

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**DECLÍNIO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA: UM ESTUDO DE LONGO
PRAZO PROSPECTIVO**

MARIANA DE FÁTIMA VIANA PIMENTA

Belo Horizonte

2012

MARIANA DE FÁTIMA VIANA PIMENTA

**DECLÍNIO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA: UM ESTUDO DE LONGO
PRAZO PROSPECTIVO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Prof^ª. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^ª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^ª. Benigna Maria de Oliveira

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente: Prof^ª. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof^ª. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Pena

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^ª. Ivani Novato Silva

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Prof^ª. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Michelle Ralil da Costa (Representante Discente)

A Deus, sem Ele nada é possível.

*Aos meus queridos pais, pela dedicação e
amor incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste projeto.

À querida Prof^ª. Laura Lasmar, por todo seu apoio e confiança no meu trabalho e seu exemplo em aliar a pesquisa científica e a prática clínica. Suas palavras de incentivo e seus ensinamentos muito contribuíram com a minha formação profissional e humana.

A todo o Grupo de Pneumologia Pediátrica da UFMG, por terem me acolhido com tanto carinho e pelos exemplos e ensinamentos de cada um de vocês.

À Dra. Maria Luiza Bernardes, por ter disponibilizado a realização das tomografias de tórax na Axial Medicina Diagnóstica e também por ter analisado cada uma delas, sem sua colaboração esta dissertação não seria possível.

Ao Prof. Enrico Colosimo, pela disponibilidade, atenção e auxílio com as análises estatísticas, etapa essencial para a elaboração desta dissertação.

Aos alunos da iniciação científica, Frederico e Cássio, que pelo auxílio na coleta de dados e pela grande ajuda e disposição, tornaram-se peças fundamentais para a realização deste trabalho.

À bibliotecária Maria do Rosário, pela sua competência e disponibilidade no auxílio à pesquisa bibliográfica.

Aos funcionários do ambulatório São Vicente, do Laboratório de Função Pulmonar, do SAME e do Laboratório Central do Hospital das Clínicas, pela disponibilidade em me auxiliar na coleta de dados.

A todos os amigos que me incentivaram e compreenderam minha ausência durante as etapas de realização desta dissertação.

À minha querida amiga Sílvia e às companheiras do mestrado, Cristiane, Andrea e Raquel, pela amizade e força ao longo dessa árdua caminhada que compartilhamos, o meu agradecimento por tudo.

Aos pacientes e seus familiares que contribuíram com esta pesquisa de forma tão carinhosa e generosa.

Aos meus irmãos, Felipe e Luis Eduardo, e a todos os meus familiares, pelo apoio, carinho e presença em todos os momentos.

Aos meus pais, exemplo de vida, pelo incentivo e apoio constante em todas as etapas de minha vida.

NOTA EXPLICATIVA

De acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a dissertação será apresentada sob a forma de dois artigos:

Artigo 1 (Revisão) – Artigo de revisão: Função pulmonar em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

Artigo 2 (Original) – Declínio da função pulmonar em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós- infecciosa: um estudo de longo prazo prospectivo.

*“A mente que se abre a uma nova ideia jamais
voltará ao seu tamanho original.”*

Albert Einstein

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	American Thoracic Society
BD	Broncodilatador
BO	Bronquiolite obliterante pós-infecciosa
BVA	Bronquiolite viral aguda
CI	Capacidade inspiratória
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CRT	Compressão torácica rápida
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
DVO	Distúrbio ventilatório obstrutivo
FEF _{25-75%}	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital
FEF _{x-y%}	Fluxo expiratório forçado médio
IMC	Índice de massa corporal
MEFP	Manobra expiratória forçada parcial
MEFVE	Manobra expiratória forçada a partir de volumes elevados
OI	Oscilometria de impulso
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNM	Pneumonia
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ /CVF	Razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada
VM	Ventilação mecânica
VR	Volume residual
VR/CPT	Razão entre o volume residual e a capacidade pulmonar total
VRE	Volume de reserva expiratório
VRI	Volume de reserva inspiratório

