



# Asma

## MUCO

### Introdução

O excesso de muco nas vias aéreas é uma importante causa de morbidade e mortalidade na asma, onde se observa um aumento no número de células caliciformes produtoras de muco no epitélio das vias aéreas,<sup>1</sup> e na expressão da principal glicoproteína mucina MUC5AC.<sup>2</sup> Durante muito tempo os tampões de muco foram associados à asma fatal como única forma afetada pelo muco, onde há relatos de aumento de até 30 vezes no número de células caliciformes.<sup>1</sup> Entretanto, o aumento do número de células caliciformes também é facilmente observado em pacientes com asma leve e moderada.<sup>2</sup> A obstrução das vias aéreas por muco é um fator de importância e historicamente subestimado, apesar de sua contribuição para a gravidade da doença pelas consequências funcionais que os tampões produzem, limitando o fluxo aéreo. Estudos utilizando tomografia computadorizada e histopatologia mostraram que esses tampões de muco podem ocluir parcial ou completamente as vias aéreas segmentares e subsegmentares. Após a utilização destes exames se pode constatar que os tampões de muco podem ser detectados em mais de 50% dos casos de asma severa, persistindo por longo tempo em grande número de pacientes caso não recebam tratamento adequado.

Em 1922 Huber et al. documentaram a obstrução das vias aéreas por muco em paciente com asma fatal,<sup>3</sup> e Dunhill posteriormente forneceu relato de outros 20 casos de pacientes que faleceram em insuficiência respiratória por asma aguda.<sup>4</sup> Isso ocorre devido à maior expressão da mucina MUC5AC que é capaz de contribuir efetivamente para a tenacidade patogênica do muco.<sup>5</sup>

### Muco das Vias Aéreas

O muco reveste as vias aéreas condutoras até os bronquíolos terminais, compondo o que se convencionou chamar de manta mucociliar, que impulsiona o muco para cima até a traqueia, contra a gravidade, pelo epitélio ciliado. O muco das vias aéreas é um hidrogel constituído predominantemente por água (cerca de 90–95%), além de glicoproteínas, proteínas, lipídios, eletrólitos e diversas moléculas biologicamente ativas. Seus principais componentes estruturais são as mucinas polimerizantes MUC5AC e MUC5B, responsáveis pelas propriedades viscoelásticas do muco. Sua composição pode ser significativamente modificada em condições inflamatórias devido ao aumento da produção local de proteínas antimicrobianas e imunoglobulinas, como lisozima, lactoferrina, IgA e IgE, bem como pelo extravasamento de proteínas plasmáticas, incluindo  $\alpha_1$ -antitripsina,  $\alpha_2$ -macroglobulina, transferrina, IgG e IgM. Esse enriquecimento proteico ocorre em diversas doenças inflamatórias, particularmente na asma, contribuindo para alterações das propriedades biofísicas do muco e para a formação de tampões mucosos. Essa camada de muco serve fisiologicamente a distintas funções como proteção do epitélio subjacente ao aprisionar partículas inaladas potencialmente nocivas, patógenos, hidratação (manter as vias aéreas úmidas), transporte mucociliar, defesa imunológica e regulação ambiente.<sup>6</sup>

O muco se apresenta como uma camada pálida, fina e translúcida ou como um cordão corado com intensidade variável e com elementos celulares entrelaçados. O muco espesso aparece como manchas escuras.<sup>7</sup> Em pessoas saudáveis, uma camada de muco bem hidratada é transportada rapidamente das vias aéreas distais em direção à laringe a uma velocidade de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  por segundo.<sup>8</sup>

Apesar de indispensável para a manutenção da homeostase do epitélio respiratório na prevenção

de infecções, o muco se secretado em excesso pode ser prejudicial ou se inadequadamente eliminado, pode favorecer várias condições patológicas. Embora o papel central da obstrução das vias aéreas por muco na fisiopatologia da asma tenha sido reconhecido há longa data, só recentemente despontou como alvo terapêutico devido à sua participação significativa para os aspectos fisiopatológicos da doença, como a obstrução do fluxo aéreo, inflamação persistente e remodelação das vias aéreas.

