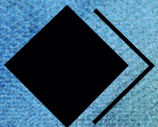


Fabio Ferreira de Carvalho Junior
(Org.)

AVANÇOS EM
**ALERGIA
E IMUNOLOGIA**
DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E
PERSPECTIVAS FUTURAS



científica digital



CIENTÍFICA DIGITAL EDITORIAL LTDA

Barueri - São Paulo - Brasil
www.cientificadigital.org - contato@cientificadigital.org

Diagramação e Arte	Edição © 2026 Científica Digital
Diego Santos	Texto © 2026 Os Autores
Diogo Lima	1ª Edição - 2026
Imagens da Capa	Acesso Livre - Open Access
Adobe Stock - 2026	

© COPYRIGHT - TODOS OS DIREITOS RESERVADOS. A editora detém os direitos autorais sobre a edição e o projeto gráfico, enquanto os autores mantêm os direitos autorais de seus respectivos textos. Esta obra está licenciada sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, permitindo o download e compartilhamento integral ou parcial, desde que a fonte seja devidamente citada e os créditos atribuídos aos autores. É obrigatório que a obra permaneça em formato de Acesso Livre (Open Access), sem qualquer alteração. A catalogação em plataformas de acesso restrito ou com fins comerciais é estritamente proibida.



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A946 Avanços em alergia e imunologia: diagnósticos, tratamentos e perspectivas futuras
/ Organização de Fabio Ferreira De Carvalho Junior. – Barueri-SP: Científica Digital,
2026.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui Bibliografia
ISBN 978-65-6155-204-2
DOI 10.37885/978-65-6155-204-2

1. Alergia e imunologia clínica. I. Carvalho Junior, Fabio Ferreira De (Organizador). II. Título.

CDD 616.079

Elaborado por Janaína Ramos – CRB-8/9166

Índice para catálogo sistemático:

I. Alergia e imunologia clínica

E-BOOK

ACESSO LIVRE ON LINE - IMPRESSÃO PROIBIDA

2026

Fabio Ferreira de Carvalho Junior
(Org.)

**Avanços em Alergia e Imunologia:
Diagnósticos, Tratamentos e Perspectivas
Futuras**

1ª EDIÇÃO



científica digital

2026 - BARUERI - SP

CONSELHO EDITORIAL

Prof. Dr. André Cutrim Carvalho
Prof. Dr. Antônio Marcos Mota Miranda
Prof^a. Ma. Auristela Correa Castro
Prof. Dr. Carlos Alberto Martins Cordeiro
Prof. Dr. Carlos Alexandre Oelke
Prof^a. Dra. Caroline Nóbrega de Almeida
Prof^a. Dra. Clara Mockdece Neves
Prof^a. Dra. Claudia Maria Rinhel-Silva
Prof^a. Dra. Clecia Simone Gonçalves Rosa Pacheco
Prof. Dr. Cristiano Marins
Prof^a. Dra. Cristina Berger Fadel
Prof. Dr. Daniel Luciano Gevehr
Prof. Dr. Diogo da Silva Cardoso
Prof. Dr. Ernane Rosa Martins
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes
Prof. Dr. Fabricio Gomes Gonçalves
Prof^a. Dra. Fernanda Rezende
Prof. Dr. Flávio Aparecido de Almeida
Prof^a. Dra. Francine Náthalie Ferraresi Queluz
Prof^a. Dra. Geuciane Felipe Guerim Fernandes
Prof. Dr. Humberto Costa

Prof. Dr. Joachin Melo Azevedo Neto
Prof. Dr. Jónata Ferreira de Moura
Prof. Dr. José Aderval Aragão
Prof. Me. Julianno Pizzano Ayoub
Prof. Dr. Leonardo Augusto Couto Finelli
Prof. Dr. Luiz Gonzaga Lapa Junior
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva
Prof^a. Dra. Maria Cristina Zago
Prof^a. Dra. Maria Otília Zangão
Prof. Dr. Mário Henrique Gomes
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes
Prof. Dr. Nelson J. Almeida
Prof. Dr. Pedro Afonso Cortez
Prof. Dr. Reinaldo Pacheco dos Santos
Prof. Dr. Rogério de Melo Grillo
Prof^a. Dra. Rosenery Pimentel Nascimento
Prof. Dr. Rossano Sartori Dal Molin
Prof. Me. Silvio Almeida Junior
Prof^a. Dra. Thays Zigante Furlan Ribeiro
Prof. Dr. Wescley Viana Evangelista
Prof. Dr. Willian Carboni Viana
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme

Acesse a lista completa dos Membros do Conselho Editorial em www.cientificadigital.org/conselho

Parecer e revisão por pares

Os textos que compõem esta obra passaram por avaliação do Conselho Editorial e revisão por pares externos (*Peer Review*), recebendo a devida recomendação para publicação.

Nota: Esta obra é fruto de um processo colaborativo, configurando-se como uma coletânea na qual os direitos autorais permanecem resguardados para os respectivos autores. Alguns capítulos podem ter origem em trabalhos anteriormente apresentados em eventos acadêmicos; no entanto, os autores foram orientados a adotar o devido rigor na prevenção do autoplágio. A responsabilidade pelo conteúdo de cada capítulo, assim como pela originalidade e integridade das informações publicadas, é inteiramente dos respectivos autores e autoras. O conteúdo da obra não reflete, necessariamente, a opinião da editora, dos organizadores ou dos membros do conselho editorial.

APRESENTAÇÃO

Esta obra resulta de um esforço colaborativo que reuniu professores, estudantes e pesquisadores, cujo engajamento qualificou as reflexões desenvolvidas neste espaço formativo. Fruto de iniciativas interinstitucionais de incentivo à pesquisa, o livro congrega especialistas de diversas áreas do conhecimento, vinculados a instituições de educação superior públicas e privadas, no Brasil e no exterior.

O objetivo central é fortalecer a integração entre instituições por meio de redes de pesquisa voltadas à formação continuada de profissionais da educação, promovendo a produção e a ampla disseminação do conhecimento.

Agradecemos aos autores pela dedicação e compromisso na construção desta obra, que se propõe a ser um recurso didático-pedagógico relevante para estudantes, docentes de diferentes níveis de ensino e demais interessados na temática.

Fabio Ferreira De Carvalho Junior

SUMÁRIO

Capítulo 01

ALVOS IMUNOLÓGICOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS AUTOIMUNES: DA QUEBRA DA TOLERÂNCIA ÀS TERAPIAS DIRECIONADAS

Mariana Levorato Lucatto Baida; Júlia Tavares de Lira; Maria Clara Araújo Lopes

 10.37885/250719804 8

Capítulo 02

MÉTODOS DE CLUSTERING TRANSCRIPTÔMICO COMO FERRAMENTA DE ESTRATIFICAÇÃO DE PACIENTES E IMPLICAÇÕES NA MEDICINA DE PRECISÃO NA ASMA

Rafael Rezende; Rômulo Pelição de Farias; Priscila Pinto e Silva-dos-Santos; Fabrício Prado Monteiro; Valdemir Pereira de Sousa; Estevão Carlos Silva Barcelos; Sérgio Nery Simões; Flávia Imbroisi Valle Errera

 10.37885/260221222 21

Capítulo 03

DIAGNÓSTICO DE DISCINESIA CILIAR PRIMÁRIA

Mary Anne Kowal Olm

 10.37885/260221295 42

SOBRE O ORGANIZADOR 60

ÍNDICE REMISSIVO 61

ALVOS IMUNOLÓGICOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS AUTOIMUNES: DA QUEBRA DA TOLERÂNCIA ÀS TERAPIAS DIRECIONADAS

Mariana Levorato Lucatto Baida

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

Júlia Tavares de Lira

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

Maria Clara Araújo Lopes

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

RESUMO

As doenças autoimunes resultam de falhas complexas nos mecanismos de tolerância imunológica, nos quais o sistema imune perde a capacidade de distinguir entre estruturas próprias e não próprias. Essa falha resulta em reações destrutivas contra tecidos do próprio organismo, impulsionadas por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Tradicionalmente, o tratamento baseou-se em imunossuppressores amplos, como corticoides e agentes citotóxicos, que reduzem a inflamação, mas não restauram a tolerância imunológica nem corrigem o defeito central da resposta imune. O avanço das ciências biomoleculares e da imunologia translacional permitiu o surgimento de terapias mais específicas, baseadas em alvos imunológicos definidos. Atualmente, agentes biológicos, como anticorpos monoclonais anti-TNF, anti-IL-6, anti-IL-17 e moduladores de coestimulação como o abatacepte, modificaram o prognóstico de várias doenças autoimunes, oferecendo maior seletividade e menos efeitos colaterais. Além disso, emergem novas abordagens que visam a reeducação imunológica, como inibidores de JAK, terapias com células T reguladoras e vacinas tolerogênicas. Este capítulo revisa os fundamentos da perda de tolerância imunológica, analisa as principais terapias biológicas disponíveis e discute as perspectivas de terapias emergentes que buscam restaurar o equilíbrio imunológico de maneira específica e duradoura.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a incidência das doenças autoimunes tem apresentado crescimento significativo em todo o mundo, configurando-se como um dos grandes desafios da medicina moderna. Estima-se que essas doenças afetem entre 5% e 10% da população mundial, com maior predominância em mulheres e em adultos jovens, sendo responsáveis por importante morbidade crônica e impacto socioeconômico crescente (SILVA *et al.*, 2021; COSTA *et al.*, 2023). No Brasil, a prevalência segue a tendência global, com aumento progressivo de diagnósticos de lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerose múltipla e doenças autoimunes da tireoide, refletindo tanto o avanço dos métodos diagnósticos quanto possíveis mudanças ambientais e epigenéticas que favorecem a perda da tolerância imunológica (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

O sistema imunológico, em condições fisiológicas, desempenha um papel essencial de defesa contra patógenos, eliminando agentes infecciosos e células alteradas, enquanto preserva a integridade dos tecidos próprios. Essa capacidade de distinguir o “próprio” do “não próprio” é sustentada por mecanismos de tolerância imunológica, que garantem o equilíbrio entre resposta e regulação. A tolerância central, estabelecida durante a maturação linfocitária no timo e na medula óssea, promove a eliminação de clones autorreativos antes que entrem na circulação (MENG *et al.*, 2023). Já a tolerância periférica, ativa nos tecidos e órgãos secundários, impede que linfócitos potencialmente autorreativos sejam ativados fora dos órgãos linfóides primários, por meio de anergia, deleção clonal ou supressão mediada por células T reguladoras (Tregs) (SONG, 2025).

Quando essas barreiras falham, ocorre a quebra da tolerância imunológica, evento fundamental na gênese das doenças autoimunes. Essa falha pode ter origem genética, como nos polimorfismos do complexo principal de histocompatibilidade (HLA), que alteram o repertório de antígenos apresentados e permitem o escape de linfócitos autorreativos (OLIVEIRA *et al.*, 2022). Pode também ser induzida por fatores ambientais, como infecções, drogas e exposição a agentes tóxicos, que ativam vias inflamatórias e desencadeiam fenômenos de mimetismo molecular, nos quais antígenos microbianos se assemelham a proteínas próprias, confundindo o sistema imune (SHIRAFKAN, 2024). Além disso, fatores hormonais e epigenéticos influenciam a expressão de genes reguladores

da resposta imunológica, explicando em parte o predomínio feminino dessas doenças (YASMEEN *et al.*, 2024).

Do ponto de vista clínico, as doenças autoimunes podem se manifestar de forma órgão-específica, como na diabetes mellitus tipo 1 ou na tireoidite de Hashimoto, ou sistêmica, como no lúpus e na artrite reumatoide, dependendo da extensão da resposta autorreativa e dos mediadores imunológicos envolvidos (COSTA *et al.*, 2023). Apesar dessa diversidade, todas compartilham o mesmo princípio fisiopatológico: a perda da capacidade do sistema imune de tolerar estruturas próprias.

A compreensão aprofundada desses mecanismos tem sido o alicerce para a evolução terapêutica nas últimas décadas. Os tratamentos clássicos, baseados em corticosteroides e imunossupressores não específicos, embora eficazes no controle da inflamação, apresentam limitações importantes, como toxicidade cumulativa e ausência de efeito restaurador sobre a tolerância imunológica (MARTINS *et al.*, 2020). Diante disso, a investigação de novos alvos imunológicos emergiu como uma estratégia fundamental para promover intervenções mais seletivas e seguras. A biologia molecular e a imunologia translacional permitiram identificar citocinas, receptores de superfície, vias de sinalização intracelular e checkpoints imunológicos que se tornaram o foco das terapias biológicas e moleculares de última geração (BERRY *et al.*, 2025).

Nesse contexto, o estudo dos alvos imunológicos no tratamento das doenças autoimunes ganha importância não apenas por representar um avanço farmacológico, mas também por oferecer uma nova forma de compreender e intervir nos mecanismos patogênicos da autoimunidade. Com o surgimento dos biológicos direcionados — como anti-TNF, anti-IL-6, abatacepte e rituximabe — e, mais recentemente, das terapias celulares e moleculares — como inibidores de JAK, células T reguladoras (CAR-Tregs) e vacinas tolerogênicas —, a abordagem das doenças autoimunes passou de uma simples imunossupressão generalizada para uma imunomodulação precisa e personalizada (ALAYSB *et al.*, 2025; BHANDARI *et al.*, 2025).

Dessa forma, compreender os mecanismos que sustentam a tolerância imunológica e os alvos terapêuticos capazes de restaurá-la é essencial para entender a transição do paradigma terapêutico vigente. Este capítulo tem como objetivo discutir a base imunológica da quebra de tolerância, revisar as principais

classes de terapias atualmente disponíveis e apresentar as perspectivas futuras das terapias direcionadas e emergentes, destacando sua relevância clínica e científica para o manejo das doenças autoimunes na prática contemporânea.

DESENVOLVIMENTO

Bases da Resposta Imunológica

O sistema imunológico é constituído por um conjunto complexo de células e moléculas que atuam em cooperação para manter a integridade do organismo. Essa integração precisa garantir a defesa contra agentes infecciosos e a preservação da homeostase. Entretanto, qualquer alteração nessa organização pode desencadear respostas equivocadas, em que o alvo passa a ser o próprio corpo. É nesse contexto que surgem as doenças autoimunes, caracterizadas pela quebra do equilíbrio entre reconhecimento do “próprio” e do “não próprio”. A capacidade dos mediadores imunológicos de diferenciar estruturas próprias de elementos estranhos é, portanto, essencial para a preservação da autotolerância, a qual se estabelece em dois grandes eixos de controle: a tolerância central e a tolerância periférica (Meng *et al.*, 2023; Yasmeen *et al.*, 2024).

O processo de prevenção contra clones celulares autorreativos inicia-se já nos primeiros estágios de maturação das células do sistema imune. Esse controle, no entanto, não depende apenas de mecanismos internos, mas pode ser modulado tanto por fatores intrínsecos, como variações genéticas, quanto por fatores extrínsecos, como determinadas infecções virais capazes de interferir nos processos de seleção e maturação (Shirafkan, 2024; Song, 2025).