SUMÁRIO¹

1 ARTIGO DE REVISÃO – FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA.....	11
2 ARTIGO ORIGINAL – DECLÍNIO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS- INFECCIOSA: UM ESTUDO DE LONGO PRAZO PROSPECTIVO.....	26
ANEXO A.....	55
ANEXO B.....	60
ANEXO C.....	61
ANEXO D.....	62

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009, e foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

1 ARTIGO DE REVISÃO – FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA

Resumo

Introdução: A função pulmonar em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BO) é importante no diagnóstico e no acompanhamento dos pacientes.

Objetivos: Rever os principais testes para a avaliação dos parâmetros da função pulmonar e os estudos sobre função pulmonar em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

Fonte de dados: Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura dos últimos 30 anos nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Ibecs, Biblioteca Cochrane e HighWare.

Síntese dos dados: Entre lactentes não cooperativos, as técnicas mais utilizadas são as que utilizam a expiração forçada, como a deflação forçada e o método de compressão torácica rápida, por manobra expiratória forçada parcial ou a partir de volumes elevados. Independente do método utilizado, na BO os lactentes mostram um padrão obstrutivo já nas fases iniciais da doença. Em crianças acima de cinco anos de idade, a avaliação da função pulmonar é feita rotineiramente com a espirometria e a mensuração dos volumes pulmonares. A partir da análise dos dados de 335 pacientes, pôde-se observar a presença de distúrbio ventilatório obstrutivo entre 50% a 100% deles. A resposta significativa após administração de broncodilatador apresentou grande amplitude, entre 1% a 48% dos pacientes avaliados. Os estudos que avaliaram os volumes pulmonares demonstraram aumento da capacidade pulmonar total, da razão entre volume residual e capacidade pulmonar total e da resistência, com hiperinsuflação e aprisionamento aéreo.

Conclusões: A maioria dos estudos, utilizando as diversas técnicas para mensurar a função pulmonar, compreendendo desde lactentes a adultos, demonstraram o mesmo padrão de obstrução das vias aéreas e a variação da resposta após administração de broncodilatador não foi significativa na maior parte deles.

Palavras-chave: Bronquiolite Obliterante. Criança. Adolescente. Testes de Função Respiratória. Função pulmonar.

1 REVIEW ARTICLE – LUNG FUNCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH POST- INFECTIOUS BRONCHIOLITIS OBLITERANS.

Abstract

Introduction: Pulmonary function testing in children and adolescents with post- infectious bronchiolitis obliterans (BO) is important in the diagnosis and follow up of patients.

Objectives: Review the principal tests for the evaluation of pulmonary function parameters and studies on lung function in children and adolescents with post- infectious bronchiolitis obliterans.

Data source: A non-systematic review of the literature in the last 30 years was carried out using the databases Pubmed, Lilacs, Ibecs, Biblioteca Cochrane and HighWare.

Data synthesis: For uncooperative infants, the techniques most used are those which utilize forced expiratory, and forced deflation and the rapid thoracic compression method; by partial forced expiratory maneuvers, or using high volumes. Regardless of the method used, in dealing with BO, the infants already demonstrate airway obstruction in the initial phases of the disease. In children older than 5 years, the evaluation of lung function is routinely done with a spirometry and the measurement of lung volumes. Based on the data analysis of 335 patients, the presence of obstructive lung disease was noted among 50% to 100% of them. The significant response after bronchodilator administration showed a large amplitude, from 1% to 48% of evaluated patients. The studies that evaluated lung volumes demonstrated an increase in total lung capacity, the ratio between residual volume and in total lung capacity and resistance, with hyperinflation and air trapping.

Conclusions: The majority of studies, using diverse techniques to measure lung function, ranging from infants to adults, demonstrated the same pattern of airway obstruction and the variation of the response after bronchodilator administration was not significant for the most part.