## Mucinas

As duas mucinas primárias encontradas no pulmão humano são MUC5B (mucina basal) e MUC5AC (mucina inflamatória) e determinam as complexas propriedades viscoelásticas do muco.<sup>9,10</sup> A MUC5B é em termos de concentração, a mucina dominante – 10:1 em relação a MUC5AC – nas vias aéreas inferiores normais.<sup>11</sup> A sua secreção resulta de um processo complexo que inclui glicosilação, polimerização e acondicionamento em grânulos secretores desidratados, que se expandem após a hidratação na luz da via aérea.<sup>12,13</sup>

Apresentam padrões de expressão distintos, sendo a MUC5B secretada em altos níveis em glândulas submucosas e células secretoras nas vias aéreas distais, enquanto a MUC5AC é secretada por células caliciformes.<sup>14</sup> Integram o sistema de defesa primário das vias aéreas ao formar e manter a camada de muco que protege o epitélio respiratório.<sup>15</sup>

Em humanos saudáveis, a proporção entre glândulas submucosas e células caliciformes nas vias aéreas é de aproximadamente 40:1.<sup>16</sup> Isso indica que nessas condições as glândulas submucosas não desempenham papel relevante na hipersecreção de muco. Já na asma ocorre uma redução no número de células ciliadas, enquanto as células caliciformes sofrem hiperplasia e metaplasia — ou seja, aumentam em quantidade e alteram sua localização habitual. Como resultado, essas células passam a predominar nas vias aéreas mais distais, sendo a secreção mucosa aí secretada muito mais difícil de ser removido, por suas características.<sup>14</sup>

Na asma esse equilíbrio é drasticamente alterado:

- MUC5AC (a mucina inflamatória) – em vias aéreas saudáveis a MUC5AC é predominantemente expresso pelas células da mucosa superficial, e sua expressão pode aumentar mais de 50 vezes durante a inflamação. É fortemente induzida por citocinas Th2 (como IL-13 e IL -4). Sua expressão aumenta exponencialmente nas células caliciformes do epitélio.
- MUC5B (a mucina basal) – embora sua produção também possa aumentar ou se manter elevada, a *proporção relativa se altera*. Estudos revelam que uma das características da asma é a inversão da proporção MUC5B:MUC5AC, com MUC5AC predominando no escarro asmático. O que dita a gravidade da asma é a relação MUC5AC:MUC5B elevada.<sup>17,18</sup>

As propriedades reológicas, no contexto do muco, têm sérias implicações na asma, principalmente na viscosidade, elasticidade e aderência. De fato, o muco produzido na asma é quantitativa e qualitativamente anormal, com grandes alterações na composição celular e molecular na asma moderada e grave.

A viscosidade é uma propriedade dos líquidos que indica sua resistência ao escoamento, geralmente relacionada à quantidade de moléculas da substância – quanto mais moléculas maior será sua viscosidade. Já a elasticidade refere-se à capacidade de resistir a forças de cisalhamento. Essa resistência acontece porque as moléculas se ligam entre si formando uma rede. No muco, as mucinas poliméricas presentes – moléculas grandes e alongadas – são as principais responsáveis por definir tanto a viscosidade quanto a elasticidade.<sup>10</sup>

A alteração na proporção entre MUC5AC e MUC5B modifica radicalmente as propriedades biofísicas do muco, transformando-o de um gel elástico fluido para um gel viscoelástico altamente aderente: O aumento seletivo de MUC5AC altera o empacotamento das malhas de gel tornando-o excessivamente viscoso e elástico.<sup>19,20</sup> O excesso de MUC5AC altera as propriedades biofísicas do gel de muco. O muco rico em MUC5AC torna-se altamente viscoso, heterogêneo e tende a ficar "ancorado" (*tethered*) às células epiteliais superficiais, o que impede que os cílios o movam. Isso culmina na formação de 'rolhas' de muco (*mucus plugs*) que obstruem os brônquios.<sup>5,21</sup>

O principal controle da produção de mucina é feito pela IL-13 que induz a metaplasia mucinosa e pelo receptor de fator de crescimento endotelial (EGFR), que aumentam a transcrição e a secreção de mucina em resposta a estímulos externos e internos.