Na linhagem dos linfócitos T, os precursores de origem hematopoiética deixam a medula óssea e migram para o timo. Nesse órgão, ainda imaturos, são chamados de timócitos duplo-negativos, por não expressarem CD4 nem CD8. A diferenciação dessas células começa com o rearranjo dos genes do receptor de célula T (TCR), seguido da expressão de moléculas como CD3, CD4 e CD8 em sua superfície. À medida que amadurecem, os timócitos transitam do córtex para a medula do timo, onde passam a interagir com o microambiente tímico, recebendo estímulos que regulam sua proliferação e diferenciação. Esse

percurso é rigidamente supervisionado pela tolerância central, composta por dois processos complementares.

A seleção positiva ocorre no córtex do timo e representa o primeiro “teste” funcional do sistema imune. O complexo peptídeo-MHC é apresentado ao TCR da célula imatura. Caso o reconhecimento aconteça de forma adequada, o linfócito sobrevive e segue o processo de maturação. É nessa fase que se estabelece a restrição dos linfócitos T CD4+ ao MHC de classe II e dos linfócitos T CD8+ ao MHC de classe I. Em contrapartida, quando a afinidade com moléculas próprias é excessiva ou prejudicial, entra em ação a seleção negativa, que induz a apoptose dessas células, evitando que clones perigosos cheguem à circulação (Meng *et al.*, 2023; Shirafkan, 2024).

No caso dos linfócitos B, cuja maturação ocorre na medula óssea, o princípio é semelhante. Durante a formação dos receptores de imunoglobulina de membrana, pode haver geração aleatória de células capazes de reconhecer autoantígenos. A tolerância central atua identificando e eliminando esses clones: aqueles que não reconhecem estruturas próprias são preservados, enquanto os que apresentam alta afinidade por antígenos endógenos, ou que falham em editar o receptor autorreativo, sofrem apoptose (Song, 2025).

Apesar da eficiência desses mecanismos, alguns linfócitos potencialmente autorreativos conseguem escapar e alcançar a circulação periférica. Para lidar com essas situações, o organismo dispõe de uma segunda barreira de proteção: a tolerância periférica. Esse conjunto de estratégias busca impedir que células imunes inadequadas sejam ativadas fora dos órgãos linfoides primários. Nos linfócitos T, isso pode ocorrer pela exclusão física do contato com autoantígenos, pela ausência de sinais coestimuladores durante a apresentação antigênica ou ainda pela indução de anergia. Já nos linfócitos B, a tolerância periférica pode se dar pela ausência de linfócitos T auxiliares específicos quando um autoantígeno é reconhecido, ou pela indução de apoptose via interação entre o receptor Fas (no LB) e o ligante FasL (no LT).

Dessa forma, a manutenção da autotolerância é resultado de múltiplos níveis de vigilância, desde o desenvolvimento inicial das células imunes até o controle rigoroso de sua ativação na periferia. Quando esses mecanismos falham, abrem-se as portas para a emergência de respostas autorreativas e, consequentemente, para o desenvolvimento das doenças autoimunes.

A quebra da tolerância

O desenvolvimento de doenças autoimunes do ponto de vista endógeno, o componente genético exerce papel central. O complexo principal de histocompatibilidade (MHC) conhecidos, em humanos, como HLA (Human Leukocyte Antigen) codificam moléculas de superfície celular responsáveis por apresentar epitopo aos linfócitos T (apresentação para que o sistema imune diferencie o “próprio” do “não próprio”) e o sucesso do processo de tolerância central no timo depende diretamente da qualidade dessa apresentação. Contudo, variantes específicas de HLA podem modificar o repertório de peptídeos apresentados ou a afinidade de ligação com autoantígenos, permitindo que linfócitos autorreativos escapem da deleção.

Determinados alelos têm seu encaixe preferencial para peptídeos específicos, e essa preferência pode tanto excluir autoantígenos da apresentação no timo quanto apresentá-los de forma instável, sendo insuficiente para induzir a eliminação dos linfócitos autorreativos. O resultado é a liberação de clones potencialmente nocivos para a circulação periférica. Em cada caso, a variante genética atua como um atalho imunológico que reduz a eficácia dos filtros de tolerância central. Além dos genes, também há mutações em moléculas reguladoras, como CTLA-4 e PD-1, que diminuem os checkpoints imunes que controlam a ativação dos linfócitos T.

De fatores exógenos, existe o mimetismo molecular que agem como gatilhos sobre essa genética vulnerável. Agentes infecciosos podem carregar epitopos semelhantes a proteínas humanas, induzindo linfócitos a agirem contra tecidos próprios. A febre reumática é o protótipo dessa situação, ela é uma complicação inflamatória não supurativa que ocorre após uma infecção de orofaringe pelo *Streptococcus pyogenes*, esse que compartilha epitopos estruturais semelhantes a proteínas do hospedeiro. Uma dessas estruturas é a proteína M que apresenta sequências homologas a proteínas do miocárdio, das válvulas cardíacas e até mesmo do tecido sinovial. Assim, quando uma resposta inicialmente protetora age contra a infecção, começa a se confundir e fazer um ataque autoimune contra os tecidos do hospedeiro.

Outro mecanismo é a ativação anômala das células apresentadoras de antígenos (APCs) que também podem apresentar autoantígenos acompanhados

de citocinas pró-inflamatórias e sinais coestimuladores, convertendo linfócitos autorreativos silenciosos em efetores ativos.

Esse processo explica por que doenças autoimunes variam em espectro e gravidade. Nos lúpus eritematoso sistêmico, há falha global de tolerância, então, há a ativação simultânea de linfócitos T e B e produção de anticorpos. Na artrite reumatoide, o quadro é mais restrito ao tecido sinovial, com ativação de células T auxiliares e produção de anti-corpos anti-CCP. Já na diabetes Mellitus tipo 1, escapam clones de células T CD8+ da tolerância central e destroem seletivamente as células beta pancreáticas.

Alvos imunológicos no tratamento

Durante muitos anos, o manejo das doenças autoimunes esteve centrado em terapias convencionais, cujo propósito principal era atenuar a inflamação e reduzir os sintomas clínicos. Nesse contexto, os corticoides, os imunossuppressores clássicos e agentes citotóxicos, como a prednisona, o metotrexato, a azatioprina e a ciclofosfamida, constituíram a base terapêutica. Esses fármacos atuam de maneira ampla, inibindo a proliferação linfocitária e diminuindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Apesar de sua eficácia em fases agudas, apresentam sérias limitações, como imunossupressão difusa, risco de infecções oportunistas, toxicidade hepática e renal, além da necessidade de uso contínuo para manutenção da remissão (MARTINS *et al.*, 2020).

A característica inespecífica dessas drogas faz com que não atuem na correção da falha central da tolerância imunológica, tampouco evitem a reativação de clones autorreativos. Como resultado, muitos pacientes acabam expostos a efeitos adversos cumulativos e complicações metabólicas. Esse cenário impulsionou a busca por alternativas mais seletivas, capazes de modular a resposta imune patológica sem comprometer as funções protetoras do organismo.

Com os avanços da imunologia celular e da biologia molecular, emergiram os chamados biológicos direcionados, desenvolvidos para atuar sobre alvos imunológicos específicos. Esses agentes, em geral anticorpos monoclonais ou proteínas de fusão, foram projetados para bloquear citocinas-chave ou interferir em pontos de coestimulação entre células imunes. Os anti-TNF, como infliximabe, adalimumabe e etanercepte, foram os primeiros dessa geração e transformaram

o tratamento de doenças como artrite reumatoide, espondiloartrite e doença de Crohn, promovendo melhora funcional e radiológica sustentada (TAYLOR, 2023).

Posteriormente, bloqueadores de IL-6 como o tocilizumabe mostraram benefício em reumatismos inflamatórios e, de modo destacado, em arterite de células gigantes (STONE *et al.*, 2017); inibidores de IL-17 (secukinumabe) e de IL-23 (guselkumabe) demonstraram alta eficácia em condições mediadas por Th17, como psoríase e artrite psoriásica (MEASE *et al.*, 2015). O abatacepte modula a coestimulação CD80/CD86–CD28, reduzindo a ativação patológica de linfócitos T (BONELLI; SCHEINECKER, 2018); o rituximabe (anti-CD20) depleta linfócitos B, com eficácia comprovada em vasculite associada a ANCA e uso consolidado em artrite reumatoide (STONE *et al.*, 2010).

Esses tratamentos modificaram de forma significativa o prognóstico das doenças autoimunes, permitindo remissões duradouras e maior qualidade de vida. Contudo, persistem desafios: alto custo, necessidade de infusões periódicas, risco de reativação de infecções latentes (como a tuberculose) e possibilidade de neutralização por anticorpos anti-droga (VOLKMANN *et al.*, 2024). Além disso, mesmo seletivos, tais agentes ainda não restauram de forma definitiva a tolerância imunológica.

Mais recentemente, surgiram terapias que atuam em níveis intracelulares, como os inibidores de Janus quinases (JAK). Esses fármacos de baixo peso molecular bloqueiam a via JAK-STAT, fundamental para a transdução de sinais de múltiplas citocinas pró-inflamatórias. Exemplos como tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe demonstraram eficácia em doenças inflamatórias, com destaque para artrite reumatoide e colite ulcerativa (tofacitinibe e upadacitinibe), oferecendo a conveniência da administração oral e um efeito multialvo sobre vias imunes (SANDBORN *et al.*, 2017; DANESE *et al.*, 2022). Entretanto, seu uso requer monitorização rigorosa, pois dados de segurança pós-comercialização e regulares alertas regulatórios apontam aumento de risco de eventos cardiovasculares maiores, neoplasias e tromboembolismo com tofacitinibe em populações de maior risco, o que levou a advertências em bula para a classe (YTTERBERG *et al.*, 2022; WINTHROP; COHEN, 2022).

Paralelamente, novas estratégias buscam reeducar o sistema imune em vez de apenas suprimir sua atividade. Destacam-se as terapias com células T reguladoras (Tregs), com sinais de restauração de tolerância antigênica

em autoimunidade (PASSERINI *et al.*, 2025); as células dendríticas tolerogênicas (tolDC), capazes de induzir anergia em clones autorreativos, com dados clínicos iniciais de segurança e viabilidade (BELL *et al.*, 2017); e as células CAR-T adaptadas para autoimunidade, que mostram resultados promissores em lúpus refratário e outras doenças, segundo revisões recentes (SCHETT; MÜLLER; MOUGIAKAKOS, 2024). Outra linha inovadora são as vacinas tolerogênicas, voltadas a induzir tolerância específica a autoantígenos, ainda predominantemente em fase pré-clínica e estudos iniciais (ARVE-BUTLER *et al.*, 2024).

Em casos graves e refratários, explora-se o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (AHSCT) como forma de “reset” imunológico, com recomendações de boas práticas publicadas por consenso da EBMT (ALEXANDER *et al.*, 2025). Dessa forma, a evolução terapêutica nas doenças autoimunes revela uma mudança clara de paradigma: do uso inespecífico de imunossupressores para estratégias cada vez mais seletivas e personalizadas. Embora obstáculos ainda existam, o futuro aponta para intervenções capazes não apenas de controlar a inflamação, mas de restaurar de forma duradoura o equilíbrio entre defesa e tolerância imunológica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos marcadores imunológicos representa um dos progressos mais significativos na interface entre a imunologia básica e a medicina aplicada.

A compreensão dos mecanismos de tolerância central e periférica, bem como das condições que levam à sua quebra, permite não apenas explicar a fisiopatologia das doenças autoimunes, mas também orientar a identificação de alvos terapêuticos. O desenvolvimento histórico, desde o reconhecimento da importância dos linfócitos T reguladores até a caracterização dos checkpoints imunológicos (CTLA-4, PD-1), reforça como a ciência translacional vem moldando a conduta clínica.

No âmbito diagnóstico, os marcadores imunológicos assumem papel central tanto na detecção precoce quanto na estratificação prognóstica dos pacientes.

Ensaios sorológicos de autoanticorpos, análises de citocinas e técnicas modernas de citometria de fluxo permitem uma visão mais precisa da resposta imune individualizada, apontando para uma medicina cada vez mais personalizada.

Por outro lado, a terapêutica baseada em alvos imunológicos já modificou o curso de diversas enfermidades. Enquanto os imunossuppressores clássicos mantêm importância no controle inflamatório inespecífico, os agentes biológicos e as novas terapias celulares representam um avanço qualitativo na seletividade e na eficácia do tratamento. Inibidores de citocinas, moduladores de linfócitos B e T, bem como terapias emergentes como inibidores de JAK e vacinas tolerogênicas, ilustram a transição para uma abordagem mais específica e com menor toxicidade.

O futuro aponta para a expansão da imunoterapia integrada a plataformas de biotecnologia, incluindo terapias gênicas e estratégias baseadas em RNA e nanomateriais. Essa perspectiva sugere que os marcadores imunológicos não apenas continuarão a ser ferramentas diagnósticas e prognósticas, mas também guiarão intervenções terapêuticas sob medida, promovendo uma verdadeira revolução no manejo das doenças autoimunes.

Em síntese, os marcadores imunológicos são, ao mesmo tempo, testemunhas e protagonistas da evolução da imunologia aplicada, consolidando-se como elementos indispensáveis para o diagnóstico, monitoramento e tratamento das doenças autoimunes. A integração entre a pesquisa básica, a prática clínica e a inovação terapêutica constitui o pilar central para avanços futuros, cujo horizonte mais promissor é a personalização da imunoterapia.

REFERÊNCIAS

- ALAYSB, T. *et al.* Imunoterapia avançada: novos alvos terapêuticos em doenças autoimunes. **Journal of Immunological Therapies**, v. 33, p. 225–237, 2025.
- ALEXANDER, T. *et al.* Autologous haematopoietic stem cell transplantation for rheumatic diseases: best practice recommendations from the EBMT Practice Harmonization and Guidelines Committee. **Bone Marrow Transplantation**, 20 ago. 2025.
- ARVE-BUTLER, S.; MOORMAN, C. D. A comprehensive overview of tolerogenic vaccine adjuvants and their modes of action. **Frontiers in Immunology**, v. 15, 20 dez. 2024.
- BELL, G. M. *et al.* Autologous tolerogenic dendritic cells for rheumatoid and inflammatory arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 76, n. 1, p. 227–234, 2017.
- BERRY, C. *et al.* Advances in immunomodulation therapies in autoimmune diseases. **The Lancet Rheumatology**, v. 6, n. 11, p. e740–e743, 24 set. 2024.

BONELLI, M.; SCHEINECKER, C. How does abatacept really work in rheumatoid arthritis? **Current Opinion in Rheumatology**, v. 30, n. 3, p. 295–300, maio 2018.

COSTA, R. S. *et al.* Advances in immunotherapy for autoimmune diseases: the role of JAK inhibitors. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 18, p. 1723–1736, 4 maio 2017.

