência e a genética for inviável, inconclusiva ou lenta, ou para identificar “treatable traits”	Forte
4a	Encaminhamento precoce (<1 mês) para transplante nas doenças monogênicas de mau prognóstico previsível	Forte
4b	Encaminhamento precoce se VM/ECMO, HP progressiva ou piora respiratória	Condicional
5	Repetir TC para decisão, prognóstico ou mudança de terapia	Condicional

DISCUSSÃO

Testes diagnósticos

- Genética rápida e ampla em casos graves
  - Testes genéticos rápidos (resultados preliminares em até 7 dias)
  - Testes genéticos abrangentes
- Sugere-se a realização de exames genéticos antes de submeter a criança a procedimentos invasivos
- Indica-se o teste genético que a histopatologia obtida via biópsia sugira uma doença monogênica específica
- Recomendação forte
  - Doenças são rapidamente fatais
  - Diagnóstico rápido muda conduta

DISCUSSÃO

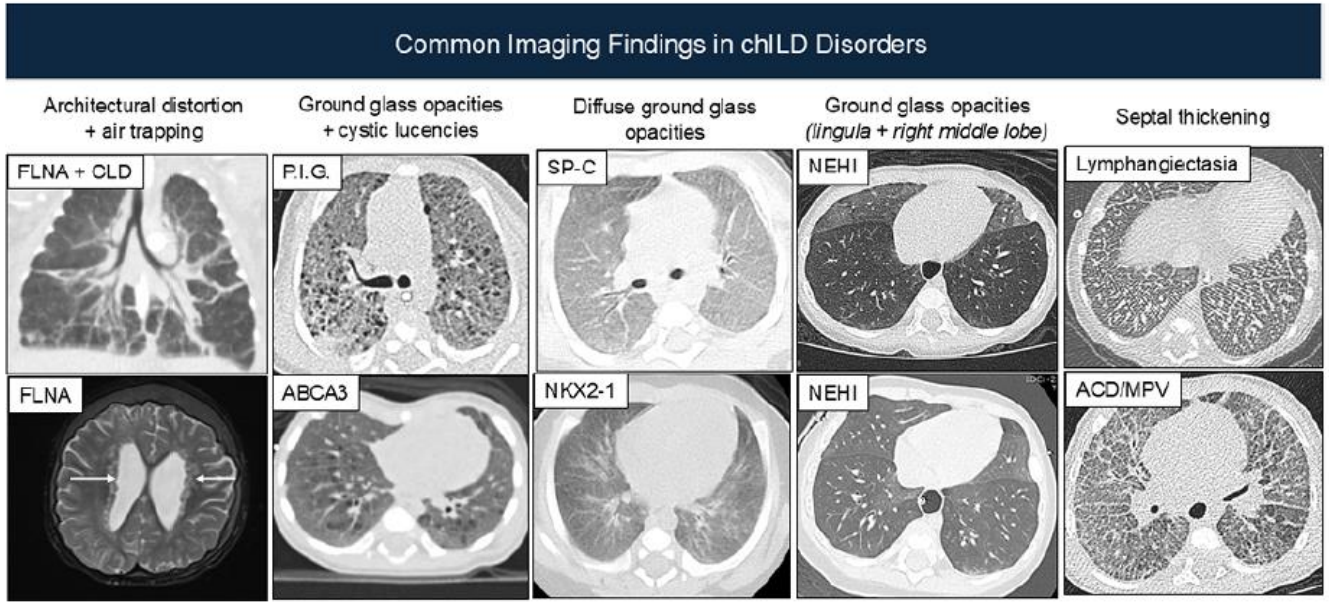
Table 2 Monogenic chILD disorders usually fatal in infancy without lung transplant.

Diagnosis[a]	Gene/protein	Inheritance	Chromosomal locus	Variant classification
Surfactant protein B deficiency	*SFTPB*/SP-B	AR	2p11.2	Biallelic P or LP[b]
ABCA3 deficiency (especially null/null genotype)	*ABCA3*/ABCA3	AR	16p13.3	Biallelic P or LP[b]
Alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins (ACDMPV)	*FOXF1*/FOXF1	AD	16p24.1	Monoallelic P or LP

Abbreviations: AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; LP, likely pathogenic; P, pathogenic.
[a]Current list includes examples and is not exhaustive.
[b]Genotypes predicted to result in complete loss of function (e.g., nonsense, frameshift, "null" alleles) are predictive of severe disease. For SP-B deficiency, rare hypomorphic (reduced function) alleles resulting in less severe disease have been reported. Such alleles are more frequent in *ABCA3*, and consultation with a geneticist is recommended.

DISCUSSÃO

TC de tórax inicial



- Parte essencial da avaliaçao diagnóstica
  - Caracterizar padrão
  - Avaliação da extensão da lesão
  - Auxiliar na biópsia
- Concordância TC × histologia: **especificidade 90%**, **sensibilidade 42%**
- Padrão tomográfico faz parte do diagnóstico em algumas patologias

DISCUSSÃO

Biópsia

- Indicação condicional
  - Pacientes nos quais outros exames não invasivos não estabeleceram um diagnóstico e a condição clínica não apresenta melhora
- Urgência clínica
  - Fortemente recomendada nos casos de urgência quando os testes genéticos não estiverem disponíveis em tempo hábil ou forem inconclusivos
  - Permite identificar "traços tratáveis"
- Corticoide, VM e infecção intercorrente podem alterar a interpretação histológica

DISCUSSÃO

Encaminhamento para avaliação de transplante pulmonar

- **4a (forte):** encaminhar em **<1 mês** após a confirmação genética de doença monogênica com mau prognóstico previsível
- **4b (condicional):** encaminhar se VM ou ECMO, HP progressiva, ou doença chILD específica com piora respiratória

Table 3 Contraindications to lung transplantation in infants and young children.