Keywords: Bronchiolitis Obliterans. Child. Adolescent. Lung Function Tests Pulmonary Function

1.1 Introdução

A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BO) é uma síndrome clínica de obstrução crônica ao fluxo aéreo, associada à alteração inflamatória das pequenas vias aéreas, que se segue, na maioria das vezes, após um quadro de bronquiolite viral aguda ou pneumonia.¹⁻⁸

Dentre os agentes etiológicos conhecidos, o adenovírus é o agente infeccioso mais envolvido^{3,6,9-13}, sendo os sorotipos 3, 7, 11 e 21 descritos como os de maior virulência.^{12,14-19} Causas menos comuns de infecção são o vírus sincicial respiratório, parainfluenza 2 e 3, influenza A e B, vírus do sarampo, *mycoplasma pneumoniae* e estreptococos do tipo B.^{2,9,11,15,20,21}

Patologicamente, a BO é caracterizada por um padrão constritivo, exibindo graus variáveis de inflamação crônica e fibrose.⁸ Geralmente é uma lesão das pequenas vias aéreas com discreto envolvimento do parênquima pulmonar.¹

A prevalência real da BO não é conhecida. No entanto, vários estudos têm sugerido que existe uma predominância de casos no hemisfério Sul (Argentina, Brasil, Chile e Nova Zelândia) e uma menor frequência nos Estados Unidos e Europa.^{8,22-24} Recentemente, essa predominância têm sido reconhecida como sendo maior do que anteriormente se acreditava, devido ao advento da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), que é cada vez mais utilizada na investigação de lesões brônquicas e das vias aéreas.^{3,25}

As manifestações clínicas são inespecíficas, e tanto a gravidade como a extensão das lesões broncopulmonares podem variar amplamente, contribuindo para o subdiagnóstico.²⁶ Inicialmente, os pacientes apresentam sintomas e sinais inespecíficos, que não o diferenciam de uma bronquiolite viral aguda típica com obstrução crônica, hipoxemia, presença de sibilos e crepitações.^{27,28}

Em crianças maiores, deve-se suspeitar de BO na presença de tosse ou expectoração crônica, pneumonias de repetição, comprometimento do ganho de peso e altura, e, em casos mais graves, baqueteamento digital e sinais de hipertensão arterial pulmonar.^{2,29,30}

A TCAR trouxe um grande avanço para o diagnóstico da BO. Na maioria dos casos, pode-se efetuar o diagnóstico através de uma história clínica consistente, achados tomográficos característicos e testes de função pulmonar demonstrando obstrução fixa e acentuada com redução dos fluxos terminais, sem necessidade de biópsia pulmonar.^{2,6,7,9,13,31,32,33}

As provas de função pulmonar demonstraram um padrão de obstrução fixo e, em alguns estudos, mantiveram-se estáveis com a evolução da doença^{6,9,21,30,34,35}; em outros estudos, as provas mostraram o mesmo padrão obstrutivo, porém com redução ao longo do tempo.^{4,24}

O objetivo deste artigo é rever: 1) Os principais testes utilizados para avaliação da função pulmonar; 2) Os estudos sobre função pulmonar em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

1.2 Fontes dos dados e descritores de busca das publicações

Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura entre 1982 e 2012 nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Ibecs, Biblioteca Cochrane e HighWare. O descritor exato (“Bronquiolite obliterante pós-infecciosa”) não consta dos descritores em saúde, portanto utilizamos (“Bronquiolite Obliterante”), (“Criança” OR “Adolescente”), (“Testes de Função Respiratória” OR “função pulmonar” OR “testes de função pulmonar”) todos seguidos de seus respectivos sinônimos em inglês e espanhol. Estes descritores foram utilizados juntos e separados a fim de obter um número de artigos para a realização desta revisão. Devido à importância histórica, foram incluídos um artigo de 1953 e um de 1954.