DANESE, S. *et al.* Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. **The Lancet**, v. 399, n. 10341, p. 2113–2128, 4 jun. 2022.

GEORG SCHETT *et al.* Advancements and challenges in CAR T cell therapy in autoimmune diseases. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 20, 6 ago. 2024.

SOUZA, A. W. S. DE . *et al.* Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 6, p. 665–679, nov. 2010.

MARTINS, L. C. *et al.* Uso de imunossuppressores clássicos em doenças autoimunes: eficácia e limitações. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 118, n. 3, p. 201-209, 2020.

LEE, D. S. W.; ROJAS, O. L.; GOMMERMAN, J. L. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, 15 dez. 2020.

MEASE, P. J. *et al.* Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 14, p. 1329–1339, 1 out. 2015.

OLIVEIRA, L. F. *et al.* Doenças autoimunes: tendências de prevalência e fatores de risco. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 52, n. 3, p. 109–120, jul. 2022.

PASSERINI, L.; FORLANI, A.; GREGORI, S. Advances in Regulatory Cell Therapy for Type 1 Diabetes: Emerging Strategies and Future Directions. **European Journal of Immunology**, v. 55, n. 5, maio 2025.

SANDBORN, W. J. *et al.* Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 18, p. 1723–1736, 4 maio 2017.

SHIRAFKAN, A. *et al.* Mimetismo molecular e seu papel na quebra de tolerância imunológica. **Immunology and Cell Biology**, v. 102, p. 203-213, 2024.

SILVA, A. W. S. de *et al.* O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 6, p. 665–679, nov. 2021.

SONG, Y. *et al.* Tolerância periférica e mecanismos imunológicos em doenças autoimunes. **Immunology Today**, v. 49, p. 159-172, 2025.

STONE, J. H. *et al.* Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 4, p. 317–328, 27 jul. 2017.

STONE, J. H. *et al.* Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 3, p. 221–232, 15 jul. 2010.

TAYLOR, P. C. Are TNF inhibitors still the agent of choice for RA? **Nature Reviews Rheumatology**, v. 19, n. 12, p. 755–756, 1 dez. 2023.

VOLKMANN, E. R. *et al.* Challenges and solutions for cellular therapy development in autoimmune diseases. **The Lancet Rheumatology**, v. 6, n. 11, p. e740–e743, 24 set. 2024.

WINTHROP, K. L.; COHEN, S. B. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 18, n. 5, p. 301–304, 1 maio 2022.

YASMEEN, F. *et al.* Fatores hormonais e epigenéticos na prevalência de doenças autoimunes. **Nature Reviews Immunology**, v. 24, p. 208-219, 2024.

YTTERBERG, S. R. *et al.* Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 4, p. 316–326, 27 jan. 2022.

MÉTODOS DE CLUSTERING TRANSCRIPTÔMICO COMO FERRAMENTA DE ESTRATIFICAÇÃO DE PACIENTES E IMPLICAÇÕES NA MEDICINA DE PRECISÃO NA ASMA

Rafael Rezende

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Rômulo Pelição de Farias

Instituto Federal do Espírito Santo (IFES)

Priscila Pinto e Silva-dos-Santos

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Fabrcio Prado Monteiro

Universidade de Vila Velha (UVV)

Valdemir Pereira de Sousa

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Estevão Carlos Silva Barcelos

Università degli Studi di Perugia (UNIPG)

Sérgio Nery Simões

Instituto Federal do Espírito Santo (IFES)

Flávia Imbroisi Valle Errera

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

RESUMO

Introdução: A asma é uma condição heterogênea de relevância global. O advento das terapias biológicas corresponde a um grande avanço no tratamento da asma grave, demonstrando potencial para reduzir exacerbações e melhorar o controle da doença. Contudo, essas terapias são direcionadas predominantemente ao endótipo T2, e respostas subótimas podem ocorrer em razão da escassez de biomarcadores capazes de discriminar perfis moleculares complexos. A análise de expressão gênica por métodos de agrupamento (*clustering*) transcriptômico surge para compreender as vias moleculares alteradas nos endótipos da asma, visando estabelecer novos biomarcadores para terapias personalizadas. **Objetivo:** Sintetizar a literatura sobre *clustering* transcriptômico na asma, avaliando metodologias, a consistência da estratificação de endótipos e sua aplicabilidade clínica. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa utilizando a base de dados PubMed e Web of Science. Foram incluídos estudos publicados entre 2011 e 2025, contemplando estudos que exploraram perfis de expressão gênica em grupos identificados por técnicas de *clustering* em amostras de pacientes asmáticos. **Conclusões:** Os estudos foram eficazes em estratificar pacientes asmáticos, identificando principalmente os subtipos neutrofílico, eosinofílico e paucigranulocítico. Pesquisas que integraram dados ômicos indicam maior potencial de estratificação de endótipos. A falta de critérios para definir endótipos e a necessidade de investimento financeiro limitam a translação desses métodos para a clínica.

Palavras-chave: Endótipos; biomarcadores; imunoterapia; agrupamento; K-means.

FENÓTIPOS, ENDÓTIPOS E BIOMARCADORES NA ASMA

A asma é uma doença complexa e heterogênea, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas e hiperresponsividade (GINA, 2025). Com prevalência estimada em mais de 260 milhões de casos, a doença é responsável por cerca de 450.000 mortes por ano em todo o mundo (GINA, 2025). A compreensão da heterogeneidade da asma permitiu a classificação dos pacientes em fenótipos clínicos e endótipos, uma estratificação que está permitindo novas oportunidades para a implementação de terapias personalizadas para pacientes que vão além dos beta-agonistas e corticosteroides não específicos tradicionais.

Os fenótipos clínicos na asma são classificações que agrupam características clínicas, demográficas e/ou fisiopatológicas, sendo os principais reconhecidos pela *Global Initiative for Asthma* (GINA): (i) asma alérgica, (ii) não alérgica, (iii) asma variante com tosse e asma com predominância de tosse, (iv) de início tardio, (v) com limitação persistente ao fluxo aéreo, e (vi) associada à obesidade. Contudo, exceto em pacientes com asma grave, os fenótipos não apresentam forte correlação com os padrões clínicos ou respostas ao tratamento, o que restringe a possibilidade de tratamentos guiados unicamente por essa classificação (GINA, 2025).

Endótipos são uma classificação baseada nos mecanismos celulares e moleculares subjacentes da resposta imune, definidos principalmente como tipo 2 (T2)-alto ou T2-baixo. O endótipo T2-alto é o mais prevalente, correspondendo a aproximadamente 80–85% dos casos (Reza; Ambhore, 2025). Esse perfil caracteriza-se pelas asma alérgica e não alérgica eosinofílica, mediadas pela resposta inflamatória Th2, e pode ser investigado principalmente pela contagem de eosinófilos no sangue periférico e no escarro, IgE sérica total e fração exalada de óxido nítrico (FeNO). O endótipo T2-baixo é mais heterogêneo e menos caracterizado, compreendendo os subtipos neutrofílicos e paucigranulocíticos (Chin-See-Chong *et al.*, 2025). Até o momento, não há um biomarcador robusto para endótipos T2-baixo com aplicabilidade clínica direta (Grunwell; Fitzpatrick, 2025).

A caracterização desses endótipos está permitindo o uso de terapias biológicas baseadas em anticorpos monoclonais para pacientes com asma grave. Esses medicamentos atuam na modulação do endótipo T2-alto, promovendo um

controle mais efetivo da doença e reduzindo a dependência de corticosteroides sistêmicos. Entretanto, além da ausência de terapias direcionadas a endótipos T2-baixo, um subgrupo considerável de pacientes de perfil inflamatório T2-alto apresenta respostas subótimas (Quek; Horn; Siddiqui, 2025). Essa heterogeneidade clínica e a refratariedade de pacientes com perfil Th2 sugerem a atuação de citocinas ainda não atingidas pelas intervenções atuais, evidenciando a carência de biomarcadores robustos para mapear com precisão esses mecanismos e guiar terapias personalizadas.

Apesar da disponibilidade de diferentes biomarcadores de inflamação T2-alto, esses são limitados na discriminação de endótipos e não são preditores da resposta de um paciente a um biológico T2-alto específico (Quek; Horn; Siddiqui, 2025). No cenário do endótipo T2-baixo, a ausência de marcadores de resposta compromete o avanço de ensaios clínicos. Dada a inexistência de biomarcadores T17-alto (uma via inflamatória ressaltada em endótipos T2-baixo) para a determinação de um grupo ideal de estudo, ensaios clínicos com agentes bloqueadores da via Th17 foram realizados em grupos heterogêneos, resultando em desfechos não satisfatórios (Busse *et al.*, 2013; Brightling *et al.*, 2021).

Uma vez que mecanismos inflamatórios imunomediados são centrais na asma, o desafio atual na medicina de precisão na asma consiste em identificar eixos centrais (*hubs*) de citocinas que orquestram a inflamação em cada paciente, a fim de identificar biomarcadores robustos, refinar a definição de endótipos e compreender mecanismos moleculares que possam prever quais pacientes realmente se beneficiarão das diferentes opções de terapias biológicas (Quek; Horn; Siddiqui, 2025).

ESTRATÉGIAS DE AMOSTRAGEM NA TRANSCRIPTÔMICA DA ASMA

Os dados transcriptômicos constituem uma fonte de informação rica a ser explorada para refinar os endótipos da asma por meio de métodos computacionais, como aprendizado de máquina. Amostras de diversos tecidos são elegíveis para gerar dados de RNA-seq, visando identificar vias biológicas que explicam a gravidade da doença (Ray, Das, & Wenzel, 2022).

A escolha das amostras se baseia em variações quanto à invasividade, qualidade do RNA e relevância na doença. Biópsias de vias aéreas, amostras nasais, escarro e sangue total ou PBMC (células mononucleares de sangue periférico), são as amostras mais estudadas. As células epiteliais são geralmente isoladas de escovados e biópsias endobronquiais, enquanto perfis imunológicos são extraídos do lavado broncoalveolar (BAL), escarro ou sangue periférico (Ray, Das, & Wenzel, 2022).

MÉTODOS DE QUANTIFICAÇÃO E ANÁLISES DA EXPRESSÃO GÊNICA

A expressão gênica pode ser quantificada por diferentes metodologias, que variam em sensibilidade e abrangência. A PCR em tempo real (qPCR) é amplamente utilizada para a quantificação precisa de genes específicos e para validação de resultados (Bustin *et al.*, 2009), enquanto os microarrays permitem a análise simultânea de milhares de genes conhecidos, por meio da hibridização de amostras a sondas fixadas em *chips* (Schena *et al.*, 1995). O *RNA sequencing* convencional (*bulk RNA-seq*) possibilita a análise global do transcriptoma, incluindo a identificação de novos transcritos e variantes de *splicing* (Wang, Gerstein & Snyder, 2009). Avanços recentes incluem o *single-cell RNA-seq*, que permite investigar a heterogeneidade celular em nível individual (Tang *et al.*, 2009), e a transcriptômica espacial, que integra a expressão gênica à organização tecidual, preservando a informação espacial dos transcritos (Ståhl *et al.*, 2016).

A análise da expressão gênica envolve várias etapas bioinformáticas e estatísticas. Para dados de *bulk RNA-seq*, a identificação de genes diferencialmente expressos (DEGs) é geralmente realizada por ferramentas como DESeq2 (Love, Huber & Anders, 2014) ou edgeR (Robinson, McCarthy, Smyth, 2009). Em dados de *scRNA-seq*, utilizam-se fluxos de trabalho específicos, como o Seurat (Hao *et al.*, 2021) ou Scanpy (Wolf, Angerer, Theis, 2018) para realizar o agrupamento celular e identificar marcadores de tipos celulares. A partir dos DEGs ou marcadores celulares, análises funcionais são conduzidas para interpretar o significado biológico, incluindo a análise de vias metabólicas e de sinalização (*pathway analysis*) com bases como KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) (genome.jp/kegg) e Reactome (reactome.org) (Kanehisa *et al.*, 2017).

Por sua vez, o GSEA (*Gene Set Enrichment Analysis*) avalia conjuntos de genes e respectivo enriquecimento entre as condições, capturando mudanças sutis, mas coordenadas (Subramanian *et al.*, 2005).

MÉTODOS NÃO SUPERVISIONADOS E ANÁLISES DE CLUSTERING

Os métodos de aprendizado de máquina não supervisionado constituem ferramentas centrais na exploração de dados transcriptômicos de alta dimensionalidade. Diferentemente de abordagens supervisionadas, nas quais os grupos de interesse são previamente definidos, o agrupamento (*clustering*) busca identificar estruturas intrínsecas nos dados, reunindo instâncias com perfis moleculares semelhantes e separando aquelas mais dissimilares, sem a utilização de rótulos pré-definidos. A aplicação de *clustering* envolve, tipicamente, três etapas principais: (i) pré-processamento e normalização, (ii) redução dimensional e (iii) definição e validação de agrupamentos. A natureza desses dados — caracterizada por alta dimensionalidade ($p \gg n$), colinearidade entre genes e ruído técnico — impõe desafios estatísticos relevantes, como a chamada “maldição da dimensionalidade”, que pode comprometer a estabilidade e a interpretabilidade dos agrupamentos identificados (Sun *et al.*, 2024; Kiselev, Andrews & Hemberg, 2019).

Dentre os métodos clássicos, destacam-se os algoritmos de particionamento, como o *k-means*, que minimizam a variabilidade intra-cluster em espaços vetoriais (MacQueen, 1967; Xu & Tian, 2015). Embora de implementação simples e amplamente utilizado em estudos transcriptômicos, sua aplicação depende da definição prévia do número ótimo de clusters (k), frequentemente estimado por métricas como *silhouette score*, *gap statistic* ou métodos baseados em consenso. Métodos hierárquicos aglomerativos também são amplamente empregados em análises de expressão gênica, permitindo visualizar relações hierárquicas entre amostras ou genes por meio de dendrogramas, embora apresentem sensibilidade à métrica de distância escolhida (por exemplo, distância euclidiana ou correlação de Pearson) (Murtagh & Contreras, 2012). Abordagens baseadas em modelos probabilísticos, como os *Gaussian Mixture Models* (GMM), oferecem maior flexibilidade ao permitir o agrupamento probabilístico (*soft clustering*),

estimando a probabilidade de cada instância pertencer a múltiplos clusters simultaneamente (Bishop, 2006).

Mais recentemente, abordagens de *deep clustering* têm sido exploradas na análise de dados transcriptômicos de alta dimensionalidade, integrando aprendizado de representações por redes neurais profundas e algoritmos de agrupamento em um mesmo arcabouço computacional (Min *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2025). Nesse contexto, arquiteturas como *autoencoders* (AE) e *variational autoencoders* (VAE) são utilizadas para aprender representações latentes dos dados, facilitando a identificação de estruturas de agrupamento em conjuntos de dados complexos (Hinton & Salakhutdinov, 2006; Kingma & Welling, 2014).