Absolute contraindications	Relative contraindications
Weight <3.5 kg	Critical illness secondary to respiratory failure or unstable medical condition
Significant chest wall or spinal deformity	Extracorporeal membrane oxygenation[a]
Untreatable advanced dysfunction of a nonpulmonary organ system	Serious nonpulmonary medical condition (e.g., poorly controlled seizures, renal failure)
Incurable extrapulmonary infection	Previous chest surgery or pleurodesis
Immunodeficiency	Severe malnutrition, inability to tolerate enteral feedings
Congenital malignancy or malignancy <2 years with some exceptions (e.g., cutaneous neoplasms, neoplasms already treated and with high likelihood of cure)	Severely limited functional status, including symptomatic or severe osteoporosis, with poor rehabilitation potential
Inadequate medico-social support that will affect compliance in primary caregiver	Prolonged invasive mechanical ventilation[a]
	Colonization with highly resistant or highly virulent microorganisms

[a]Extracorporeal membrane oxygenation and prolonged invasive mechanical ventilation are relative contraindications and may depend on the patient and transplant center.

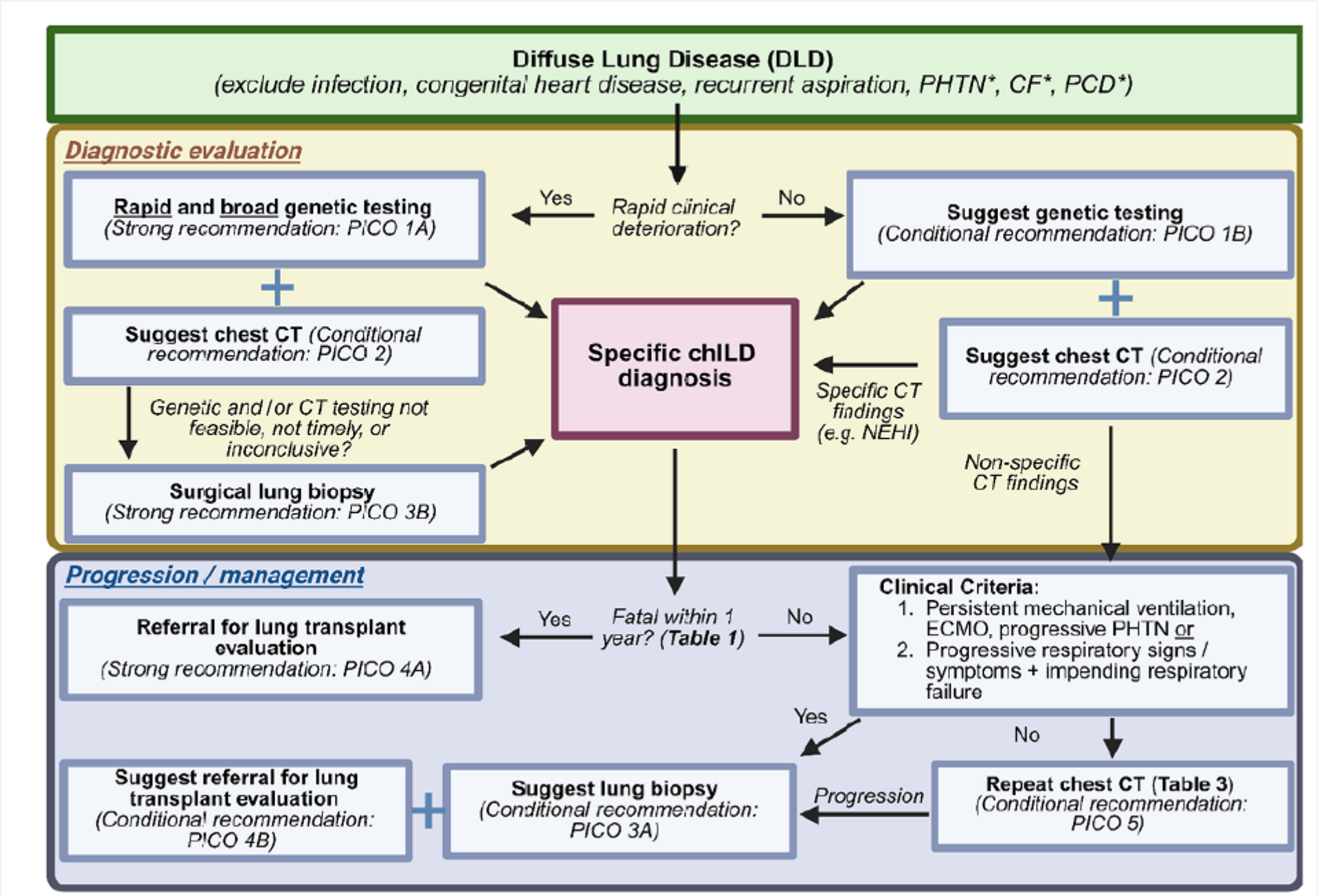
DISCUSSÃO

Repetição da TC de tórax

Table 4 Common indications for repeat chest computed tomography in children with chILD diagnosed before age 2 years.