A sinalização do EGFR é essencial para a produção de muco tanto *in vitro* quanto *in vivo*.<sup>22-24</sup> Em indivíduos com asma, seus níveis encontram-se elevados, e esse aumento se correlaciona diretamente com a gravidade da doença.<sup>25</sup> Diversos estímulos – como fumaça do cigarro, mediadores liberados por células inflamatórias, infecções virais e outros fatores – além de diferentes ligantes, como EGF, TGF- $\alpha$  e anfirregulina, podem ativar essa via no epitélio das vias aéreas.

Uma vez ativada, a sinalização EGFR estimula a expressão de MUC5AC, principal mucina associada à hiperprodução de muco na asma. Por outro lado, a inibição da tirosina-quinase do EGFR bloqueia essa indução, reduzindo a expressão de MUC5AC.<sup>23</sup>

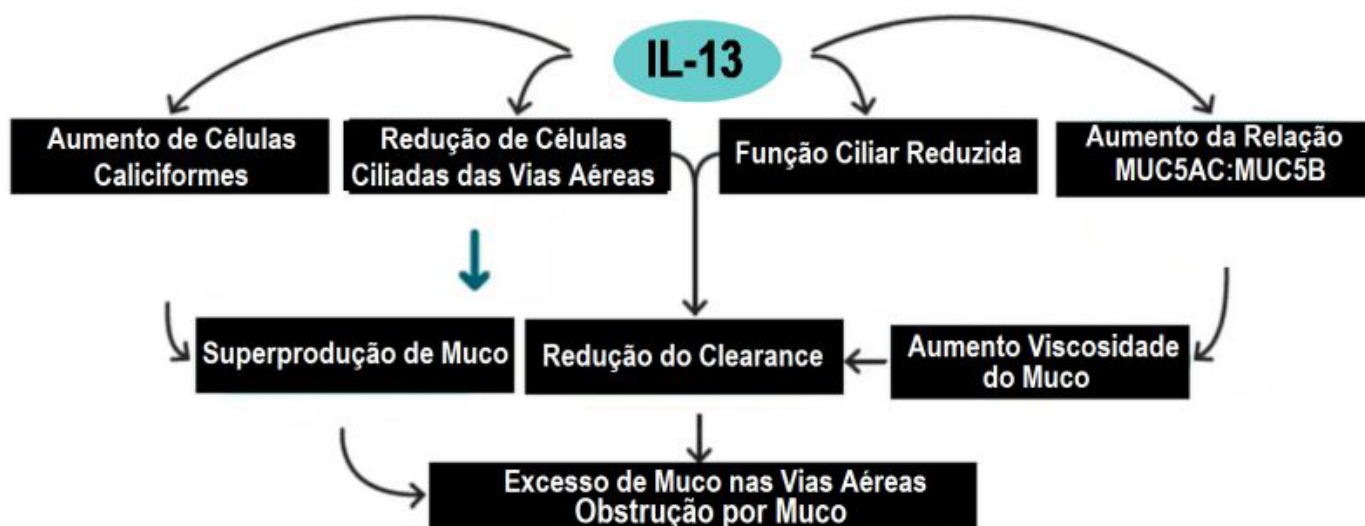
Os tampões mucosos na asma levam a maus desfechos. Nas exacerbações os tampões de muco obstruem as vias aéreas, causam obstrução variável do fluxo aéreo, aprisionamento de ar, hiperinsuflação, heterogeneidade ventilatória, aumento do espaço morto fisiológico, hipoxemia e atelectasias, dificultando o tratamento. Essas consequências funcionais explicam parte importante da limitação ao fluxo aéreo observada na asma grave.