CLUSTERING POR PERFIS TRANSCRIPTÔMICOS E VARIÁVEIS CLÍNICAS

Métodos de *clustering* em dados de expressão gênica oferecem uma estratégia para estratificar a asma em subtipos distintos, processando as diversas características apresentadas pelos pacientes de uma amostra. Os estudos atuais de agrupamento por variáveis clínicas e perfis de expressão gênica convergem na identificação de fenótipos moleculares da asma, apresentando sobreposição significativa nos perfis inflamatórios e mecanismos subjacentes, independentemente do tipo de amostra e faixa etária estudada (Tabela 1). A maioria dos estudos classificou os pacientes entre três a cinco grupos principais, que geralmente se alinham com os padrões de inflamação: (i) eosinofílico - T2-alto; (ii) neutrofílico - T2-baixo; (iii) paucigranulocítico - pouca inflamação.

Tabela 1 - Estudos de clustering na asma baseados em perfis transcriptômicos ou características clínicas para exploração da expressão gênica.

Autores	Amostra	N	Método de clustering	Clusters encontrados	Perfis transcricionais
Goossen et al. (2025)	Escarro induzido	56	Clustering não supervisionado	C1: (Paucigranulocítica e obesidade) C2: (Asma T2, eosinófilos elevados e alergia) C3: (Pior função pulmonar)	C1: ↓(<i>IL-17, IL-33, IL-6, TNF, IL-8</i>) ↑(<i>LXR/RXR</i> e <i>PPARα/RXRα</i>) C2: ↑Vias Th2, IL-33 e TGF-β C3: ↑(<i>HMGB-1, TLR, TNF, IL-6, IFN-γ</i>)
Kuks et al. (2025)††	Escovado nasal	773	<i>Self-Organizing Map-Ward's method</i>	A: (Asma T2 grave); B: (Atopia de início precoce); C: (Homens ex-fumantes); D: (Função pulmonar normal e baixo número de eosinófilos)	Cluster A x B: ↑ <i>NTRK2</i> em Cluster B
Lee et al., (2025)	Células do epitélio brônquico (BEC) e células do fluido de lavagem nasal (NLFC)	808**	<i>Consensus clustering</i> – k-means (k=4), seguido de PhenoGraph	C1: (Saudável); C2: (Asma leve/moderada T2-alta); C3: (Asma grave T2-baixa); C4: (Asma grave T2-alta)	T2-alta: <i>POSTN, SERPINB2, CLCA1, CCL26, ITLN1, MS4A2, CPA3, ALOX15, IL18R1, GATA2</i> . T2-baixa: <i>SCGB3A1, C3, ZMAT2</i> . Resposta a esteroides: <i>FKBP5, HSD11B2, CST1</i>
An et al. (2024)†	Células mononucleares do sangue periférico (PBMC)	355	Método de Ward e K-means (k-4) precedido por <i>Gaussian Mixture Model</i> (GMM)	C1: (Asma tabágica neutrofílica); C2: (Asma eosinofílica grave); C3: (Asma atópica de início precoce); C4: (Asma leve de início tardio)	<i>B4GALNT1, CFD, GJC2, GNG11, HGH1, HLA-DRA, HLA-DRB3, KCTD8, MARVELD1, ONECUT2, PPBP, PTF1A, SERPINB12, SOX17</i>
Kermani et al., (2024)	Escarro induzido (transcriptômica, proteômica e microbioma)	72	<i>Monti consensus clustering e Similarity Network Fusion</i> (SNF) (k=5)	OAC1: (Paucigranulocítica, função pulmonar preservada); OAC2: (Neutrofílica grave, disbiose por <i>Moraxella</i>); OAC3: (Eosinofílica Th2 grave); OAC4: (Neutrofílica grave, ativação de IL-22); OAC5: (Paucigranulocítica, atópica)	OAC2: TNF-alfa, NF-kB e vias de inflamaçsoma OAC3: <i>IL5, IL13, IL4</i> . OAC4: Assinatura de resposta a anti-IL22 (Fezakinumab).
Agache et al. (2023)	Escovado nasal	43	<i>Gaussian Mixed Model</i> (GMM) dentro de UMAP	X1: (Grave com forte obstrução pulmonar, mulheres e início recente) X2: (Asma grave com hiperativação de vias biológicas)	Assinatura de 41 genes incluindo: <i>DPP10, IRAK4, SH2B3, SIRT2, BACH1</i> e <i>PPP1R9B</i>
Zhan et al. (2023)†	Escarro	342	K-means (k=3)	C1: (Mulheres, início tardio e função pulmonar normal); C2: (Tosse noturna, atopia); C3: (familiar e maior IMC)	C1: ↑Rede de co-expressão T2 C2 e C3: ↑Rede de co-expressão resposta Th17 e Th2
Lee et al., (2022)	Células mononucleares do sangue periférico (PBMC)	47	Clustering hierárquico (<i>Euclidean distance, complete linkage</i>)	C1: (Asma T2 não grave); C2: (Misto T2/não-T2, IgE alta, neutrófilos no escarro); C3: (Asma não-T2 grave)	C1: <i>CCL23, IL1RL1</i> . C3: <i>SERPINB2, LTF</i> (supressão de <i>TREML4</i>). Marcadores lineares (C1 a C3): <i>CTSD, ALDH2</i> . Asma geral: <i>VSTM4</i>
Wang et al. (2022)	Epitélio nasal	36*	Clustering por consenso não supervisionada (pam)	C1: (Hospitalização e chiado); C2: (Obesidade e exacerbações)	Hub genes: <i>DRC1, TTC25, DNALI1, DNAI2, PIH1D3, ARMC4, RSPH1, DNAAF3, DNAH5</i>
Li et al. (2022)	Escarro induzido	47	Clustering por consenso (K-means)	C1: (Asma Eosinofílica); C2: (Asma Paucigranulocítica)	Hub genes: <i>THBS1, CCL22, CCR7</i>
Yeh et al. (2018)	Células mononucleares do sangue periférico (PBMC)	133*	K-means (k=3)	C1: (Eosinofílico); C2: (Baixo Eos/Neut); C3: (Neutrofílico/Grave)	Assinatura de 84 genes; C3: Th1/Th17 e sinalização de glicocorticóides (p38, MAPK)
Su et al. (2018)†	Células mononucleares do sangue periférico (PBMC)	351*	K-means (k=5)	C1: (episódios de sibilância); C2: (Neutrofílica e Asma grave); C3: (Alérgica ↑ IgE e eczema); C4: (Eosinofílica com função pulmonar ruim); C5: (Asma leve)	C2: ↑ <i>MPO, ELANE, CTSG, DEFA4, DEFA1B</i>

Autores	Amostra	N	Método de clustering	Clusters encontrados	Perfis transcricionais
Kuo et al., (2017)	Escarro induzido	104	Clustering hierárquico e <i>Consensus clustering</i> (k=3)	TAC1 (Asma eosinofílica grave Th2-alta); TAC2 (Neutrofílica); TAC3 (Pau-cigranulocítica/Eosinofílica leve)	TAC1: <i>IL1RL1</i> (IL33R), <i>SOCS2</i> , <i>CCR3</i> , <i>CRLF2</i> , <i>CLC</i> , <i>ALOX15</i> ; TAC2: <i>IFIT2</i> , <i>TNFSF10</i> , <i>IFIH1</i> , <i>TNFAIP3</i> , <i>CXCR1</i> , <i>CXCR2</i> , <i>CASP4</i> ; TAC3: <i>SUCLG2</i> , <i>TBC1D4</i> , <i>MRPL57</i> , <i>ATP1B1</i>
Kuo et al., (2017)†††	Biópsias brônquicas e escovado epitelial	107	Análise de Dados Topológicos (TDA) e <i>Nearest Shrunken Centroid</i>	C1: (Eosinofílica grave, alto FeNO); C2: (Inflamação não-eosinofílica); C3: (Eosinofílica restrita ao escarro e obesidade); C4: (Não-eosinofílica)	C1: ↑(<i>CCL26</i> , <i>IL1R2</i> , <i>CST2</i> , <i>ATP5J</i> , <i>IL-33</i> , <i>TSLP</i>) e insensibilidade a corticoides ↑(<i>CD44</i> , <i>NELFE</i>); C2: ↑(<i>CCL26</i> , <i>IL1R2</i> , <i>CST2</i> , <i>ATP5J</i>) e insensibilidade a corticoides; C3: ↑(<i>CCL26</i> , <i>IL1R2</i> , <i>CST2</i> , <i>ATP5J</i>); C4: ↓Th1, Th2, Th17
Bigler et al., (2017)	Sangue total	610	Clustering hierárquico e Análise de Dados Topológicos (TDA)	SA-EC: (Cluster enriquecido para asma grave); MC: (Cluster misto)	Assinatura de asma grave: ↑ <i>DEFA4</i> , ↑ <i>OLFM4</i> , ↑ <i>CEACAM8</i> , ↑ <i>LTF</i> ; ↓ <i>TCL1A</i> , ↓ <i>EBF1</i> , ↓ <i>TSPAN13</i>
Howrylak et al., (2016)	Linfócitos CD4+ de sangue periférico	299*	<i>Bayesian hierarchical modeling</i> (baseado em clusters clínicos prévios)	Mais atópico: (Subgrupos dos clusters 2, 3, 5); Menos atópico: (Subgrupos dos clusters 1, 4)	Assinatura atópica de 5 genes: ↓ <i>SRM</i> , ↑ <i>HDAC2</i> , ↑ <i>SLC33A1</i> , ↑ <i>P2RY10</i> , ↑ <i>ADD3</i>
Baines et al., (2011)	Escarro induzido	59	Clustering hierárquico não supervisionado (<i>Pearson centered, complete linkage</i>)	TAP1: (Eosinofílico), TAP2: (Neutrofílico), TAP3: (Paucigranulocítico)	TAP1: Vias de IL-1 (<i>IRAK2</i> , <i>IL1R2</i> , <i>IL1RN</i>); TAP2: Vias de IL-1, TNF-alpha/NF-kB e receptor de células B (<i>BCR</i>)

†Clustering de variáveis clínicas; ††Clustering de variáveis clínicas e módulos de genes; †††Clustering transcriptômico com mapeamento clínico preditivo; *Asma infantil; **Asma infantil e adulta; ↓Regulação negativa (*downregulation*); ↑Regulação positiva (*upregulation*).

Abreviações: UMAP: *Uniform Manifold Approximation and Projection*; TAC: *Transcriptome-Associated Cluster*; TAP: *Transcriptome-Associated Profiles*; IMC: Índice de Massa Corporal; Eos: Eosinófilos; Neu: Neutrófilos; OAC: *Omics Asthma Clusters*; SA-EC: Cluster Enriquecido em Asma Grave.

Os clusters eosinofílicos (i) são compostos por asmáticos com inflamação eosinofílica das vias aéreas, atopia e níveis elevados de FeNO; frequentemente apresentam asma grave, mas respondem a terapias biológicas direcionadas ao T2, embora possam demonstrar dependência de corticosteroides orais; este grupo tende a ser enriquecido com assinaturas de IL-13/Th2 e ILC2 (Baines *et al.*, 2011; Kuo *et al.*, 2017; An *et al.*, 2024; Kermani *et al.*, 2024).

Os clusters neutrofílicos (ii) são mais heterogêneos, caracterizados por um perfil T2-baixo, associados consistentemente a uma pior função pulmonar (Agache *et al.*, 2023; Goossens *et al.*, 2025), pior controle dos sintomas e maior uso ou dependência de corticosteroides orais e inalatórios em altas doses (Yeh *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2025; Bigler *et al.*, 2017), histórico de tabagismo (An *et al.*, 2024; Agache *et al.*, 2023) e obesidade (Kermani *et al.*, 2024; Goossens *et al.*, 2025). Além disso, esse grupo tende a ter uma regulação positiva da expressão de genes de receptores da imunidade inata, vias da IL-1 e TNF-alfa/NF-kB, vias de diferenciação de células Th17 e sinalização mediada por Interferon-gama (Baines *et al.*, 2011; Kuo *et al.*, 2017; Yeh *et al.*, 2018; An *et al.*, 2024; Kermani *et al.*, 2024; Goossens *et al.*, 2025).

Os clusters paucigranulocíticos (iii) são aqueles caracterizados pelos baixos níveis de eosinófilos e neutrófilos (Li *et al.*, 2022), sendo associados a melhor função pulmonar e menor obstrução das vias aéreas em comparação aos clusters de perfil inflamatório (Baines *et al.*, 2011; Kuo *et al.*, 2017; Kermani *et al.*, 2024), maior proporção de macrófagos no escarro (Baines *et al.*, 2011), menor prevalência de asma grave e menor dependência de corticosteroides orais (Kuo *et al.*, 2017; Kermani *et al.*, 2024). Em alguns estudos esse cluster foi associado à obesidade (Goossens *et al.*, 2025) e a maior incidência de atopia e rinite alérgica (Kermani *et al.*, 2024). Tais grupos apresentaram regulação negativa de várias vias de sinalização de citocinas inflamatórias (IL-17, IFN, IL-33, IL-6, TNF) e da via do receptor Toll-like (TLR) (Goossens *et al.*, 2025).

Apesar da heterogeneidade clínica da doença, os estudos de *clustering* sugerem a conservação global dos mecanismos biológicos da asma, em que assinaturas genéticas identificadas em populações específicas reproduzem consistentemente os mesmos endótipos clínicos em coortes, independentemente da etnia (Yeh *et al.*, 2018; An *et al.*, 2024; Lee *et al.*, 2025). Em contrapartida, a

proporção de endótipos entre asmáticos pode não ser a mesma esperada para cada população. Contrariando a suposição frequente de que a asma T2-alto é o endótipo mais comum em jovens, um estudo de asma leve persistente e moderada em jovens afro-americanos e porto-riquenhos apresentou maior frequência de endótipos de asma T2-baixo (71-77%) (Yue *et al.*, 2025).

Fatores demográficos importantes na clínica da asma, como idade (infantil ou adulta) e sexo biológico (masculino ou feminino), demonstraram perfis de expressão gênica e vias fisiopatológicas semelhantes, não sendo muito determinantes na estratificação de grupos. Ao comparar a asma pediátrica com a asma em adultos, ambas compartilharam vias fisiopatológicas e perfis de expressão gênica semelhantes. O *clustering* da assinatura de 505 genes expressos em epitélio brônquico de *datasets* compostos por idades variadas foi capaz de agrupar pacientes infantis em clusters de idades mistas (Clusters: 1, 3 e 4), sendo a ausência de crianças no cluster 2 (casos leves/moderados) devido à limitação metodológica da coorte pediátrica, composta por pacientes graves (Lee *et al.*, 2025). Em amostras de PBMC, vias fisiopatológicas específicas, como resposta Th1/Th17, e resistência a glicocorticoide, estiveram associadas à asma grave tanto em crianças quanto em adultos (Yeh *et al.*, 2018).