Based on clinical criteria[a]
Worsening respiratory symptoms or need for increased respiratory support
Worsening or ongoing poor growth despite optimization of caloric intake
Development of new persistent respiratory symptoms
Development of new or worsening exam findings
Decline in lung function
Progression of chest radiograph findings
Development of new or worsening pulmonary hypertension
Clinical course that is worse than the typical natural history of the underlying chILD disorder
Inability to determine clinical progression reliably based on available information, including exam, varying or waxing and waning symptoms and/or respiratory support needs, or lung function testing due to developmental, cognitive, or behavioral issues
chILD disorder with unknown natural history
chILD disorder with a known potential for significant indolent imaging progression that is poorly detected by tracking pulmonary function testing, 6-minute-walk test, and/or clinical parameters
Based on management
Prior to the initiation of high-risk or investigational medications
To aid in decision-making about changing, continuing, or stopping medications or other treatments
To provide information on prognosis
To guide surgical lung biopsy site
Prior to lung transplant evaluation
For clinical trials, to determine inclusion/exclusion criteria and response to treatment
Based on subtype of chILD
chILD syndrome without specific diagnosis
chILD disorder with available treatment
chILD disorder known to be associated with fibrosis or polycystic lung disease

Abbreviation: chILD, childhood interstitial lung disease.
[a]Current list includes examples and is not exhaustive.


Diffuse Lung Disease (DLD)
(exclude infection, congenital heart disease, recurrent aspiration, PHTN*, CF*, PCD*)
Diagnostic evaluation
Rapid and broad genetic testing
(Strong recommendation: PICO 1A)
Yes
Rapid clinical deterioration?
No
Suggest genetic testing
(Conditional recommendation: PICO 1B)
Suggest chest CT (Conditional recommendation: PICO 2)
Specific chILD diagnosis
Suggest chest CT (Conditional recommendation: PICO 2)
Specific CT findings (e.g. NEHI)
Genetic and/or CT testing not feasible, not timely, or inconclusive?
Surgical lung biopsy
(Strong recommendation: PICO 3B)
Non-specific CT findings
Progression / management
Referral for lung transplant evaluation
(Strong recommendation: PICO 4A)
Yes
Fatal within 1 year? (Table 1)
No
Clinical Criteria:
1. Persistent mechanical ventilation, ECMO, progressive PHTN or
2. Progressive respiratory signs / symptoms + impending respiratory failure
Yes
No
Suggest referral for lung transplant evaluation
(Conditional recommendation: PICO 4B)
Suggest lung biopsy
(Conditional recommendation: PICO 3A)
Progression
Repeat chest CT (Table 3)
(Conditional recommendation: PICO 5)

CONCLUSÃO

Mensagens finais

- Mudança de paradigma no diagnóstico e cuidado multidisciplinar
  - Testes genéticos não invasivos como etapa inicial no diagnóstico
- Importância de registros e colaborações internacionais
- Padronização de condutas e protocolos
- Identificação de traços tratáveis e biomarcadores
- Aprimoramento dos fluxos de transplante e acesso

04

Pulmonary Perspective

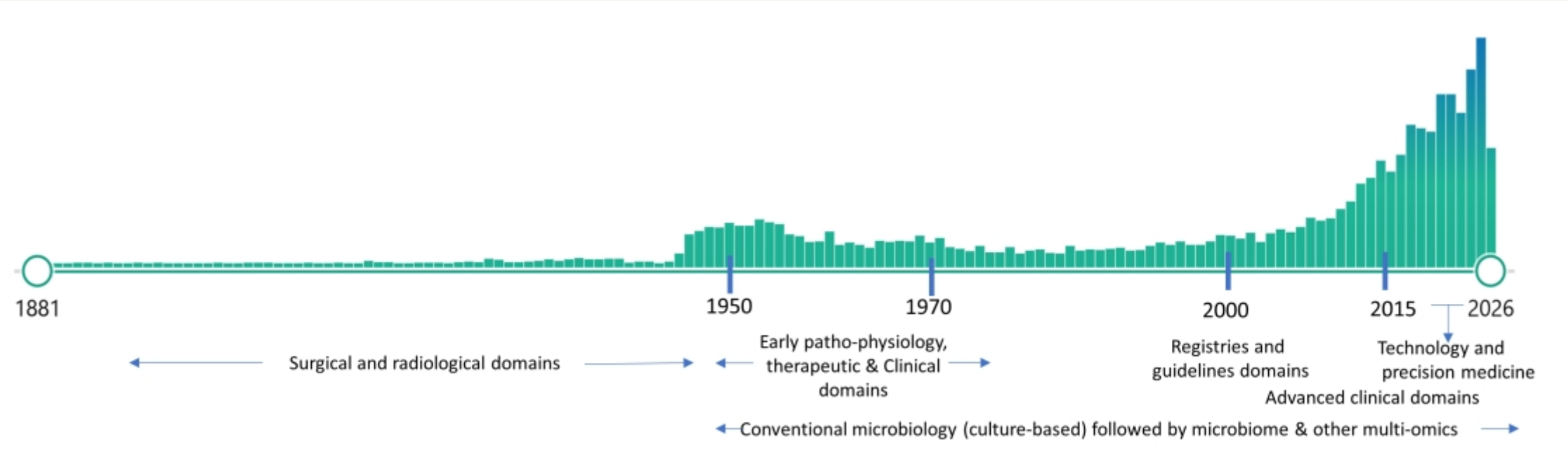
The Renaissance of Bronchiectasis

Miguel Angel Martinez-Garcia,[1] Anne B Chang,[2,3] Sanjay H. Chotirmall,[4,5,+] Gregory Tino[6]