Indivíduos com asma tipo T2 alta apresentam níveis elevados de MUC5AC em comparação com controles saudáveis ou indivíduos com asma T2 baixa. As citocinas T2, especialmente IL-4 e IL-13 induzem à superprodução de MUC5AC, movendo o equilíbrio da mucina para um estado patológico.<sup>26</sup> O efeito da IL-13 sobre o MUC5B é mais variável.

A IL-13 induz à transcrição das células Club (encontradas principalmente nos bronquíolos respiratórios e terminais) para células caliciformes por ação coordenada do fator de transcrição FoxA2 (forkhead box A2), do fator de transcrição tireoideano-1 (TTF-1), do fator de transcrição ETS contendo o domínio SAM (SPDEF) e do receptor A do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA-A R). A IL-13 induz metaplasia mucosa ao ativar STAT6  $\Rightarrow$  SPDEF e suprimir FOXA2/TTF-1, resultando em forte aumento de MUC5AC, queda de MUC5B e formação de muco espesso, denso, tenaz propenso a maior aderência ao epitélio, típico da asma T2.<sup>22,27</sup> A IL-13 pode causar a indução da expressão do gene da mucina por meio de uma via dependente do EGFR.<sup>28</sup> Uma diminuição substancial na expressão de MUC5B também é observada na asma T2 alta.<sup>29,30</sup>

Nas exacerbações os tampões de muco obstruem as vias aéreas, contribuindo para o aprisionamento de ar e atelectasias, dificultando o tratamento. Na asma fatal esses tampões bloqueiam as vias respiratórias e assim as trocas gasosas, causando asfixia e morte. Altos níveis de coloração de MUC5AC são vistos nos tampões de muco de casos fatais de asma.<sup>31</sup>

A IL-13 tem o potencial de interferir na depuração mucociliar através da ligação de géis de muco no epitélio via MUC5AC, afetando o transporte ciliar sem alterar a frequência de batimento ciliar.<sup>31</sup> A falha na depuração ocorre uma vez que os domínios MUC5AC recém-produzidos permanecem fisicamente ligados (ancorados) às células produtoras de muco no revestimento respiratório. Isto impossibilita que os cílios movam o gel para cima, sendo importante salientar que a queda acentuada no transporte de muco não decorre por anomalia na capacidade de batimento ciliar. Estes continuam a funcionar normalmente sob a camada de muco (**Figura 1**).<sup>31</sup>



**Figura 1**— A IL-13 induz a metaplasia mucosa, resultando em aumento de células caliciformes e secreção aumentada de mucina MUC5AC e redução relativa de MUC5B, tornando o muco mais viscoso, aderente e propenso a formar tampões mucosos, é um dos mecanismo pelos quais a inflamação T2 leva à obstrução das vias aéreas.

A tomografia computadorizada (TC) é o método mais preciso para detectar obstrução das vias aéreas por muco, identificando tampões como áreas hiperatenuantes nos brônquios, geralmente acompanhadas de aprisionamento de ar e espessamento da parede brônquica. Segundo Dunican et al.<sup>32</sup> um tampão de muco corresponde à oclusão completa de um brônquio com permeabilidade distal preservada. Os autores propuseram uma pontuação de carga de muco baseada no número de segmentos pulmonares obstruídos (0-20). Altos índices de muco —  $\geq 4$  subsegmentos brônquicos com 1 ou mais vias aéreas completamente obstruídas por muco — foram associadas a baixo VEF<sub>1</sub> e aprisionamento de ar em pacientes com asma crônica grave.<sup>32</sup> Estudos mostram que esses tampões são muito frequentes na asma grave (presentes em mais de 50% dos casos) e podem persistir por anos se não houver tratamento adequado.<sup>32-34</sup> Em outro estudo, Huang et al. através de TCs de tórax pareadas efetuadas com três anos de intervalo em 57 pacientes asmáticos, puderam determinar que ao longo do tempo os tampões de muco se localizavam principalmente nas gerações 6 a 9 das vias aéreas, sendo que cerca de 47% dos tampões se mantinham na mesma via por 3 anos.<sup>35</sup> Os tampões de muco identificam um fenótipo de asma persistente.<sup>36</sup>