Com esses descritores, foram examinados, inicialmente, o título e os resumos de cada artigo identificado em cada banco eletrônico. Os estudos considerados potencialmente relevantes foram submetidos a uma leitura integral do texto. Foram incluídos os artigos com resultados relevantes e bem analisados, dentre eles, artigos originais e de revisão que objetivaram descrever a função pulmonar de crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

1.3 Provas de função pulmonar

Embora o desenvolvimento dos testes para a mensuração da função pulmonar tenha-se iniciado há mais de um século, relativamente pouco progresso foi feito até 1960. Somente nas duas últimas décadas estes testes tomaram impulso em Pediatria.^{36,37,38}

As publicações mais recentes têm recomendado cuidados na seleção dos equipamentos a serem utilizados, critérios para a escolha de valores de referência e normatização da execução e da interpretação dos testes funcionais. Estas publicações preconizam ainda uma abordagem diferenciada por faixa etária pediátrica.³⁹

Os lactentes não compreendem nem executam as manobras necessárias aos estudos de função pulmonar convencional, logo a medida da função pulmonar neste grupo apresenta particularidades relacionadas com o equipamento e a metodologia de execução, que limita a técnica a centros especializados.^{3,22,24,40} O estudo da função pulmonar no lactente permitiu adquirir conhecimentos fundamentais na compreensão da doença pulmonar crônica em idade pediátrica, particularmente o esclarecimento da doença no pulmão em desenvolvimento.^{36,41}

Entre os vários métodos de avaliação da função pulmonar, os que alcançaram maior aplicabilidade clínica foram os testes que adaptaram a espirometria, simulando, em lactentes não cooperativos, a expiração forçada.⁴² Duas abordagens foram propostas: a deflação forçada⁴³ e o método de compressão torácica rápida.⁴⁴

O primeiro consiste na aplicação de pressão negativa (sucção) para promover a expiração forçada, sendo aplicável em pacientes em ventilação mecânica (VM), pois requer entubação traqueal, anestesia geral e relaxamento muscular. A natureza invasiva deste método inviabiliza a sua utilização de rotina, mas permanece como boa alternativa no estudo de lactentes e crianças em VM.⁴⁵

Já o método de compressão torácica rápida (CTR) foi idealizado em 1978⁴⁴ e posteriormente aperfeiçoado.⁴⁶ Este consiste basicamente em uma manobra expiratória forçada parcial. A avaliação de fluxos e volumes pulmonares com este método apresenta grande similaridade com a espirometria, mas requer sedação. A CTR tem sido aplicada em lactentes abaixo de três anos; em crianças maiores é limitada pela dificuldade de sedação e pela menor complacência da caixa torácica.⁴⁶

A manobra expiratória forçada parcial (MEFP) avalia os fluxos expiratórios apenas na amplitude do volume corrente, o que constitui uma limitação. Dessa forma, buscou-se modificar o método e o equipamento para permitir que as manobras expiratórias pudessem ser estendidas acima do volume corrente. Este método é a manobra expiratória forçada a partir de volumes elevados (MEFVE) e tem semelhanças com a curva fluxo-volume da espirometria de crianças maiores. Este método oferece volumes de referência e permite que volumes e fluxos pulmonares instantâneos sejam analisados.^{47,48} Sua utilização ainda é limitada devido,

principalmente, à ausência de aparelhos comerciais, portanto está praticamente restrita a instituições de pesquisa.⁴²

Já a oscilometria de impulso (OI) tem como principal indicação a avaliação da resistência das vias aéreas, para a qual apresenta elevada sensibilidade e especificidade, além de se correlacionar significativamente com as variações do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). Ao contrário dos outros métodos existentes, não usa os músculos respiratórios como fonte de força, mas sim um gerador sonoro externo, que produz e superpõe oscilações de fluxo à respiração espontânea, para analisar, a seguir, a resposta pressórica resultante.^{49,50}

A OI permite uma medida mais precisa e precoce do comprometimento da via aérea periférica. Em decorrência de ser estritamente não invasiva e requerer apenas cooperação passiva do paciente, é utilizada em pacientes acima de dois anos para avaliar a presença de obstrução das vias aéreas.^{49,50}