INTRODUÇÃO

Descoberta

- **1819**: Laennec cunha o termo (brónchion + ektasis)
- **1947**: Kinney a chama de doença “negligenciada” ou “órfã”
- Nos anos 1970 a pesquisa cai (achava-se que a doença ia desaparecer)
- Busca no PubMed (mar/2026), “bronchiectasis”[title]: **5.833** artigos



DISCUSSÃO

Marcos históricos

Domínio	Marco	Ano
Descoberta	Laennec descreve; Osler detalha clínica e secreções “fétidas”	1819 / 1892
Cirúrgico	Primeira pneumonectomia bem-sucedida (Nissen)	1931
Radiológico	Broncografia com contraste → primeiros critérios diagnósticos por TC	1920s / 1982
Fisiopatologia	Ciclo vicioso de Cole → “vórtice vicioso” de Flume	1986 / 2018
Microbiologia	Primeiros estudos de microbioma em adultos e em crianças	2013 / 2014
Terapêutica	Primeiro ECR de macrolídeo em crianças; grandes ECRs iniciados	1997 / 2008
Diretrizes	Primeira diretriz pediátrica (crianças indígenas) e de adultos (Espanha)	2002 / 2008
Precisão	Brensocatib (DPP-1) aprovado pela FDA e EMA para adultos	Atual

DISCUSSÃO

Microbiologia e fisiopatologia

Ciclo → vórtice

- Cole: infecção, inflamação neutrofílica, dano estrutural e depuração mucociliar prejudicada.
- Flume: “vórtice vicioso” dinâmico, que inclui resposta imune, microbioma e hipersecreção de muco.

Microbioma

- O pulmão não é estéril.
- Disbiose e eixo intestino-pulmão.

Crianças ≠ adultos

O microbioma das vias aéreas inferiores de crianças com bronquiectasia se parece com o da bronquite bacteriana protraída (BBP) e da FC, e não com o dos adultos.

DISCUSSÃO

Terapêutica: macrolídeos e antibióticos inalatórios

~50%

de redução das exacerbações com macrolídeo (EMBRACE, BAT, BLESS em adultos; BIS em crianças)