## Tratamento

Os tratamentos tradicionais com agentes mucolíticos como a N-acetilcisteína (NAC), não são recomendados pelas diretrizes da GINA por falta de evidências no manejo da asma. Já as técnicas de desobstrução brônquica através do sistema de oscilação torácica de alta frequência (FP-HFCWO) auxiliam como tratamento complementar para mobilizar muco.<sup>37</sup>

A inalação de solução salina hipertônica (a 7%) aumenta significativamente a eliminação de muco (depuramento mucociliar) sugerindo que a hiperosmolaridade transitória pode ter alguma contribuição em alguns casos. No entanto, ao contrário do que ocorre na fibrose cística, não proporciona aumento sustentado nos pacientes com asma.<sup>38</sup> Há além disso o risco de aumentar a hiper-responsividade brônquica e broncospasmo na sua utilização.<sup>39</sup>

O avanço mais importante no tratamento atual é o uso dos medicamentos biológicos. Diferente dos tratamentos convencionais que apenas aliviam sintomas, esses medicamentos atuam em vias específicas da inflamação tipo 2, responsáveis pela excessiva produção de muco. Pois, quando observamos um tampão de muco em asma T2 grave, não estamos vendo apenas "mais muco". Estamos vendo o resultado de uma "remodelação epitelial complexa" induzida por IL-13. Os principais biológicos avaliados com evidência de eficácia são:

Mapolizumabe – um anticorpo monoclonal anti-IL-5 que demonstrou redução significativa e

duradoura dos tampões de muco. Um estudo de Campisi et al. evidenciou queda de 75% no escore de muco (de 4 para 1) após 12 meses de uso, aliviando a obstrução das vias aéreas, com redução das doses de corticoides sistêmicos e no número de exacerbações e hospitalizações, restabelecendo o controle da asma.

Tezepelumabe – um anticorpo anti-TSLP que atua no topo da cascata inflamatória. O estudo CASCADE demonstrou que o tezepelumabe *versus* placebo reduzia na asma moderada a grave, não controlada, de forma significativa os tampões de muco oclusivos, com melhora na função pulmonar.<sup>41</sup>

Dupilumabe – é um anticorpo monoclonal que bloqueia a subunidade alfa das IL-4 e IL-13. O estudo VESTIGE demonstrou redução significativa na inflamação e nos escores de tampão de muco em comparação com o placebo, -4,92 (p <0,001). É um medicamento que reduz a hiperplasia de células caliciformes e os tampões de muco mesmo sem agir diretamente sobre as glândulas mucosas. O alvo não é a mucina em si, mas o programa transcricional que está reprogramando o epitélio.<sup>42</sup>

Anterior << Alarminas

Informações Médicas  
Home

Design by Walter Serralheiro

Próximo >>Metaplasia\_Caliciforme

## Referências

- 01.Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, Ebina M, Takishima T. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest* 1992; 101:916-21.
- 02.Ordoñez CL, Khashayar R, Wong HH, Ferrando R, Wu R, Hyde DM, Hotchkiss JA, Zhang Y, Novikov A, Dolganov G, Fahy JV. Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:517-23.
- 03.Huber HC, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1922; 30:689 – 760.
- 04.Dunhill MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13:27–33.
- 05.Bonser LR, Erle DJ. Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B. *J Clin Med* 2017; 6:112.
- 06.Tavakoli S, Levine SJ, Shelhamer JH. Airway Mucus Secretion. In: Barnes PJ. et. al, eds. *Asthma*. Philadelphia: Lioincott-Raven, 1997:843-857.
- 07.Poletti, V. Poletti G. Chilosi M. – Cytology of the Lung. In: Paolo Palange and Gerhot Rohde. *Respiratory Medicine*. Sheffield: Latimer; 2019:7-19.
- 08.Boucher RC. Muco-Obstructive Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 380:1941-1953.
- 09.Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* 2006; 86:245-278.
- 10.Aegerter H, Lambrecht BN. The Pathology of Asthma: What Is Obstructing Our View? *Annu Rev Pathol* 2023; 18:387–409.
- 11.Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, Radicioni G, Cao R, Davis CW, Doerschuk CM, Alexis NE, Anderson WH, Henderson AG, Barr RG, Bleecker ER, Christenson SA, Cooper CB, Han MK, Hansel NN, Hastie AT, Hoffman EA, Kanner RE, Martinez F, Paine R 3rd, Woodruff PG, O'Neal WK, Boucher RC. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med* 2017; 377:911-922.
- 12.Forstner G. Signal transduction, packaging and secretion of mucins. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:585-605.