A avaliação da função pulmonar em crianças acima de cinco anos de idade é feita rotineiramente com a espirometria e a mensuração dos volumes pulmonares. Através da espirometria é possível a determinação da capacidade vital (CV), da capacidade inspiratória (CI), do volume de reserva inspiratório (VRI), do volume de reserva expiratório (VRE), da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), do fluxo expiratório forçado médio ($FEF_{x-y\%}$) e da razão VEF_1/CVF .^{38,51} As curvas devem seguir os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade padronizados pela *American Thoracic Society* (ATS).^{52,53}

Para determinar as medidas dos volumes pulmonares que não são possíveis pela espirometria – volume residual (VR), capacidade residual funcional (CRF) e capacidade pulmonar total (CPT) –, são utilizados o método de pletismografia de corpo total ou as técnicas de diluição gasosa.⁵⁴

O método pletismográfico é considerado o padrão ouro pela precisão, rapidez, reprodutibilidade, capacidade de avaliar todo volume pulmonar (inclusive o ar alçaponado) e possibilidade de determinação associada da resistência e condutância das vias aéreas na mesma manobra.^{54,55}

Os métodos mais usados na determinação da CRF são os de diluição de gases. Mais comum é a técnica de diluição do hélio em circuito fechado com respirações múltiplas, seguida pelo lavado de nitrogênio em circuito aberto (sem reinalação) por respirações múltiplas. Ambos os métodos medem os espaços aéreos do pulmão que estão em comunicação com a abertura das vias aéreas.⁵⁶

A primeira descrição sobre os estudos funcionais em BO encontrada em nossa revisão bibliográfica data de 1982. A esta época, os autores já demonstraram o padrão funcional de obstrução e hiperinsuflação, com complacência pulmonar ainda normal, e chamaram a atenção para as possibilidades de a BO não ser uma doença tão rara e possivelmente subdiagnosticada.⁶

A TAB. 1 traz os resultados dos principais estudos funcionais realizados em lactentes e pré-escolares com bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

TABELA 1
Estudos de função pulmonar em lactentes e pré-escolares com bronquiolite obliterante pós-infecciosa

Estudo	Método utilizado	N	Idade	Resultado
Teper e col., 1999 ⁵⁷	Manobra expiratória forçada	13	3 a 14 meses	Obstrução grave em todos os pacientes
Jones e col., 2002 ⁵⁸	Manobra expiratória forçada	14	3 meses a 3 anos	Obstrução moderada a grave em 13 pacientes e 1 com padrão misto
Colom e col., 2006 ¹⁰	Manobra expiratória forçada	75	Mediana 6 meses	Obstrução fixa na maioria dos pacientes
Castro Rodrigues e col., 2006 ³⁰	Oscilometria de impulso	38	Média 5, 7 anos	Obstrução em 67% dos pacientes

Em lactentes com doença pulmonar crônica causada por adenovírus manifestada clinicamente como bronquiolite obliterante pós-infecciosa, os autores demonstraram presença de obstrução grave, diminuição da complacência pulmonar e aumento da resistência sem resposta à administração de broncodilatador.⁵⁷

Resultados similares foram encontrados em estudo envolvendo 14 lactentes, onde se observou padrão obstrutivo moderado e grave em 13 deles.⁵⁸ Já em uma amostra maior, envolvendo 75 lactentes, os autores também encontraram obstrução fixa e grave com variação significativa de 7% após administração de broncodilatador.¹⁰

Contrariamente, outros autores, estudando crianças com média de idade de $5,7 \pm 1,2$ anos através da técnica de oscilometria de impulso, observaram que 94% dos doentes apresentaram variação significativa após administração de broncodilatador. A possível explicação seria a diferença de sensibilidade entre as técnicas utilizadas.^{30,59}

Independente do método utilizado, na bronquiolite obliterante pós-infecciosa, os lactentes mostram um padrão obstrutivo já nas fases iniciais da doença.

A TAB. 2 traz os resultados da função pulmonar, de crianças e adolescentes obtidos através de espirometria, pletismografia, diluição de gases e oscilometria de impulso.