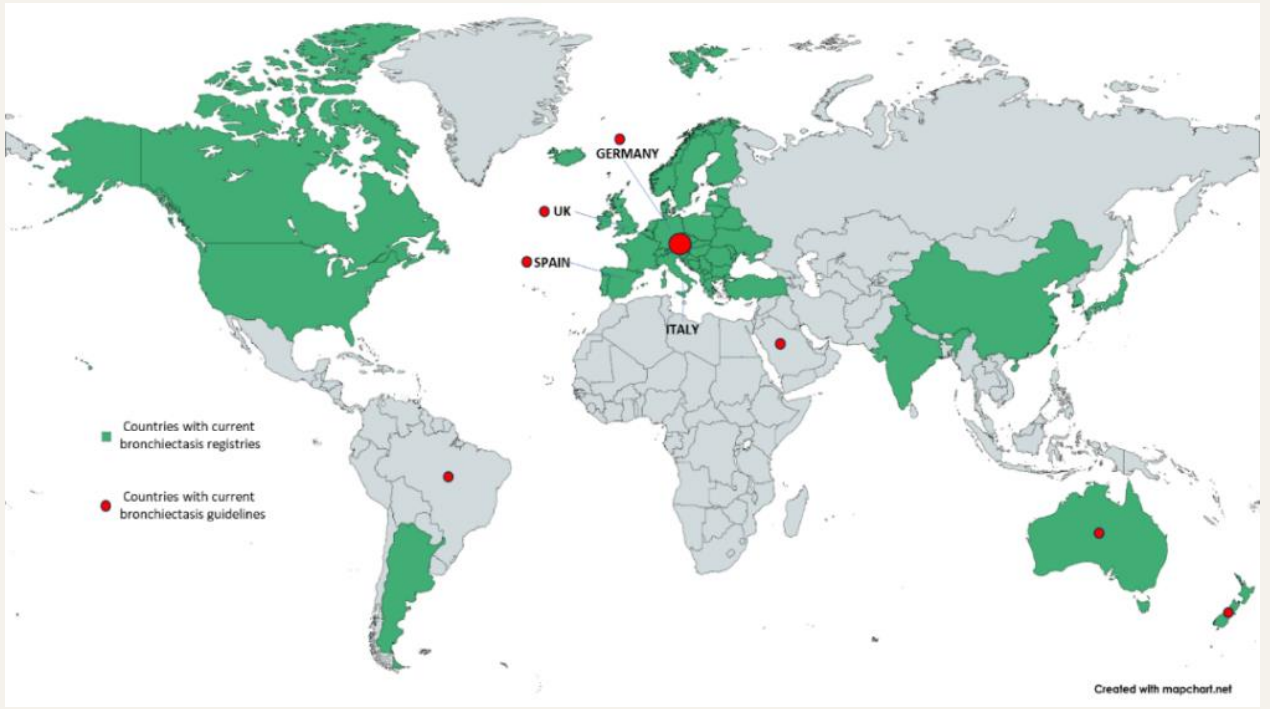
RR 0,78

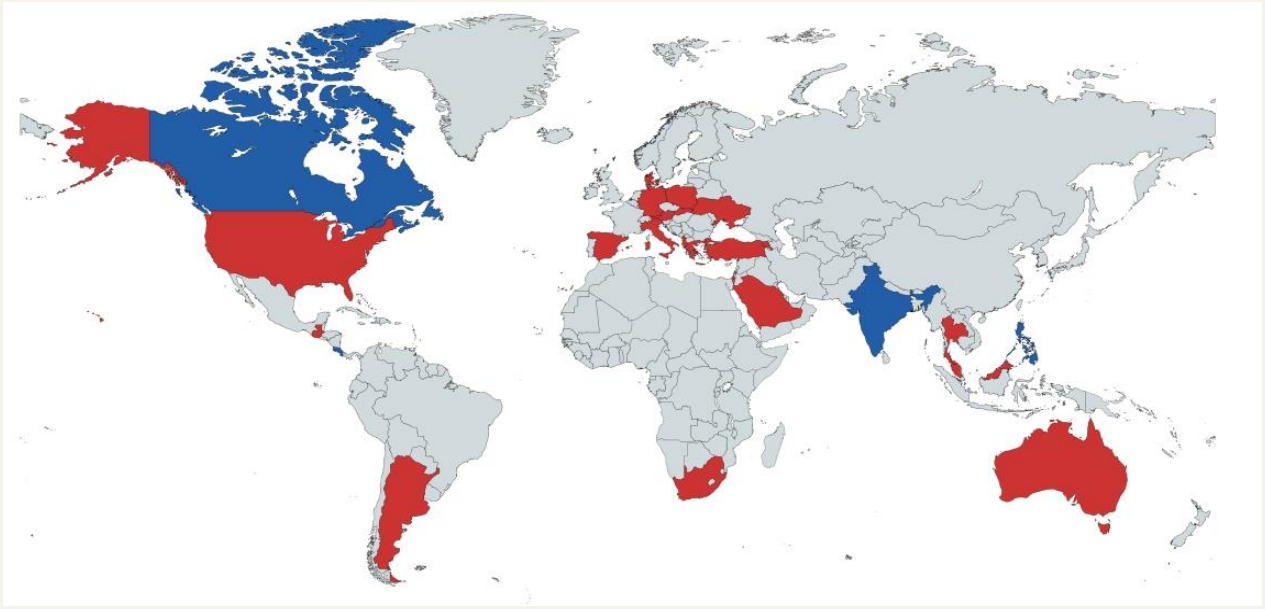
para exacerbações com antibiótico inalatório vs placebo (IC 95% 0,68–0,91; 20 ECRs)

−3,13

pontos no SGRQ com antibiótico inalatório (IC 95% −5,93 a −0,32)

Registros e diretrizes





DISCUSSÃO

Percepções clínicas

Escores

- BSI (8 variáveis, melhor para pesquisa)
- FACED/E-FACED (5 itens, mais simples)
- **Nenhum é validado em pediatria**

Fenótipos

- Três globais
  - Infecção crônica por Pseudomonas
  - Exacerbador frequente (>3/ano)
  - Associação com DPOC ou asma.
- Endótipos neutrofílico e eosinofílico.

Tecnologia

- TC quantitativa (razão brônquio-artéria, reconstrução 3D)
- IA para segmentar vias aéreas e plugs de muco
- Monitoramento remoto.

Precisão

Inibidores de DPP-1. ASPEN: menos exacerbações, mais tempo até a próxima e menor queda do VEF1. Brensocatib é o primeiro fármaco aprovado (FDA/EMA) para adultos.

CONCLUSÃO

O que este renascimento significa para a pediatria

- **Expansão acelerada da pesquisa**
- **Mudança de paradigma na gestão da doença**
- Medicina de precisão e terapias direcionadas
- Intervenção precoce na infância
- Prevenção, equidade e populações subatendidas