Quanto ao sexo, embora alguns estudos não tenham identificado diferenças significativas na proporção de homens e mulheres entre os endótipos moleculares identificados (Baines *et al.*, 2011; Kuo *et al.*, 2017; Yeh *et al.*, 2018), aqueles que capturaram essas divergências apontam padrões clínicos e biológicos consistentes. Quando o dimorfismo sexual é evidente, as mulheres frequentemente predominam em clusters caracterizados por asma de início tardio, maior sensibilidade e frequência de tosse e fenótipos graves com inflamação neutrofílica ou T2-baixo (Zhan *et al.*, 2023; An *et al.*, 2024; Kermani *et al.*, 2024). O estudo mais aprofundado sobre essa diferença revelou que a biologia do perfil T2-baixo nas mulheres é influenciada pela sinalização de hormônios sexuais (estrogênio e andrógenos) e pela expressão diferencial de genes autossômicos específicos, como *ZMAT2* e *C3* (Lee *et al.*, 2025). Por outro lado, homens tendem a compor clusters associados a fatores ambientais agressivos, como a asma neutrofílica grave fortemente ligada ao tabagismo em adultos (An *et al.*, 2024).

INTEGRAÇÃO DE DADOS ÔMICOS NO CLUSTERING TRANSCRIPTÔMICO

Apesar do potencial de estratificação das técnicas de *clustering*, sua aplicação clínica é limitada pela significativa sobreposição entre clusters e pela dificuldade em atrelar mecanismos moleculares aos fenótipos clínicos. Considerando essas limitações, a integração de dados de diferentes ômicas se destaca como uma alternativa para a distinção mais nítida de subtipos e mecanismos moleculares da asma. Abordagens multi-ômicas oferecem a sobreposição de dados de diferentes camadas, como a proteômica e metagenômica, aos clusters transcriptômicos, permitindo a melhor dissecação de categorias amplas em endótipos específicos com alvos definidos que superam a classificação binária de T2-alto e T2-baixo.

A integração da transcriptômica com dados de proteômica pode revelar que, em certos endótipos, o mecanismo molecular é impulsionado por processos não capturados pela análise isolada da expressão gênica. Em Kermani *et al.* (2024), os dados de proteômica foram os principais responsáveis por diferenciar os clusters OAC2 (neutrofílico grave) e OAC5 (paucigranulocítico/atópico) dos controles saudáveis, identificando as proteínas CCL20, HGF, IL-10, IL-6, SIRT2, enriquecidas em pacientes com asma neutrofílica grave. A comparação de redes de coexpressão gene-proteína no mesmo conjunto de pacientes pode revelar mecanismos regulatórios distintos nos subtipos da asma. Enquanto os clusters TAC1 (eosinofílico/T2-alto) e TAC2 (neutrofílico) apresentaram uma alta correlação entre a expressão gênica e os níveis proteicos correspondentes, o cluster TAC3 (paucigranulocítico) apresentou baixa correlação gene-proteína (Kuo *et al.*, 2017). A baixa ou ausente correlação entre esses compartimentos de dados sugere a existência de mecanismos pós-transcricionais ou atividade enzimática alterada impulsionando o fenótipo.

A integração de dados metagenômicos à análise de agrupamento transcriptômico revelou a disbiose como um determinante central em subgrupos específicos de asma grave; entretanto, sua detecção depende do compartimento biológico analisado. A sobreposição de dados metagenômicos foi capaz de distinguir perfis de asma neutrofílica grave semelhantes quanto à expressão gênica, porém distintos quanto à metagenômica do escarro: (i) OAC2 - caracterizado

por disbiose com predominância de *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae*, e (ii) OAC4 - neutrofílico associado à ativação da via de IL-22 sem disbiose (Kermani *et al.*, 2024). Por outro lado, investigações focadas no *clustering* transcriptômico de PBMCs não encontraram correlações significativas entre os perfis de expressão gênica e a diversidade dos microbiomas pulmonar ou intestinal, sugerindo que as alterações microbianas exercem um impacto predominante na inflamação local das vias aéreas, sem refletir diretamente em assinaturas transcriptômicas distintas no sangue (Lee *et al.*, 2022).

Além do uso de dados de metagenômica e sequenciamento 16S, a relação do microbioma na asma pode ser estudada por análise de vias sem o sequenciamento direto. A aplicação de análise de vias por KEGG previu que os genes diferencialmente expressos (DEGs) entre os clusters neutrofílico (C1) e eosinofílico (C2) estavam relacionados à infecção por *Staphylococcus aureus* em amostras de PBMC (An *et al.*, 2024). Já em outro estudo, a regulação positiva de vias de infecção e ativação de TLR, apresentado pelo cluster transcriptômico de asma grave não-T2 associado à inflamação neutrofílica de amostras de escovado nasal, sugere a resposta imunológica ativa contra patógenos *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* (Agache *et al.*, 2023).

CLUSTERING DE PERFIS TRANSCRICIONAIS NA RESPOSTA À BIOLÓGICOS

A fenotipagem molecular é um método promissor para orientar terapias biológicas direcionadas na asma ao possibilitar a identificação prévia de pacientes com maior probabilidade de resposta aos imunobiológicos. Evidenciando essa utilidade clínica, a transcriptômica de perfis de vias superiores mostrou maior valor preditivo para o controle da asma e a eficácia do mepolizumab do que marcadores tradicionais (contagem de eosinófilos e FeNO) (Jackson *et al.*, 2022). Contudo, estudos de *clustering* transcriptômico buscam elucidar os mecanismos moleculares pelos quais o medicamento funciona ou falha e os efeitos da medicação na ativação e/ou inibição de vias durante o tratamento.

Em busca de compreender as variações transcrpcionais no sangue total entre asmáticos respondedores e não-respondedores ao tratamento com omalizumabe (anti-IgE), Upchurch *et al.* (2020) conduziram um estudo longitudinal

de 26 semanas. A aplicação de *clustering* hierárquico não supervisionado de transcritos significativos ($FDR < 0,05$), considerando ao menos uma comparação entre o status de resposta do paciente e os controles saudáveis em qualquer ponto temporal, identificou oito módulos gênicos funcionais, que discriminaram a dinâmica molecular entre os grupos. Ao longo das 26 semanas, os respondedores distanciaram-se significativamente de sua linha de base, estabilizando-se em um perfil transcricional semelhante ao dos indivíduos saudáveis. Já os não-respondedores, embora tenham esboçado uma tendência de normalização na sexta semana, não conseguiram sustentar essa mudança, retornando ao seu estado transcriptômico original ao final do período, o que evidencia a falha do tratamento em alterar a biologia deste grupo (Upchurch *et al.*, 2020). O grupo dos não-respondedores apresentou, em comparação ao grupo dos respondedores, maior expressão dos clusters (3-Hematopoiese) e (8-Inflamação), e menor expressão dos clusters (2-Células T/Células NK/Citotoxicidade) e (7-Metabolismo da Glicose), respectivamente.

As alterações transcricionais entre respondedores e não-respondedores de terapia anti-IL5 (mepolizumabe) também foram investigadas por meio de um estudo longitudinal (Rakkar *et al.*, 2024). Foram coletadas 27 amostras de escovado nasal de pacientes com asma grave na linha de base e após 3 meses de tratamento com mepolizumabe, de modo que os grupos foram definidos com base em critérios clínicos (diretrizes do NICE) após um ano de terapia. Embora métodos de *clustering* não compuseram a metodologia do trabalho, a análise de componentes principais (PCA) revelou uma clara segregação entre os perfis transcriptômicos dos pacientes tratados, contrastando com a distribuição heterogênea pré-tratamento. A análise dos perfis transcriptômicos revelou um padrão comum entre os grupos: perfis de fibrose e supressão inflamatória. Especificamente, os respondedores caracterizaram-se pela regulação negativa de neutrófilos e do quimioatraente *CCL5*. Diferentemente, os não-respondedores apresentaram ativação sustentada de reguladores *upstream* das citocinas T2 (IL-4, IL-33, TSLP), sugerindo que o bloqueio destas vias específicas pode oferecer maior benefício terapêutico em comparação ao tratamento por mepolizumab (Rakkar *et al.*, 2024).

Os estudos de *clustering* de perfis transcriptômicos também possibilitam a aplicação de métodos de identificação de novos usos terapêuticos para medicações (aprovadas ou reprovadas) por análises computacionais, conhecido como reposicionamento de fármacos. Para investigar a possível resposta de grupos de asma neutrofílica grave à terapia por Fezakinumab, um anticorpo anti-IL-22 direcionado à dermatite atópica, Kermani *et al.* (2024) aplicaram um novo método “N” para reposicionamento de drogas. O método prediz a eficácia terapêutica ao plotar sequencialmente os *scores* de enriquecimento de genes regulados positivamente e negativamente na doença e pelo medicamento, formando visualmente a letra “N” quando há uma correspondência terapêutica ideal. No estudo, o cluster OAC4, de perfil neutrofílico associado à ativação da via de IL-22 sem disbiose, apresentou maior potencial de benefício terapêutico e melhor resposta ao tratamento por fezakinumab (Kermani *et al.*, 2024).

CLUSTERING POR ASSINATURAS GÊNICAS DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Métodos de agrupamento baseados na expressão de genes assinaturas vem sendo uma estratégia robusta e alinhada aos biomarcadores clínicos de resposta T2, representando uma abordagem promissora para a determinação de endótipos e identificação de alvos e biomarcadores da asma. Abordagens de *clustering* hierárquico e *random forest* foram capazes de destacar genes inflamatórios cruciais (*IL13*, *POSTN*, *CLCA1*, *SERPINB*), definindo-os como biomarcadores característicos da resposta Th2. A robustez desses marcadores apoia-se na constatação de que o epitélio nasal atua como um *proxy* do epitélio brônquico ($r = 0,77$; 90,2% de sobreposição), o que possibilita a definição de endótipos de forma não invasiva (Poole *et al.*, 2014).

Traçando o perfil inflamatório das vias aéreas em pacientes menores de 18 anos com asma grave/ moderada não controlada, o *clustering* dos perfis de expressão gênica dos escovados brônquicos por k-means ($k=3$) a partir de genes assinatura Th2 ou induzíveis por IL-13 (*POSTN*, *SERPINB2*, e *CLCA1*) (Woodruff *et al.*, 2007) e de assinatura Th17 ou induzíveis por IL-17 (*CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL3*, *CSF3*, e IL-8) (Choy *et al.*, 2015) identificou os agrupamentos T2-alto, T2-baixo, e T2/17-baixos (Diver *et al.*, 2022). O nível de FeNO foi o biomarcador que melhor

diferenciou os clusters, mostrando-se um biomarcador mais específico para diferenciar inflamação Th2 e Th17 no epitélio brônquico. Ao comparar as características clínicas, estas foram semelhantes entre os três clusters moleculares, sugerindo que fenótipos clínicos não conseguem distinguir esses endótipos subjacentes isoladamente (Diver *et al.*, 2022).

Com o objetivo de identificar endótipos em amostras de epitélio nasal utilizando o mesmo conjunto de genes de assinatura de escovados brônquicos, o *clustering* desses perfis, validado por outras análises de *clustering* além de k-means, foi capaz de identificar os mesmos perfis em crianças asmáticas não caucasianas de três diferentes coortes (Yue *et al.*, 2025). Esses perfis transcriptômicos demonstraram consistência com os biomarcadores clínicos de resposta T2, com o agrupamento T2-alto apresentando níveis superiores de IgE total, eosinófilos e FeNO comparados aos do perfil T2-baixo. Além disso, ao testar a fidelidade desses biomarcadores isolados na identificação do endótipo T2-alto, o FeNO e o IgE total apresentaram o melhor desempenho discriminatório (Acurácias – FeNO: 75-79%; IgE total: 58%-84%; Eosinófilos: 48-69%), fundamentando o uso de biomarcadores usuais como preditores dos fenótipos moleculares. Em complemento, genes do perfil T17-alto identificados no estudo, como *FRP1*, *TREM1* e *IL23A* são potenciais alvos para terapia e novos estudos (Yue *et al.*, 2025).

IMPLICAÇÕES E DESAFIOS NA TRANSLAÇÃO PARA A MEDICINA DE PRECISÃO

No geral, os achados dos estudos de *clustering* transcriptômicos reforçam o potencial das assinaturas gênicas de amostragens não ou pouco invasivas para definição de endótipos, predição de gravidade e orientação terapêutica na asma, implicando potencial de aplicação clínica. Entretanto, a existência de diferentes entraves dificulta a aplicação de métodos de quantificação da expressão gênica e seus métodos de análise. Dentre as limitações que ainda precisam ser superadas ou, melhor compreendidas para a consolidação do uso de métodos computacionais na medicina de precisão aplicada à asma, destacam-se: a ausência de um critério padrão para definir molecularmente os endótipos da asma; perfis moleculares de amostras cuja coleta é pouco invasiva

como epitélio nasal, apesar de serem muito correlacionadas, podem ainda não representar completamente a transcriptômica do epitélio brônquico; a composição das coortes dos estudos de *clustering* podem ser enviesadas devido ao recrutamento de pacientes bem caracterizados, o que pode não representar as populações de pacientes do mundo real (Grunwell; Fitzpatrick, 2025).

Outro fator de extrema importância na translação da estratificação de pacientes é a viabilidade financeira e relação custo-benefício associada à implementação clínica de métodos de bioinformática. A adoção de ferramentas preditivas baseadas em aprendizado de máquina exige altos investimentos iniciais em infraestrutura. Em outras áreas, os desfechos econômicos desta implementação são mistos: enquanto o uso de biologia computacional mostrou-se custo-efetivo na triagem cardiovascular, estudos em melanoma e retinopatia diabética indicam que a melhoria diagnóstica nem sempre resulta em redução de custos (Al Meslamani, 2023). Na asma, além da necessidade de refino e desenvolvimento dessas metodologias, o desafio central é garantir que os gastos de implementação da tecnologia e os custos adicionais gerados por potenciais falsos positivos não superem a economia alcançada pela prevenção de falhas terapêuticas e pela redução de exacerbações (Al Meslamani, 2023).