TABELA 2
Função pulmonar em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa

Estudo	Método utilizado	N	Idade no estudo (anos)	Resultado
Sly e col., 1984 ¹⁵ Austrália	Espirometria e pletismografia	20	Média 16	65% DVO*
Hardy e col., 1988 ² EUA	Espirometria e diluição de gases	7	Mediana 15,2	85% DVO
Chang e col., 1998 ²¹ Austrália	Espirometria	9	Mediana 3	88% DVO
Zhang e col., 2000 ⁹ Brasil,	Espirometria	8	Mediana 4,5	50% DVO
Kim e col., 2001 ³ Coreia e EUA	Espirometria e pletismografia	14	Mediana 5,8 †	100% DVO
Linares e col., 2004 ⁶⁰ Chile,	Espirometria e oscilometria de impulso	17	Média 10	94% DVO
Cazzato e col., 2008 ⁴ Itália	Espirometria e pletismografia	10	Mediana 8,2 †	100% DVO
Mattiello e col., 2008 ⁶¹ Brasil	Espirometria e pletismografia	20	Média 11	100% DVO
Zenteno e col., 2008 ⁶² Chile	Espirometria	27	Média 12	100% DVO
Matiello e col., 2010 ³¹ Brasil e Chile	Espirometria e pletismografia	41/36	Média 13,5	100% DVO
Matiello e col., 2010 ⁵ Brasil	Espirometria e pletismografia	21	Média 11,5	100% DVO
Aguerre e col., 2010 ⁶³ Argentina	Espirometria e pletismografia	58	Mediana 8,2	100% DVO
Bandeira e col., 2011 ²⁴ Portugal	Espirometria e pletismografia	25	Mediana 16,3	96% DVO
Sardon e col., 2012 ³⁵ Espanha	Espirometria e pletismografia	22	Média 4,87 †	Maioria DVO

* DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo

† Idade ao diagnóstico (anos)

A partir da análise dos dados de 335 pacientes pode-se observar a presença de distúrbio ventilatório obstrutivo entre 50% a 100% deles. Esta ampla variação poderia ser

explicada, em parte, pela época do estudo, pelas equações previstas utilizadas, pelo agente etiológico envolvido e pela gravidade da doença.

Dentre os estudos, sete deles avaliaram a função pulmonar também após a administração de broncodilatador, mas o ponto de corte para considerar a variação como significativa foi diferente entre eles. Assim, os autores consideraram uma elevação do VEF₁ em relação ao seu valor previsto de 10%³, 12%^{4,9,24,34} e 15%^{59,62}. A resposta significativa após administração de broncodilatador apresentou grande amplitude entre 1% a 48% dos pacientes avaliados.^{3,4,9,24,35,60,63} A possível explicação para esta variação seriam os diferentes pontos de corte utilizados.

A divulgação das pesquisas sobre BO pode ser descrita considerando três momentos distintos. Na década de 50^{64,65}, iniciaram as publicações de casos clínicos. Progressivamente, nas décadas de 80 e 90^{2,15,21}, foram aparecendo publicações de séries de casos. Após as inovações da TCAR e da avaliação funcional, estudos mais sistematizados puderam ser realizados.^{4,5,9,24,63}

Dessa forma, em estudos conduzidos durante as décadas de 60 a 80, época em que os pacientes apresentavam elevada mortalidade, observou-se um distúrbio ventilatório obstrutivo mais acentuado no grupo após sarampo comparado ao grupo após adenovírus (média do VEF₁ de 58% vs 99%). Os autores ressaltaram que a idade ao evento inicial aumentaria as chances de alterações da função pulmonar.¹⁵

Nesta mesma época, verificou-se um padrão de obstrução (média do VEF₁ 41,2%) com redução acentuada dos fluxos expiratórios terminais (média do FEF_{25-75%} 43,5%). Os autores descreveram que a BO é uma doença incomum, mas potencialmente grave e possivelmente subdiagnosticada, e que o reconhecimento precoce desta entidade poderia contribuir para a melhoria dos sintomas.²