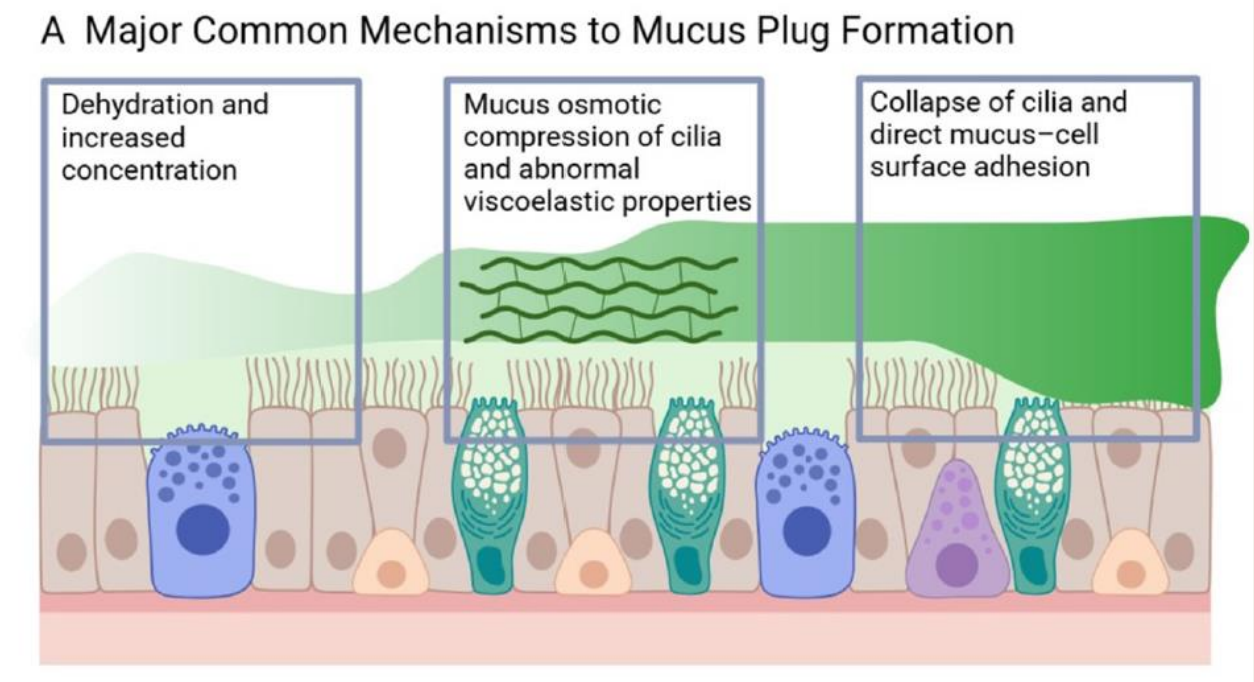
05

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

Christopher B. Bosma[1,*], Shawn D. Aaron[2], Bartolome R. Celli[3], Grace Parraga[4], Sally Seymour[5], George R. Washko[6], James P. Allinson[7], Federico Baraldi[8], Richard C. Boucher[9], Mario Castro[10], Sanjay H. Chotirmall[11,12], Alejandro A. Diaz[6], John V. Fahy[13], Jonathan G. Goldin[14], Andrew J. Halayko[15], David M.G. Halpin[16], Eric Hoffman[17], Wassim W. Labaki[1], Njira Lugogo[1], Ella Kazerooni[18], Mehmet Kesimer[9], Alberto Papi[8], Sundaresh Ram[19], Kathryn A. Ramsey[20], Raúl San José Estépar[21], Naoya Tanabe[22], Kyle Whelan[23], Jadwiga A. Wedzicha[7], Fernando J. Martinez[23,‡], MeiLan K. Han[1,‡]

INTRODUÇÃO

Fisiopatologia e Mecanismo de formação



- Muco normal: **líquido viscoelástico**. Muco patológico: **sólido viscoelástico**
- Três mecanismos: hiperconcentração de mucinas, desidratação, ligações cruzadas e colapso dos cílios
- Asma: inflamação T2 aumenta a MUC5AC; muco infiltrado por eosinófilos
- DPOC: Disfunção epitelial e ciliar - estimulação do MUC5AC e MUC5B
- Muco: causa hipóxia regional, que perpetua o plug