- 13.Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu Rev Physiol* 2008; 70:459-86.
- 14.Bonser LR, Zlock L, Finkbeiner W, Erle DJ. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma. *J Clin Invest* 2016 Jun 1;126(6):2367-71.
- 15.Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; 363:2233-2247.
- 16.Reid L. Pathology of chronic bronchitis. *Lancet* 1954; 266: 274- 278.
- 17.Lachowicz-Scroggins ME, Yuan S, Kerr SC, Dunican EM, Yu M, Carrington SD, Fahy JV. Abnormalities in MUC5AC and MUC5B Protein in Airway Mucus in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:1296-1299.
- 18.Poole A, Urbanek C, Eng C, Schageman J, Jacobson S, O'Connor BP, Galanter JM, Gignoux CR, Roth LA, Kumar R, Lutz S, Liu AH, Fingerlin TE, Setterquist RA, Burchard EG, Rodriguez-Santana J, Seibold MA. Dissecting childhood asthma with nasal transcriptomics distinguishes subphenotypes of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:670-8.e12.
- 19.Audie JP, Janin A, Porchet N, Copin MC, Gosselin B, Aubert JP. Expression of human mucin genes in respiratory, digestive, and reproductive tracts ascertained by in situ hybridization. *J Histochem Cytochem* 1993; 41:1479-85.
- 20.Reid CJ, Gould S, Harris A. Developmental expression of mucin genes in the human respiratory tract. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:592-98.
- 21.Bonser LR, Erle DJ. The airway epithelium in asthma. *Adv Immunol* 2019; 142:1-34.
- 22.Zhen G, Park SW, Nguyenvu LT, Rodriguez MW, Barbeau R, Paquet AC, Erle DJ. IL-13 and epidermal growth factor receptor have critical but distinct roles in epithelial cell mucin production. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36:244-53.
- 23.Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM, Agustí C, Lausier JA, Ueki IF, Grattan KM, Nadel JA. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96:3081-6.
- 24.Le Cras TD, Acciani TH, Mushaben EM, Kramer EL, Pastura PA, Hardie WD, Korfhagen TR, Sivaprasad U, Ericksen M, Gibson AM, Holtzman MJ, Whitsett JA, Hershey GK. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 300:L414-21.
- 25.Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA. Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:511-6.
- 26.Symmes BA, Stefanski AL, Magin CM, Evans CM. Role of mucins in lung homeostasis: regulated expression and biosynthesis in health and disease. *Biochem Soc Trans* 2018; 46:707-719.
- 27.Cumplido-Laso G, Benitez DA, Mulero-Navarro S, Carvajal-Gonzalez JM. Transcriptional Regulation of Airway Epithelial Cell Differentiation: Insights into the Notch Pathway and Beyond. *Int J Mol Sci* 2023; 24:14789.
- 28.Holgate, ST. – Airway Remodeling. In: Peter Barnes, Jeffrey M. Drazen, Stephen L. Rennard, Neil C Thomson. *Asthma and COPD*. Amsterdam: Academic Press:2009:88-97.
- 29.Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, Koth LL, Arron JR, Fahy JV. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:388-95.
- 30.Lachowicz-Scroggins ME, Finkbeiner WE, Gordon ED, Yuan S, Zlock L, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy JV, Boushey HA. Corticosteroid and long-acting  $\beta$ -agonist therapy reduces epithelial goblet cell metaplasia. *Clin Exp Allergy* 2017; 47:1534-1545.
- 31.Bonser LR , Zlock L, Finkbeiner W, Erle DJ. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma. *J. Clin. Investig* 2016; 126:2367-71.

32. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, Raymond WW, Lachowicz-Scroggins ME, Di Maio S, Hoffman EA, Castro M, Fain SB, Jarjour NN, Israel E, Levy BD, Erzurum SC, Wenzel SE, Meyers DA, Bleecker ER, Phillips BR, Mauger DT, Gordon ED, Woodruff PG, Peters MC, Fahy JV; National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Severe Asthma Research Program (SARP). Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest* 2018; 128:997-1009.

33. Hearn AP, Mak MS, Budaj I, Qurashi N, Snell O, Dhariwal J, Nanzer AM, Jackson DJ. The prevalence of mucus plugging in severe eosinophilic asthma and its relationship to clinical efficacy of anti-IL-5R treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10:1102-1103.e1.

34. Venegas Garrido C, Svenningsen S, Nair P. Mucus plugging in severe asthma. In: Jackson DJ, McDonald VM, Pavord ID, eds. *Asthma* (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2025; pp. 48-66.

35. Huang BK, Elicker BM, Henry TS, Kallianos KG, Hahn LD, Tang M, Heng F, McCulloch CE, Bhakta NR, Majumdar S, Choi J, Denlinger LC, Fain SB, Hastie AT, Hoffman EA, Israel E, Jarjour NN, Levy BD, Mauger DT, Sumino K, Wenzel SE, Castro M, Woodruff PG, Fahy JV, Sarp FTNSARP. Persistent mucus plugs in proximal airways are consequential for airflow limitation in asthma. *JCI Insight* 2024; 9:e174124.

36. Tang M, Elicker BM, Henry T, Gierada DS, Schiebler ML, Huang BK, Peters MC, Castro M, Hoffman EA, Fain SB, Ash SY, Choi J, Hall C, Phillips BR, Mauger DT, Denlinger LC, Jarjour NN, Israel E, Phipatanakul W, Levy BD, Wenzel SE, Bleecker ER, Woodruff PG, Fahy JV, Dunican EM. Mucus Plugs Persist in Asthma, and Changes in Mucus Plugs Associate with Changes in Airflow over Time. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205:1036-1045.

37. Mari P, Coppola A, Lorenzo C, Francesco M. Focused Pulse High-frequency Chest Wall Oscillation (FP-HFCWO) for Mucus Management in COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) and Asthma: A Single-center Cohort Study. *Open Respir Med J* 2025; 19:e18743064391693.

38. Bennett WD, Burbank A, Almond M, Wu J, Ceppe A, Hernandez M, Boucher RC, Peden DB. Acute and durable effect of inhaled hypertonic saline on mucociliary clearance in adult asthma. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00062-2021.

39. Bussi eres S, Turcotte H, Boulet LP. Hyperosmolarity-induced increases in airway responsiveness and late asthmatic responses. *Eur Respir J* 1991; 4:290-5.

40. Campisi R, Nolasco S, Bonsignore M, Nardo A, Gianni C, Crimi N, Vancheri C, Crimi C. Mepolizumab effectiveness on mucus plug in severe eosinophilic asthma. *ERJ* 2025; 66(suppl 69): PA3603.

41. Nordenmark LH, Hellqvist  , Emson C, Diver S, Porsbjerg C, Griffiths JM, Newell JD, Peterson S, Pawlikowska B, Parnes JR, Megally A, Colice G, Brightling CE. Tezepelumab and Mucus Plugs in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *NEJM Evid* 2023; 2:EVIDoa2300135.

42. Calmes D, Sabbe M, Schleich F, Louis R. L'étude clinique du mois.  tude VESTIGE : effets du dupilumab sur le NO exhalé, les impactions muco ides et l'imagerie fonctionnelle respiratoire chez les patients avec de l'asthme de type 2 [VESTIGE Study : the effects of dupilumab on exhaled NO, mucus plugs and pulmonary function imaging in patients with type 2 asthma]. *Rev Med Liege* 2025; 80:750-754.

[Anterior << Alarminas](#)

Informa oes Médicas  
Home

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Metaplasia\\_Caliciforme](#)