Como perspectivas futuras, novos estudos que explorem a identificação de endótipos precisam superar a classificação binária de grupos T2-alto e T2-baixo, a fim de realmente identificar fatores moleculares que expliquem a heterogeneidade clínica entre pacientes de um mesmo endótipo. A integração de dados genômicos, metabolômicos e radiômicos à transcriptômica pode ser fundamental para a melhor estratificação de pacientes e compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da asma. O *clustering* de perfis transcriptômicos também pode auxiliar na compreensão das alterações moleculares oriundas de terapias emergentes, como anti-IL-33 e anti-OX40L. Por fim, estudos longitudinais e de mundo real compostos por pacientes tratados com imunobiológicos são necessários para o estabelecimento de fenótipos moleculares e endótipos reais para validação em ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

- AGACHE, I. *et al.* Multidimensional endotyping using nasal proteomics predicts molecular phenotypes in the asthmatic airways. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 151, n. 1, p. 128–137, 2023.
- AL MESLAMANI, A. Z. How AI is advancing asthma management? Insights into economic and clinical aspects. **Journal of Medical Economics**, v. 26, n. 1, p. 1489–1494, 2023.
- AN, J. *et al.* Blood transcriptome differentiates clinical clusters for asthma. **World Allergy Organization Journal**, v. 17, n. 2, p. 100871, 2024.
- BAINES, K. *et al.* Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 1, p. 153–160.e9, 2011.
- BIGLER, J. *et al.* A severe asthma disease signature from gene expression profiling of peripheral blood from U-BIOPRED cohorts. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 195, n. 10, p. 1311–1320, 2017.
- BISHOP, Christopher M. **Pattern Recognition and Machine Learning**. New York: Springer, 2006.
- BRIGHTLING, C. *et al.* Risankizumab in severe asthma — a phase 2a, placebo-controlled trial. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 18, p. 1669–1679, 2021.
- BUSSE, W. *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 188, n. 11, p. 1294–1302, 2013.
- BUSTIN, S. A. *et al.* The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. **Clinical Chemistry**, v. 55, n. 4, p. 611–622, 2009.
- CHIN-SEE-CHONG, T. *et al.* Mechanisms and treatment of type 2 high and low asthma endotypes. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 55, n. 9, p. 773–783, 2025.
- CHOY, D. *et al.* TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. **Science Translational Medicine**, v. 7, n. 301, 2015.
- DIVER, S. *et al.* FeNO differentiates epithelial gene expression clusters: exploratory analysis from the MESOS randomized controlled trial. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 150, n. 4, p. 830–840, 2022.
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). **Global strategy for asthma management and prevention**. 2025.
- GOOSSENS, J. *et al.* Sputum transcriptomic analysis and clustering reveals insight into asthma heterogeneity. **Lung**, v. 203, n. 1, 2025.
- GRUNWELL, J. R.; FITZPATRICK, A. M. Asthma phenotypes and biomarkers. **Respiratory Care**, v. 70, n. 6, p. 649–674, 2025.
- HAO, Y. *et al.* Integrated analysis of multimodal single-cell data. **Cell**, v. 184, n. 13, 2021.
- HINTON, Geoffrey E.; SALAKHUTDINOV, Ruslan R. Reducing the dimensionality of data with neural networks. **Science**, v. 313, n. 5786, p. 504–507, 2006.

HOWRYLAK, J. A. *et al.* Gene expression profiling of asthma phenotypes demonstrates molecular signatures of atopy and asthma control. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 137, n. 5, p. 1390–1397.e6, 2016.

JACKSON, D. *et al.* Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. **The Lancet**, v. 400, n. 10351, p. 502–511, 2022.

KANEHISA, M. *et al.* KEGG as a reference resource for gene and protein annotation. **Nucleic Acids Research**, v. 44, n. D1, p. D457–D462, 2016.

KERMANI, N. Z. *et al.* Endotypes of severe neutrophilic and eosinophilic asthma from multi-omics integration of U-BIOPRED sputum samples. **Clinical and Translational Medicine**, v. 14, n. 7, 2024.

KINGMA, Diederik P.; WELLING, Max. **Auto-Encoding Variational Bayes**. arXiv preprint, arXiv:1312.6114, 2014.

KISELEV, Vladimir Y.; ANDREWS, Tallulah S.; HEMBERG, Martin. Challenges in unsupervised clustering of single-cell RNA-seq data. **Nature Reviews Genetics**, v. 20, n. 5, p. 273–282, 2019.

KUKS, P. *et al.* Cluster analysis to identify distinct asthma phenotypes in the ATLANTIS cohort. **Allergy**, v. 81, n. 1, p. 185–196, 2025.

KUO, C. *et al.* T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 2, p. 1602135, 2017.

LEE, H. *et al.* Peripheral blood transcriptomic clusters uncovered immune phenotypes of asthma. **Respiratory Research**, v. 23, n. 1, 2022.

LEE, I. *et al.* Multicohort analysis of bronchial epithelial cell expression in healthy subjects and patients with asthma reveals four clinically distinct clusters. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 73, n. 1, p. 73–87, 2025.

LI, M. *et al.* Identification of the molecular subgroups in asthma by gene expression profiles: airway inflammation implications. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 22, n. 1, 2022.

LOVE, M. I.; HUBER, W.; ANDERS, S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. **Genome Biology**, v. 15, n. 12, p. 550, 2014.

MACQUEEN, James. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. /n: LE CAM, L. M.; NEYMAN, J. (eds.). **Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability**. Berkeley: University of California Press, 1967. p. 281–297.

MIN, Erxue *et al.* A survey of clustering with deep learning: from the perspective of network architecture. **IEEE Access**, v. 6, p. 39501–39514, 2018.

MURTAGH, Fionn; CONTRERAS, Pedro. Algorithms for hierarchical clustering: an overview. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery**, v. 2, n. 1, p. 86–97, 2012.

POOLE, A. *et al.* Dissecting childhood asthma with nasal transcriptomics distinguishes subphenotypes of disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, n. 3, p. 670–678.e12, 2014.

QUEK, Eleanor; HORN, Neve; SIDDIQUI, Salman. Precision medicine in asthma: the role of biomarkers. **ImmunoTargets and Therapy**, v. 14, p. 1479–1513, 2025.

RAKKAR, K. *et al.* Mepolizumab-induced changes in nasal methylome and transcriptome to predict response in asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 209, n. 10, p. 1268–1272, 2024.

RAY, A.; DAS, J.; WENZEL, S. E. Determining asthma endotypes and outcomes: complementing existing clinical practice with modern machine learning. **Cell Reports Medicine**, v. 3, n. 12, p. 100857, 2022.

REZA, Mohammad Irshad; AMBHORE, Nilesh S. Inflammation in asthma: mechanistic insights and the role of biologics in therapeutic frontiers. **Biomedicines**, v. 13, n. 6, p. 1342, 2025.

ROBINSON, M. D.; MCCARTHY, D. J.; SMYTH, G. K. edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. **Bioinformatics**, v. 26, n. 1, p. 139–140, 2009.

SCHENA, M. *et al.* Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. **Science**, v. 270, n. 5235, p. 467–470, 1995.

STÅHL, P. L. *et al.* Visualization and analysis of gene expression in whole tissue sections by spatial transcriptomics. **Science**, v. 353, n. 6294, p. 78–82, 2016.

SU, M.-W. *et al.* Childhood asthma clusters reveal neutrophil-predominant phenotype with distinct gene expression. **Allergy**, v. 73, n. 10, p. 2024–2032, 2018.

SUBRAMANIAN, A. *et al.* Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 43, p. 15545–15550, 2005.

SUN, Y. *et al.* A comprehensive survey of dimensionality reduction and clustering methods for single-cell and spatial transcriptomics data. **Briefings in Functional Genomics**, v. 23, n. 6, p. 733–744, 2024.

TANG, F. *et al.* mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell. **Nature Methods**, v. 6, n. 5, p. 377–382, 2009.

UPCHURCH, K. *et al.* Whole blood transcriptional variations between responders and non-responders in asthma patients receiving omalizumab. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 50, n. 9, p. 1017–1034, 2020.

WANG, T. *et al.* Subtyping children with asthma by clustering analysis of mRNA expression data. **Frontiers in Genetics**, v. 13, 2022.

WANG, Z.; GERSTEIN, M.; SNYDER, M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. **Nature Reviews Genetics**, v. 10, n. 1, p. 57–63, 2009.

WOLF, F. A.; ANGERER, P.; THEIS, F. J. SCANPY: large-scale single-cell gene expression data analysis. **Genome Biology**, v. 19, n. 1, 2018.

WOODRUFF, P. *et al.* Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 40, p. 15858–15863, 2007.

XU, Rui; TIAN, Yun. A comprehensive survey of clustering algorithms. **Annals of Data Science**, v. 2, n. 2, p. 165–193, 2015.

YEH, Y.-L. *et al.* Genetic profiles of transcriptomic clusters of childhood asthma determine specific severe subtype. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 48, n. 9, p. 1164–1172, 2018.

YUE, M. *et al.* Transcriptomic profiles in nasal epithelium and asthma endotypes in youth. **JAMA**, v. 333, n. 4, p. 307–318, 2025.

ZHAN, W. *et al.* Identification of cough-variant asthma phenotypes based on clinical and pathophysiologic data. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 152, n. 3, p. 622–632, 2023.

ZHAO, E. *et al.* Spatial transcriptomics at subspot resolution with BayesSpace. **Nature Biotechnology**, v. 39, p. 1375–1384, 2021.

ZHOU, S. *et al.* A comprehensive survey on deep clustering: taxonomy, challenges, and future directions. **ACM Computing Surveys**, v. 57, n. 3, 69, 2025.

DIAGNÓSTICO DE DISCINESIA CILIAR PRIMÁRIA

Mary Anne Kowal Olm

Pesquisador Colaborador, Departamento de Patologia (FMUSP)

RESUMO

A discinesia ciliar primária é uma doença genética autossômica recessiva com poucos casos mutantes que se caracteriza por uma alteração no cílio móvel respiratório, com consequentes doenças oto-sinu-pulmonares de repetição, e alterações de fertilidade. O comprometimento do cílio nodal nesses pacientes pode levar à desordens de lateralidade em cerca de 50% dos pacientes. Existem dois consensos internacionais para o seu diagnóstico (América da Norte e Europeu) que privilegiam a avaliação da ultraestrutura pelo microscópio eletrônico de Transmissão(TEM) e a análise genética com o encontro de mutações nos genes correlacionados como os padrões ouro diagnósticos, mas prestigia outros testes acessórios, como o teste do óxido nítrico nasal exalado, a análise do movimento ciliar em vídeos de alta velocidade e a imunofluorescência dos cílios. O tratamento requer os seguintes pilares: monitorização da nutrição, imunizações, estímulo à atividade física, controle e erradicação de infecções por bactérias mais agressivas, técnicas de depuração do clearance mucociliar e fisioterapia respiratória. O prognóstico apresenta estudos promissores.

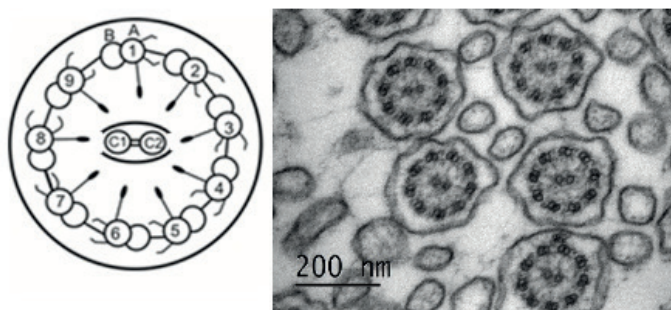
Palavras-chave: Kartagener Syndrome; Diagnosis; Cilia.

INTRODUÇÃO

O trato respiratório humano está constantemente exposto à agressões do meio ambiente, porém conta com mecanismos de defesa muito sofisticados para a proteção de insultos. As defesas humanas incluem barreiras anatômicas, o ato de tossir, mudanças no alcance das partículas aerodinâmicas e mecanismos celulares. O organismo conta ainda com a proteção do sistema de defesa mucociliar, composto pelas células ciliadas e seu movimento, o fluido periciliar e o muco (Knowles MR *et al.*, 2016)

O transporte mucociliar depende basicamente do movimento ciliar, que é determinado pela sincronia dos movimentos das células ciliares na propulsão do muco. Nesse contexto, a integridade dos cílios se faz muito importante (Barbato A *et al.*, 2009; Shapiro AJ *et al.*, 2016).

Figura 1



Legenda: Figura 1. À esquerda, desenho esquemático de um corte transversal de um cílio normal do epitélio respiratório humano. Nove pares de microtúbulos periféricos (A e B) circulam um par central (microtúbulos C1 e C2). Nos microtúbulos A, emergem os braços externos e internos de dineína. Estão representadas também as pontes de nexina, que unem os microtúbulos periféricos e as espículas radiadas, que se irradiam da periferia para o centro do cílio.

Fonte: Departamento de Patologia- FMUSP, 2025

Cílios são estruturas microscópicas em forma de organelas que se projetam das superfícies celulares de vários órgãos. Podem ser imóveis ou móveis. Os cílios respiratórios são móveis e obedecem a um desenho específico (Figura 1) Cada célula ciliada do epitélio respiratório contém cerca de 200 cílios, que obedecem a uma sincronia de movimento para propulsionar o

muco em direção à orofaringe, onde é deglutido. Estão presentes na traqueia, brônquios, bronquíolos, seios da face, ouvido médio, e parte do nariz e faringe. Existem cílios móveis também no epêndima cerebral, nas trompas uterinas e cílios modificados como o flagelo dos espermatozoides. Os cílios respiratórios possuem um padrão de movimento definido e sincrônico em união com outras células ciliadas. Os cílios móveis respiratórios possuem um arranjo de nove pares de microtúbulos periféricos (A e B) que circulam um par central, em um arranjo (9+2). O microtúbulo A possui braços externos e internos de dineína, que possuem proteínas responsáveis pela movimentação dos cílios. Espículas radiadas se projetam dos microtúbulos periféricos para o par central (Leigh MW *et al.*, 2016; Horani A *et al.*, 2014).

Existem ainda os cílios móveis nodais, presentes apenas na embriogênese precoce na cabeça do embrião humano, e que logo desaparecem. Não possuem o par central, e possuem um arranjo 9+0 (nove pares periféricos e ausência de um par central). Contudo, determinam uma cascata de sinalização molecular que determina a lateralidade visceral. Quando defeituosos, podem determinar uma lateralidade visceral ao acaso, o que os torna responsáveis pelos defeitos de lateralidade, frequentes nos pacientes com Discinesia Ciliar Primária (DCP).

Os cílios imóveis denominados cílios sensoriais ou primários, costumam funcionar como sensores do meio ambiente, e possuem um arranjo 9+0, sem braços de dineína.

Defeitos no transporte mucociliar podem causar acúmulo de secreções com infecções secundárias virais e bacterianas de repetição com quadros de doenças em vias aéreas superiores (otites e sinusites) e inferiores (bronquiectasias) e problemas de fertilidade nesses pacientes (Knowles MR *et al.*, 2013).

DEFINIÇÃO

A Discinesia Ciliar Primária (DCP) é uma doença genética causada por variantes patogênicas em um dos 55 genes associados à disfunção do cílio móvel (Shoemark A *et al.*, 2025). As anormalidades de função e ultraestrutura ciliar no trato respiratório resultam em doenças crônicas oto-sinu-pulmonares, de fertilidade (alterações dos cílios da trompa uterina e espermatozoides), e

desordens de lateralidade (alterações dos cílios nodais na embriogênese precoce) em cerca de 50% dos pacientes.

É predominantemente autossômica recessiva, com raros casos mutantes, que se caracteriza por um movimento de batimento ciliar anormal, frequentemente associado à uma redução da sua frequência de batimento e, na maioria das vezes, embora nem sempre detectável, alterações da ultraestrutura ciliar (Knowles MR *et al.*, 2016; Barbato A *et al.*, 2009; Shoemark A *et al.*, 2025).