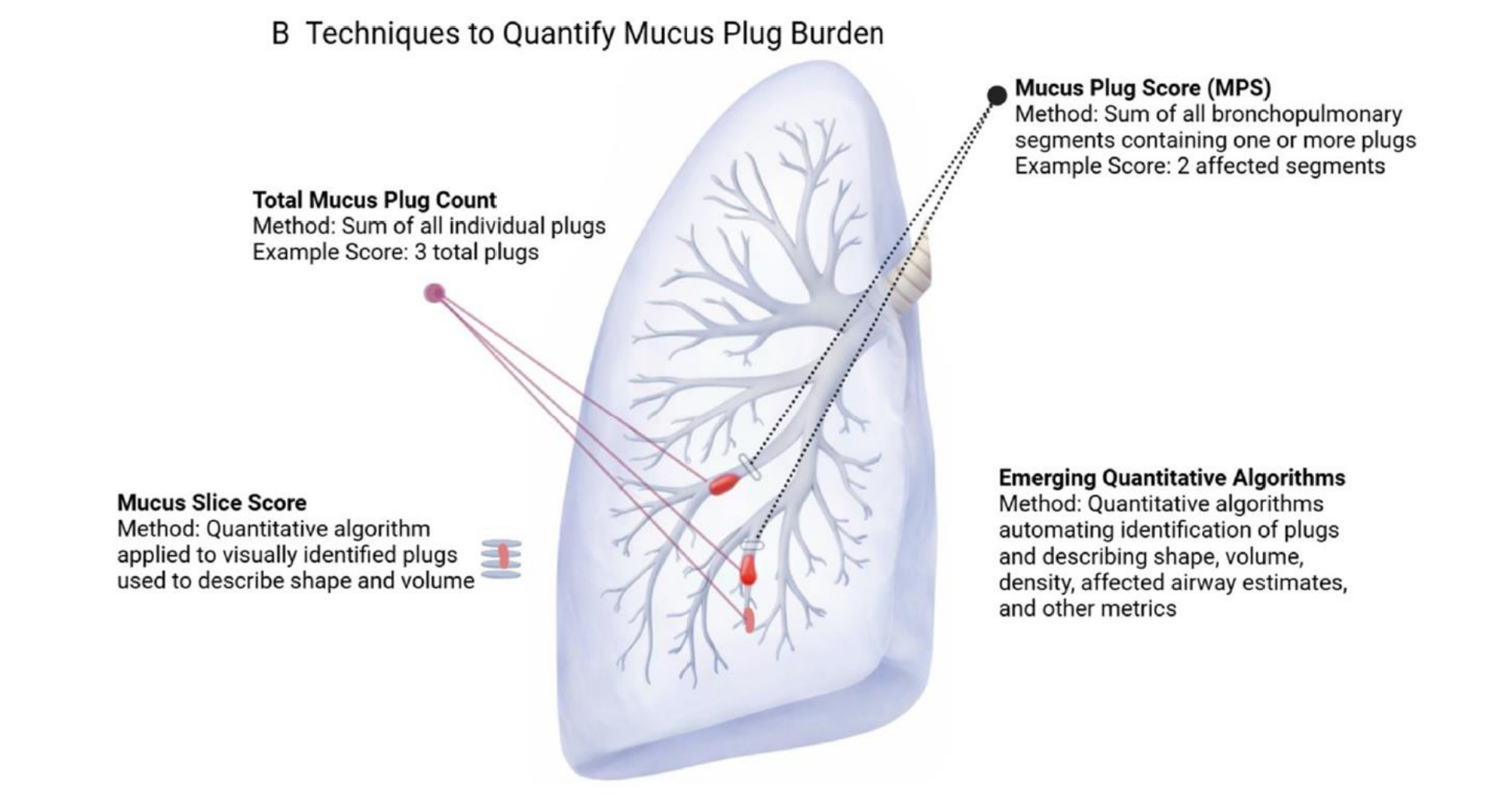
INTRODUÇÃO

Consequências fisiológicas e desfechos clínicos

- Efeitos da localização
  - Via aérea proximal – maior resistência e aprisionamento de ar distal
  - Lobos inferiores - associação com menor função pulmonar e mais frequência de exacerbação
- Desequilíbrio ventilação/perfusão
  - Hipoxemia
  - Atelectasia
  - Hiperinsuflação dinâmica
- Asma: quedas severas de VEF1, aumento nas exacerbações, aumento de eosinófilos, FeNO e IgE
- DPOC: queda acentuada da função pulmonar, aumento nas exacerbações

INTRODUÇÃO

Detecção do muco



RESULTADOS

Detecção e quantificação na TC

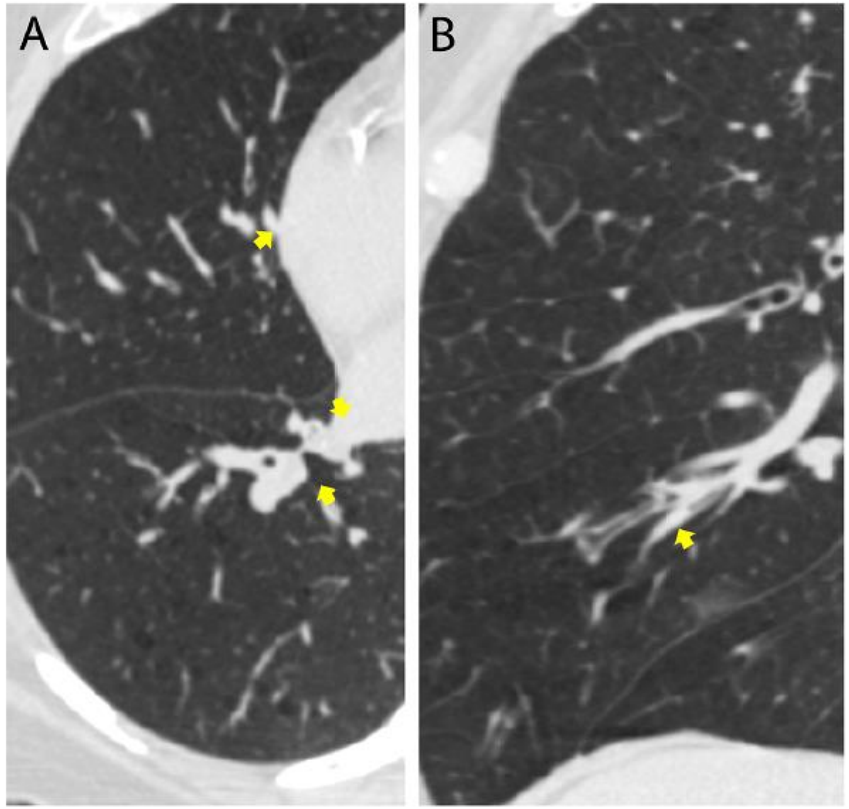


Figure 2 Computed tomography (CT)–detected mucus plugs. Airway-occluding mucus plugs (arrows) on CT images. (A) Axial section of the right middle lobe and right lower lobe. (B) Sagittal section of the right middle lobe of the same individual. Image courtesy of the research team of Dr. Alejandro Diaz.

- Opacidade que **oclui completamente** a luz da via aérea
- **Mucus Plug Score (MPS)**: 1 ponto por segmento broncopulmonar com ≥1 rolhas (0 a 18 ou 20)
    - MPS ≥ 3 define indivíduos com alta carga de doença
- Mucus slice score e metódos quantitativos: Plugs curtos (“stubby”) e longos (“stringy”), número total e volume
- RM com gases nobres
    - Mapeamento de regiões com defeito de ventilação
- IA ainda não validada contra leitura visual

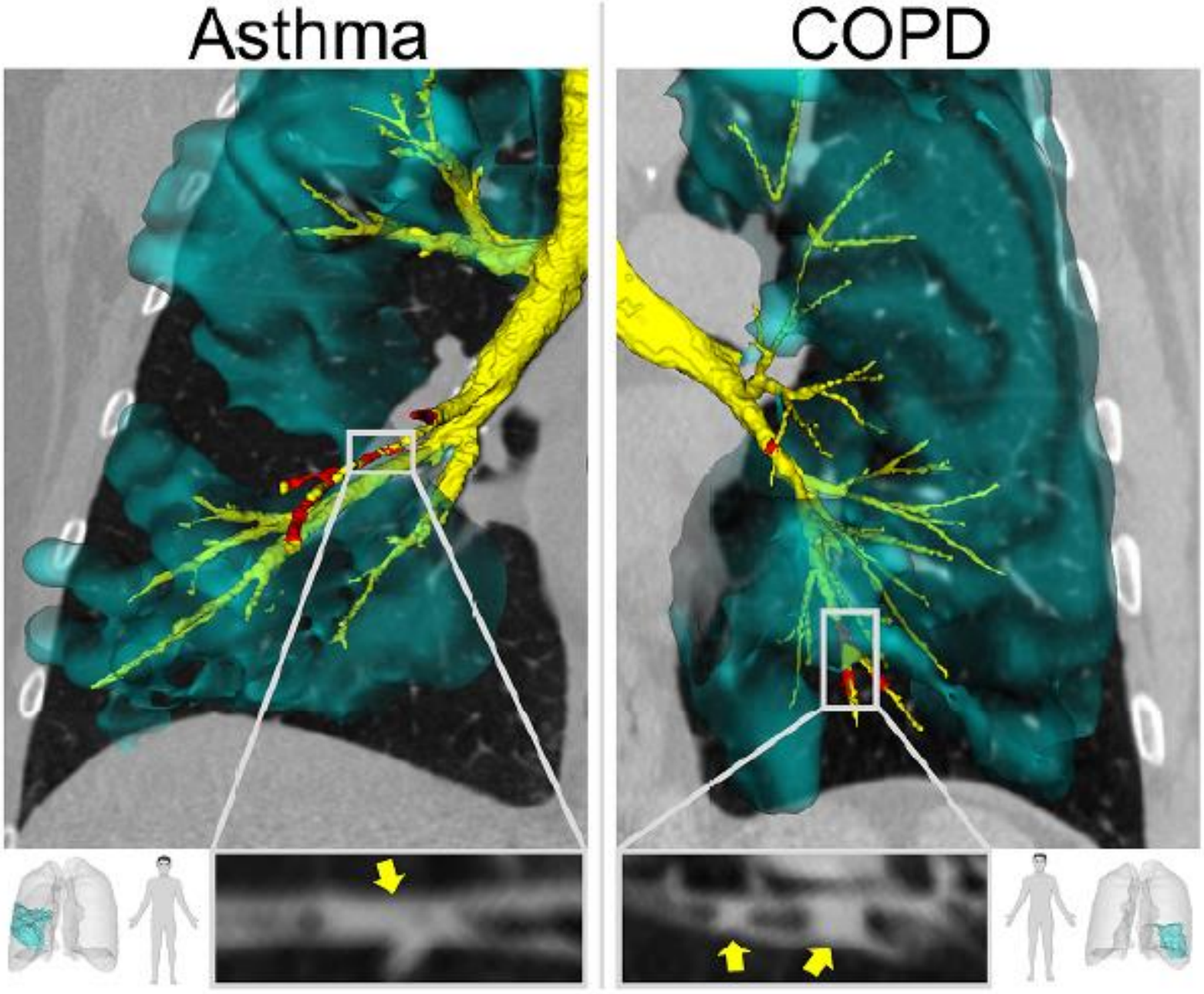

Asthma
COPD

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

First author	Cohort	Disease state(s)	*N*	Summary of findings
Dunican[5]	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.
Tang[61]	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.
Chan[62]	Single center (Scotland)	Severe asthma	126	Change in MPS was negatively correlated with FEV_1% predicted. 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.
Tamura[63]	Single center (Japan)	Asthma COPD ACO	130	Patients with MP had significantly lower FEV_1% predicted and FVC% predicted. MP associated with IgE and FeNO only in patients with asthma.
Dunican[47]	SPIROMICS	COPD Tobacco Exposure Controls	400	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.
Okajima[9]	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.
Wan[69]	COPDGene ECLIPSE	COPD	4966	Increased MPS (1-2 and ≥3) was associated with increased risk for severe acute exacerbation.
Borgaonkar[70]	COPDGene	Tobacco exposure	4474	MPS ≥4 on baseline CT associated with increased exacerbation rates prospectively over follow-up of 12 years.
Mettler[71]	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.
Mettler[73]	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.
Diaz[8]	COPDGene	COPD	4363	MPS ≥1 associated with higher adjusted hazard ratio of mortality.
Mettler[77]	COPDGene	COPD	3864	MPS ≥3 associated with higher adjusted hazard ratio of respiratory and cancer deaths.
Tanabe[75]	Kyoto-Himeji Hokkaido (Japan)	COPD	295	MPS ≥3 associated with lower FEV_1%. MPS ≥3 associated with greater mortality in one cohort.
LI[72]	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.

RESULTADOS

Plugs de muco como traço tratável e alvo terapêutico

VESTIGE

Dupilumabe vs placebo, 24 semanas, 109 pacientes com asma: menos plugs; quem mais reduziu teve maior ganho de VEF1

CASCADE

Tezepelumabe vs placebo, 116 asmáticos (82 com TC): redução do escore de plugs

- Estudos menores com Benralizumabe e Mepolizumabe
  - Observou-se efeito na eliminação de rolhas e recuperação da ventilação
- Terapia tripla inalatória (ICS/LAMA/LABA)
  - Redução da carga de rolhas
- CI, mucolíticos ou fisioterapia
  - Poucos dados sobre o efeito
- Medicamentos em desenvolvimento
  - Novos mucolíticos, agentes osmóticos e intervenções broncoscópicas

Pre-Rx
Post-Rx
Anti-IL5Rα
FF/UMEC/VI

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Recomendações clínicas e perspectivas futuras

Recomendações

O radiologista deve relatar presença, nível, lobos e evolução dos plugs.

Lacunas

- Padronizar a aquisição e validar a IA
- Testar terapias existentes

Limitações

- Revisão de adultos, sem dados pediátricos de asma.
- Autores com vínculos com a indústria de biológicos

Obrigado