Estimativas populacionais registram que a prevalência varia entre 1:10.000 a 1:30.000, porém se considerarmos a frequência de genes conhecidos e suas variantes, a prevalência calculada pode ser estimada em torno de 1:7500 da população ao redor do mundo, e costuma ser maior em grupos com altas taxas de consanguinidade (Hannah WB *et al.*, 2022).

Atualmente, cerca de 1236 pessoas são conhecidas com a doença na Europa e 698 no registro da América do Norte. Há uma sugestão de que a maioria dos pacientes permanece não diagnosticada (Raidt J *et al.*, 2024), devido à necessidade de recursos sofisticados de investigação não universalmente disponíveis.

O termo “discinesia ciliar secundária” se refere às alterações adquiridas dos cílios por infecção ou inflamação, e não de causa genética, como a discinesia ciliar primária.

QUADRO CLÍNICO

Os sinais e sintomas podem variar de acordo com a idade dos pacientes, que podem apresentar registros de consanguinidade familiar, no seu histórico pessoal:

- Período neonatal: desconforto respiratório neonatal em recém-nascido de termo sem causa aparente ou pneumonia inexplicada, rinite, desordens de lateralidade (*dextrocardia*, *situs inversus*, doença cardíaca complexa), atresia de esôfago e outros defeitos graves da função esofágica, atresia biliar, hidrocefalia e história familiar positiva (Lobo Jet *al.*, 2015; Dehlink E *et al.*, 2016; Fitzgerald *et al.*, 2016; Mirra V *et al.*, 2017);
- Lactentes e crianças mais velhas: asma de difícil controle, tosse produtiva, bronquiectasias e doença recorrente de via aérea superior (ri-

nossinusites, otites crônicas, perda auditiva e pólipos nasais) (Mirra V *et al.*, 2017; Davis SD *et al.*, 2015);

- Adultos: acrescentam-se aos anteriores a infertilidade masculina, por redução da mobilidade dos espermatozoides e a feminina, por alterações dos cílios nas trompas uterinas. A fertilidade não exclui o diagnóstico em homens, porque há genes que cursam com fertilidade (Davis SD *et al.*, 2015; Horani *et al.* 2016);

- Desordens de lateralidade: Cerca de 50% dos pacientes apresentam *situs inversus total*. Qualquer defeito de lateralidade que não seja *situs inversus* é denominado *situs ambiguus*. Pacientes com *situs ambiguus* combinados com cardiopatias complexas são denominados *heterotaxia*. Estudos têm demonstrado que uma disfunção do cílio nodal na embriogênese precoce podem resultar em defeitos de lateralidade e doença cardíaca complexa. Ao menos 12,1% dos pacientes com DCP têm *situs ambiguus* e defeitos de lateralidade. Características específicas e reduzido NO nasal podem identificar esses pacientes (Shapiro AJ *et al.*, 2014).

Pode ocorrer uma concomitância entre ciliopatias móveis e não móveis, como na retinite pigmentosa (mutação RPGR) e Síndrome orofacial (OFD1). Existem ainda ciliopatias dos cílios primários que podem cursar com manifestações respiratórias, como a doença policística autossômica recessiva renal, e as síndromes de Bardet-Biedl, Usher, Sensebrenner, Ellis van-Creveld, Jeune, Maizer-Saldino e polidactilia com costelas curtas (Horani A *et al.*, 2014; Horani A *et al.*, 2016).

Correlação genótipo com fenótipo: Crianças com mutações em 2 alelos de CCDC 39 e CCDC 40 e CCNO possuem maior doença pulmonar. Pacientes com defeitos em outros genes como DNAH11 e RSPH1 possuem menos gravidade de doença pulmonar, estas relacionadas a uma motilidade ciliar residual. Os defeitos de lateralidade costumam ocorrer mais em pacientes com defeitos nos braços externos de dineína do que nos pacientes com desarranjo e ausência de braços internos (Barber AT *et al.*, 2023).

Defeitos considerados como “desordens de lateralidade”, são encontradas em várias cardiopatias além do *situs inversus*. Os defeitos de lateralidade costumam ocorrer em cerca de 50% dos pacientes e as doenças cardíacas congênitas em cerca 5-17% dessa população (Kennedy MP *et al.*, 2007; Best S *et al.*, 2019).

Existem descrições detalhadas de quais mutações cursam com desordem de lateralidade, alterações na fertilidade, NO nasal reduzido ou normal e ventriculomegalia (Wallmeier J *et al.*, 2020):

- Padrão de herança: autossômica dominante: FOXJ1, TUBB4B;
- Padrão de herança ligado ao X: OFD1, RPGR, DNAAF6.

A subfertilidade está presente em cerca de 80% dos homens e 60% das mulheres e costuma ser questionada por pacientes então diagnosticados. Os seguintes genes cursam com subfertilidade: HYDIN, SPEF2, DNAJB13, RSPH1, RSPH3, RSPH4, GAS8(DRC40, CCDC39, CCDC40, MSN1, DNAH1, DNAH5, DNAH11, DNAH9, DNAH8, DNAH17, DNAI1, DNAI2, CCDC103, DNAAF1(LRRC50), DNAAF2(KTU), DNAAF3(C19ORF51), DNAAF4(DYX1C1), DNAAF5(HEATR2), SPAG1, LRRC6, ZYMYND 10, DNAAF6(P1H1D3), CFAP300(C11orf70), TTC12, CCNO, MCIDAS, FOXJ1, AK7, CFAP43, CFAP44, CFAP69, FSIP2, CFAP251(WDR66) (Wallmeier J *et al.*, 2020; Zariwala MA *et al.*, 2024; Newman L *et al.*, 2023).

ESCORES CLÍNICOS

1. Escore de Características Clínicas da América do Norte(NA-CDCF) ou escore de Leigh (Davis SD *et al.*, 2015).

Para menores de 18 anos, que apresentam os seguintes registros:

- doença respiratória neonatal inexplicável com necessidade de oxigênio suplementar em recém-nascido de termo
- tosse úmida, de início precoce, durante todo o ano
- congestão nasal, de início precoce, durante todo o ano
- defeito de lateralidade

A sensibilidade e especificidade do escore de Leigh variam com a número de características: duas (0,80 de sensibilidade e 0,72 de especificidade) e três (0,50 de sensibilidade e 0,96 de especificidade)

2. Escore de PICADAR (Behan L *et al.*, 2016).

Para crianças e adultos. Deve ser avaliado apenas se o paciente possui tosse úmida diária que começou na primeira infância (não está desenhado para pacientes sem tosse úmida):

- O paciente nasceu prematuro ou a termo?

Termo: 2 pontos

- O paciente apresentou doença respiratória baixa no período neonatal (taquipneia, tosse, pneumonia)?

Sim: 2 pontos

- O paciente foi admitido na UTI neonatal?

Sim: 2 pontos

- O paciente tem uma anormalidade de *situs*? (*situs inversus* e heterotaxia)

Sim: 4 pontos

- O paciente tem defeito cardíaco congênito?

Sim: 2 pontos

- O paciente tem rinite perene e persistente?

Sim: 1 ponto

- O paciente relata sintomas de doença crônica no ouvido ou na audição (otite, otite média serosa, perda de audição, perfuração do tímpano)?

Sim: 1 ponto

Escores maiores ou iguais a cinco autorizam a investigação de discinesia ciliar primária (sensibilidade de 0,90 e especificidade de 0,75)

3. Escore de PICADAR modificado para adultos com bronquiectasias (Rademacher J et al., 2017):

- anormalidades de situs: 4 pontos

- qualquer desconforto respiratório neonatal: 2 pontos

- defeito cardíaco congênito: 2 pontos

- rinosinusite crônica: 1 ponto

- sintomas crônicos dos ouvidos e audição: 1 ponto

Um total de dois ou mais pontos apresenta sensibilidade de 1,0 e especificidade de 0,89

4. Outros escores: O índice de escore clínico (CI escore), com sete itens), e o Novo Índice de Escore Clínico, com 13 itens (CInew13) foram desenvolvidos por outros serviços europeus e usados localmente (Elbanna AG et al., 2024).

TESTES DIAGNÓSTICOS

Múltiplos testes são requeridos na avaliação e exclusão de DCP desde que um único teste não possui sensibilidade e especificidade para ser o único teste padrão. Nem todos os testes são requeridos em todas as circunstâncias (Shoemark A et al., 2025).

- Teste do óxido nítrico nasal exalado (nNO)

A redução do óxido nítrico nasal é característica da maioria dos pacientes com DCP. Existem várias teorias para explicar sua redução: o aumento da sua metabolização, a redução da sua biossíntese, o seu sequestro por seios nasais obstruídos, a redução da sua produção e a capacidade limitada pela agenesia dos seios da face (Walkert WT et al., 2012). Os aparelhos baseados em quimioluminescência são os mais confiáveis, com corte de 77nl/min para crianças maiores ou com cinco anos (Leigh MW et al., 2013) (sensibilidade de 98% e especificidade de 99,9%) (Kouis P et al., 2015). Existem aparelhos portáteis aceitos com alguma reserva (Harris A et al., 2014; Collins SA et al., 2014). Algumas mutações podem apresentar valores normais (Lucas J et al., 2014).

O nNO por fechamento do palato pode ser usado em adição ao teste de microscopia eletrônica e/ou genética para o diagnóstico de DCP. Um teste normal de nNO não exclui DCP e esse teste não deve ser usado como único teste diagnóstico. Para crianças entre 2-5 anos, incapazes de atingir o fechamento do palato, pode ser usada a mensuração do volume corrente, mas com menor acurácia.

Existe a descrição de genes que cursam com valores de NO nasal acima do ponto de corte de 77nl/min, como as seguintes mutações: RSPH1, FOXJ1,

CCNO, GAS8, CCDC103, CFAP221, STK36, RPGR, DNAH9, GAS2L2, NEK10, SPEF2, HYDIN, TTC12, RSPH4A, e LRRC56. Logo, se os sinais clínicos forem sugestivos, outros testes devem ser realizados (Shoemark A *et al.*, 2025; Wallmeier Jet *al.*, 2020; Zariwala MA *et al.*, 2024).

- Movimento ciliar com vídeos de alta velocidade

São capazes de reproduzir o movimento ciliar nasal reduzido em comparação com grupos controles. São verificadas a frequência de batimento e o formato produzido pela onda ciliar. Pequenas alterações de movimento necessitam de grandes taxas de captura, o que requer câmeras de aquisição específicas. Possui a crítica de que os cílios podem ser também pelas infecções e ou inflamação. Quando submetidos à cultura de cílios, células danificadas por infecções, poluentes ou inflamação, crescem normalmente, enquanto os pacientes com DCP mantêm a alteração do seu movimento (Lucas *et al.*, 2017). O uso do movimento ciliar deve ser limitado à centros com expertise em realizar tais testes (Shoemark A *et al.*, 2025).

-Imunofluorescência dos cílios

Utiliza anticorpos marcados com fluoresceína contra proteínas ciliares. Os anticorpos marcados identificam estruturas ciliares e chamam atenção para sua ausência, o que caracteriza doença. Existem contudo, pequeno número de anticorpos disponíveis, e a técnica necessita qualificação específica presente em poucos centros diagnósticos (Shoemark A *et al.*, 2025; Lucas *et al.*, 2017).

- Padrão ouro diagnóstico

1. Genética

Um teste genético positivo é definido como o encontro em um conhecido gene de DCP o padrão de herança (mutação autossômica recessiva em dois alelos, heterozigose quando ligada ao X, e mutação em um alelo quando é autossômica dominante). Em pacientes com suspeita de DCP o encontro de uma “Variável de significado incerto—VUS” em um ou ambos os alelos, ou patogênica ou provavelmente patogênica em gene com evidência moderada, o diagnóstico de DCP altamente provável pode ser feito com um teste adjunto positivo, como: microscopia eletrônica dos cílios com defeito classe 2 ou vídeos de movimento ciliar em alta

velocidade alterados após cultura, ou imunofluorescência positiva que é concordante com o genótipo e fenótipo associação (Shoemark A *et al.*, 2025; Zariwala *et al.* 2024).

Atualmente, há mais de 55 genes relacionado com DCP, a maioria com padrão recessivo, com poucos casos dominantes e ligados ao X descritos. Em testes genéticos abrangentes, variações nos dois alelos em gene conhecido de DCP são identificadas em mais de 70% dos pacientes (Shoemark A *et al.*, 2025).

2. Ultraestrutura alterada na Microscopia Eletrônica de Transmissão

A verificação dos defeitos ciliares deve obedecer ao Consenso Internacional de verificação dos defeitos ciliares, que determina que apenas os defeitos de Classe 1, descritos como: defeitos dos braços de dineína (ausência dos braços externo e internos, ausência de braços externos) e o das espículas radiadas com ausência dos braços de dineína podem ser considerados absolutos e sem requerer outros testes confirmatórios. Essa avaliação deve ser quantitativa e qualitativa, como descrito a seguir

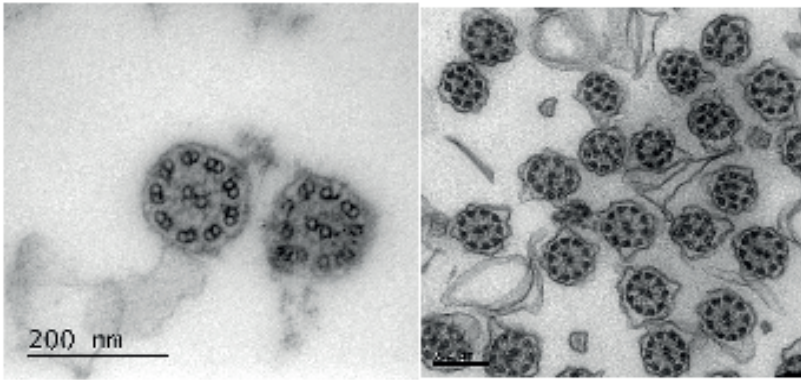
3. Defeitos de Classe 1 na microscopia eletrônica de transmissão

Definição de defeito nos braços externos: deve-se constatar ausência total ou $\geq$ a cinco microtúbulos de braços externos em mais que 50 % dos cortes.

Definição de defeito nos braços externos e interno: deve-se constatar ausência total ou $\geq$ a cinco microtúbulos de braços externos em mais que 50 % dos cortes e ausência do total ou maior parte de braços internos em ≥ 7 microtúbulos em mais que 50% dos cortes.

Definição de defeito nas espículas radiadas e braços internos de dineína: desarranjo dos microtúbulos em mais que 25 % dos cortes e ausência dos braços de dineína em ≥ 7 microtúbulos em mais que 50 % dos cortes (Figura 2).

Figura 2.



Legenda: À esquerda, corte transversal de cílios com ausência de braços externos de dineína. Desarranjo com ausência de braços internos podem ser visualizados em cílios da imagem da direita.

Fonte: departamento de Patologia, FMUSP,2025

Defeitos de classe 2 na microscopia eletrônica de transmissão:

necessitam de mais testes que suportem o diagnóstico de DCP:

- Defeitos do par central
- Deslocamento dos corpos basais com pouco ou sem cílios
- Desorganização dos microtúbulos com braços de dineína presentes
- Ausência de braços externos em 25-50% dos cortes
- Ausência de braços externos e internos em 25-50% dos cortes.

Em pacientes com defeitos de classe 2, o diagnóstico de DCP altamente provável pode ser feito se há um teste adjunto positivo, como: genética, imuno-fluorescência ou movimento ciliar alterado, que é concordante com a história clínica e conhecida associação genótipo-fenótipo.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Existem dois consensos para o diagnóstico:

- Europeu (ERS)(Lucas J *et al.*,2017): onde os pacientes devem ser ava-

liados em visitas aos centros com três verificações do teste do óxido nítrico nasal exalado e do movimento ciliar. Em caso de alterações persistentes, deve ser realizada a microscopia eletrônica dos cílios, e se possível, a investigação genética:

- Consenso da América do Norte (ATS) (Shapiro AJ *et al.*, 2017):

- Pacientes maiores que cinco anos devem fazer o teste do óxido nítrico nasal exalado. Se reduzido, realizar a genética

- Pacientes menores que cinco anos com clínica sugestiva, devem realizar testes genéticos. Mutações positivas em heterozigose, devem realizar a avaliação da ultraestrutura ciliar para confirmar o diagnóstico.

DGP altamente provável, segundo ATS e ERS se: (Shoemark A *et al.* 2025)

- Ocorrer a presença de uma variante genética de significado incerto, com moderada evidência clínica, mas que apresenta outra alteração: ou na microscopia eletrônica, ou no movimento ou na imunofluorescência e a associação concordante com o genótipo- fenótipo.

- Ocorrer a presença de defeito de classe 2 na microscopia eletrônica com um teste positivo (NO nasal, movimento ou imunofluorescência) e o resultado concordante com a associação genótipo-fenótipo.

FUNÇÃO PULMONAR

Em revisão de 486 pacientes de 6-24 anos, valores de função pulmonar como VEF1, CVF, VEF1/CVF declinam com o tempo, mas não ao mesmo tempo para todos os pacientes. Um baixo índice de massa corpórea está relacionado com um maior declínio da função pulmonar (Halbeisen FS *et al.*, 2022).

TRATAMENTO

Todos os pacientes deveriam ser encaminhados a um centro especializado multidisciplinar, com consultas a cada 3 meses para crianças e adultos quando clinicamente indicados .

A Informação aos pacientes sobre a doença se faz necessária para uma vida mais saudável, o que inclui evitar poluentes e tabaco (Chethana R *et al.*, 2020), vacinação pneumocócica protetora e influenza anual.

Amostras respiratórias devem ser coletadas em cada consulta e tomografias de tórax quando indicadas.

Pacientes que não possuem o conhecimento de que seu gene causa desordem de lateralidade, devem fazer ultrassom de abdômen e ecocardiograma (Robson EA *et al.*, 2026).

- Fisioterapia respiratória diária em sessões de 20 minutos, duas vezes ao dia. Exercícios regulares para a mobilização das secreções (Lucas J *et al.*, 2017). Outras medidas para melhorar a depuração ciliar incluem: aparelhos com pressão positiva, jaquetas com oscilações de alta frequência (*vest therapy*), manuais de fisioterapia do tórax, drenagem postural e drenagem autogênica (Damseh N *et al.*, 2017);
- Agentes hipersomolares: Salina hipertônica facilita o clearance por hidratar o muco e estimular a tosse. Pode ser usada salina hipertônica a 7% ou a 0,9 % por três meses. Os resultados sugerem discreta melhora com a hipertônica;
- Broncodilatadores devem ser prescritos apenas nos casos com sibilância e asma concomitantes;
- Tratamento de infecções:

Mudanças na cor do escarro requerem ao menos duas semanas de antibióticos. Culturas de escarro devem ser realizadas de rotina em cada consulta (mínimo duas por ano). Patógenos respiratórios devem ser erradicados. A *Pseudomonas aeruginosa* parece ter o mesmo comportamento da fibrose cística, com piora da função pulmonar, devendo sempre ser erradicada.

- Azitromicina

A Azitromicina modula a produção de citocinas pelas células do epitélio respiratório e poderia ajudar a a inflamação na DCP (Varenyiona Z *et al.*, 2023) pode ser prescrita 3 X na semana por seis meses para pacientes com exacerbações frequentes, o que previne dano pulmonar (Kobbernagel HE *et al.*, 2020).

Antibióticos orais são frequentemente usados para tratar patógenos do trato respiratório desses pacientes o que inclui *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella Catarrhalis* e *Streptococcus pneumoniae* (Gardner RA *et al.*, 2024).

- Dornase alfa: Há registros pontuais de melhora para alguns pacientes, mas sem estudos com grande número de pacientes
- Monitorização de perdas auditivas e controle das rinossinusites requerem o acompanhamento de otorrinos (Loges NT *et al.*, 2024)
- Outras especialidades:
 - Nutricionistas e psicólogos para pacientes desnutridos e que precisem de maior aceitação da doença. Encaminhamento para clínicas de fertilidade para pacientes adultos.
 - O Resumo anexo descreve as etapas diagnósticas.

PROGNÓSTICO

Determinada pela adesão ao tratamento e enorme variabilidade genética. O país já possui registros de pacientes transplantados por esse diagnóstico. Pacientes diagnosticados na vida adulta apresentam significativo comprometimento da função pulmonar.

Evidências sugerem que uma restauração de 30 a 62% de células ciliares podem gerar normal ou reduzido clearance mucociliar (Loges NT *et al.*, 2024). Estudos de restauração de genes estão em andamento (Loges NT *et al.*, 2024; Behan L *et al.*, 2017).

REFERÊNCIAS

BARBATO, A. *et al.* Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *European Respiratory Journal*, v. 34, n. 6, p. 1264–1276, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00176608>.

BARBER, A. T. *et al.* Laterality defects in primary ciliary dyskinesia: relationship to ultrastructural defect or genotype. *Annals of the American Thoracic Society*, v. 20, n. 3, p. 397, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202206-487OC>.

BEHAN, L.; DIMITROV, B. D.; KUEHNI, C. E.; HOGG, C.; CARROLL, M.; EVANS, H. J. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *European Respiratory Journal*, v. 47, n. 4, p. 1103–1112, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01551-2015>.

BEHAN, L.; RUBBO, B.; LUCAS, J. S.; DUNN GALVIN, A. The patient's experience of primary ciliary dyskinesia: a systematic review. *Quality of Life Research*, v. 26, n. 9, p. 2265–2285, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1564-y>.

- BEST, S. *et al.* Risk factors for situs defects and congenital heart disease in primary ciliary dyskinesia. *Thorax*, v. 74, n. 2, p. 203–205, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212104>.
- CHEthANA, R. *et al.* Effect of smoking on nasal mucociliary clearance. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, v. 74, n. 2, p. 956–959, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02026-1>.
- COLLINS, S. A.; GOVE, K.; WALKER, W.; LUCAS, J. S. A. Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, v. 44, n. 6, p. 1589–1599, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00088614>.
- DAMSEH, N.; QUERCIA, N.; RUMMAN, N.; DELL, S.; KIM, R. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Applied Clinical Genetics*, v. 10, p. 67–74, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2147/TACG.S127129>.
- DAVIS, S. D. *et al.* Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 191, n. 3, p. 316–324, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1672OC>.
- DEHLINK, E.; HOGG, C.; CARR, S. B.; BUSH, A. Clinical phenotype and current diagnostic criteria for primary ciliary dyskinesia. *Expert Review of Respiratory Medicine*, v. 10, n. 11, p. 1163–1175, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1242414>.
- ELBANNA, A. G. *et al.* Evaluation of screening tools for primary ciliary dyskinesia in Egypt: single center study. *Middle East Respiratory Medicine*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.5826/mrm.2024.966>.
- FITZGERALD, D. A.; SHAPIRO, A. J. When to suspect primary ciliary dyskinesia in children. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 18, p. 3–7, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.11.006>.
- GARDNER, R. A. *et al.* Therapies used by children with primary ciliary dyskinesia: a natural history study. *Pediatric Pulmonology*, v. 60, n. 1, e27412, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.27412>.
- HALBEISEN, F. S. *et al.* Lung function from school age to adulthood in primary ciliary dyskinesia. *European Respiratory Journal*, v. 60, n. 4, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01918-2021>.
- HANNAH, W. B. *et al.* The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 10, n. 5, p. 459, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00453-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00453-7).
- HARRIS, A. *et al.* Validation of portable nitric oxide analyzer for screening in primary ciliary dyskinesia. *BMC Pulmonary Medicine*, v. 14, n. 18, p. 1–8, 2014.
- HORANI, A.; BRODY, S. L.; FERKOL, T. W. Picking up speed: advances in the genetics of primary ciliary dyskinesia. *Pediatric Research*, v. 75, p. 158–164, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2013.200>.
- HORANI, A.; FERKOL, T. W. Primary ciliary dyskinesia and associated sensory ciliopathies. *Expert Review of Respiratory Medicine*, v. 10, n. 5, p. 569–576, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1165612>.
- HORANI, A.; FERKOL, T. W.; DUTCHER, S. K.; BRODY, S. L. Genetics and biology of primary ciliary dyskinesia. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 18, p. 18–24, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.09.001>.
- KENNEDY, M. P. *et al.* Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation*, v. 115, n. 22, p. 2814–2821, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649038>.

KOBBERNAGEL, H. E. *et al.* Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 8, n. 5, p. 493–505, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30058-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30058-8).

KNOWLES, M. R.; DANIELS, L. A.; DAVIS, S. D.; ZARIWALA, M. A.; LEIGH, M. W. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 188, n. 8, p. 913–922, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0059CI>.

KNOWLES, M. R.; ZARIWALA, M.; LEIGH, M. Primary ciliary dyskinesia. *Clinics in Chest Medicine*, v. 37, n. 3, p. 449–461, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.008>.

KOUI, P.; PAPATHEODOROU, S. I.; YIALLOUROU, P. K. Diagnostic accuracy of nasal nitric oxide for establishing diagnosis of primary ciliary dyskinesia: a meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, v. 15, n. 153, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0147-3>.

LEIGH, M. W. *et al.* Clinical features and associated likelihood of primary ciliary dyskinesia in children and adolescents. *Annals of the American Thoracic Society*, v. 13, n. 8, p. 1305–1313, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201511-748OC>.

LEIGH, M. W. *et al.* Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Annals of the American Thoracic Society*, v. 10, n. 6, p. 574–581, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201305-110OC>.

LOBO, J.; ZARIWALA, M. A.; NOONE, P. G. Primary ciliary dyskinesia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 36, n. 2, p. 169–179, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546748>.

LOGES, N. T. *et al.* A range of 30–62% of functioning multiciliated airway cells is sufficient to maintain ciliary airway clearance. *European Respiratory Journal*, v. 64, n. 4, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01441-2023>.

LUCAS, J. S.; LEIGH, M. W. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *European Respiratory Journal*, v. 44, n. 6, p. 1418–1422, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00175614>.

LUCAS, J. S. *et al.* European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *European Respiratory Journal*, v. 49, n. 1, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01090-2016>.

MIRRA, V.; WERNER, C.; SANTAMARIA, F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Frontiers in Pediatrics*, v. 5, p. 135, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00135>.

NEWMAN, L. *et al.* The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. *Human Reproduction Update*, v. 29, n. 3, p. 347, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad003>.

RADEMACHER, J. *et al.* Nasal nitric oxide measurement and a modified PICADAR score for the screening of primary ciliary dyskinesia in adults with bronchiectasis. *Pneumologie*, v. 71, n. 8, p. 543–548, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-111909>.

ROBSON, E. A. *et al.* Primary ciliary dyskinesia: a national expert consensus statement on standards of care. *ERJ Open Research*, v. 12, n. 1, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00466-2025>.

SHAPIRO, A. J. *et al.* Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state-of-the-art review. *Pediatric Pulmonology*, v. 51, n. 2, p. 115–132, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23304>.

SHAPIRO, A. J. *et al.* Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 197, n. 12, p. e24–e39, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1164/RCCM.201805-0819ST>.

SHAPIRO, A. J. *et al.* Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest*, v. 146, n. 5, p. 1176–1186, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.13-1704>.

SHOEMARK, A. *et al.* International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM criteria). *European Respiratory Journal*, v. 55, n. 4, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00725-2019>.

SHOEMARK, A. *et al.* European Respiratory Society and American Thoracic Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *European Respiratory Journal*, v. 66, n. 6, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00745-2025>.

VARENYIOVA, Z. *et al.* Azithromycin promotes proliferation and inhibits inflammation in nasal epithelial cells in primary ciliary dyskinesia. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 14453, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41577-5>.

WALKER, W. T. *et al.* Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *European Respiratory Journal*, v. 40, n. 4, p. 1024–1032, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00176111>.

WALLMEIER, J. *et al.* Motile ciliopathies. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 6, n. 1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0209-6>.

ZARIWALA, M. A. *et al.* Primary ciliary dyskinesia: a clinical review. *Cells*, v. 13, n. 11, p. 974, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells13110974>.

SOBRE O ORGANIZADOR

Fabio Ferreira de Carvalho Junior

Médico pediatra e imunologista, especialista em Economia da Saúde e Avaliações de Tecnologia (UNICAMP), tem MBA internacional em Gestão de Empresas (FGV) e é Professor-Convidado da FGV Educação-Executiva com coordenação de duas disciplinas (Assuntos Médicos e Gestão Baseada em Evidências). É Global Fellow in Medicines Development pelo King's College de Londres. Atua há mais de 20 anos na Indústria Farmacêutica, nas Áreas Médica e Geração de Evidências, atuando no lançamento e desenvolvimento de drogas inovadoras. Atualmente é Diretor Médico da Região Cone Sul (Argentina e Chile) na Takeda. Além de Green Belt Six-Sigma tem formação em Strategic Thinking na FDC.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6639136361887627>

ÍNDICE REMISSIVO

A

Agrupamento: 22, 25, 26, 27, 32, 35, 36

Autoimunidade: 11, 17, 19

B

Biomarcadores: 22, 23, 24, 35, 36

C

Cilia: 43

D

Diagnosis: 43, 58, 59

E

Endótipos: 22, 23, 24, 30, 31, 32, 35, 36, 37

I

Imunomodulação: 11

Imunoterapia: 18, 22

K

Kartagener Syndrome: 43

T

Terapias: 8, 9, 11, 12, 15, 16, 18, 22, 23, 24, 30, 33, 37

Tolerância Imunológica: 9, 10, 11, 15, 16, 17, 19



científica digital



VENDA PROIBIDA - ACESSO LIVRE - OPEN ACCESS



www.cientificadigital.org | contato@cientificadigital.org