Em 1998, em uma série de casos, a função pulmonar mostrou padrão característico de obstrução fixo com ausência de variação significativa ao broncodilatador. Quatro crianças apresentaram infecção mista por adenovírus e sarampo, combinação conhecida por estar associada a doença pulmonar mais grave.²¹

A evolução da função pulmonar foi avaliada através de medidas repetidas após 18 meses de seguimento; estas não evidenciaram alterações em relação ao padrão inicial. O resultado do exame anatomopatológico de oito crianças demonstrou inflamação ativa nas pequenas vias aéreas a despeito de um intervalo médio de 4,5 anos entre a infecção, o desenvolvimento da BO e a realização da biópsia pulmonar.⁹

Em estudo funcional com amostra mista de crianças norte-americanas e coreanas, os autores observaram que todas as 14 crianças apresentaram grave obstrução fixa das vias aéreas, independente da raça. Neste estudo, os pacientes americanos apresentaram os menores valores médios de CVF e VEF_1 de nossa revisão bibliográfica, e o adenovírus foi isolado em 33% da amostra.³

Já a menor razão VEF_1/CVF (27%) encontrada em nossa revisão foi procedente de uma amostra de crianças e adolescentes chilenas. Os autores demonstraram que 40% destas apresentaram um grau acentuado de obstrução e 37% apresentaram CVF reduzida. A possível explicação dos menores parâmetros poderia ser devida à inclusão de pacientes com antecedentes de pneumonia grave por adenovírus nos primeiros anos de vida, com avaliação funcional realizada entre oito a 14 anos após o evento inicial.⁶²

Os parâmetros de espirometria, pletismografia e oscilometria de impulso não foram diferentes em estudo envolvendo 77 crianças e adolescentes brasileiras e chilenas, demonstrando obstrução das vias aéreas. Isto se dá, possivelmente, por serem todos da porção sul da América do Sul e apresentarem aspectos étnicos e nutricionais similares. Os autores não encontraram fatores preditivos associados a pior função pulmonar.³¹

Comparando-se crianças, com e sem isolamento do adenovírus, que evoluíram para BO, foi demonstrado padrão obstrutivo, de moderado a acentuado, e marcada hiperinsuflação, aprisionamento aéreo e aumento da resistência pulmonar nos dois grupos.⁶³

Os estudos que avaliaram os volumes pulmonares demonstraram aumento da CPT, da razão VR/CPT e da resistência, com hiperinsuflação e aprisionamento aéreo.^{2,3,4,5,24,31,35,61,63}

1.4 Considerações finais

A maioria dos estudos, utilizando diversos testes de função pulmonar, compreendendo desde lactentes até adultos, demonstrou o mesmo padrão de obstrução das vias aéreas com reduções do VEF_1 , VEF_1/CVF e $FEF_{25-75\%}$. Os volumes pulmonares evidenciaram aumento da CPT e da relação VR/CPT consistente com hiperinsuflação e aprisionamento aéreo. A função pulmonar na maioria dos estudos foi avaliada transversalmente, e os dois estudos longitudinais encontraram perda de função com o decorrer do tempo. A variação da resposta após administração de broncodilatador não foi significativa na maior parte dos estudos.

REFERÊNCIAS

1. Teper AM, Fisher GB, Jones MH. Respiratory sequelae of viral diseases: from diagnosis to treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 (Supl.2): S187-S194.
2. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988; 93: 460-6.
3. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest* 2001; 120(4):1101-6.
4. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni L, Betelli L, Colonna S, et al. Airway inflammation and lung function decline in childhood post infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:381- 90.
5. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fisher GB, Mocelin H, Bello R, et al. Post infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function? *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 316-9.
6. Hodges IGC, Milner AD, Groggins RC, and Stokes GM. Causes and management of bronchiolitis with chronic obstructive features. *Arch Dis Child*; 1982;57:495-9.
7. Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Pediatr Pulmonol*.2004 (Supl)26: 64-5.
8. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of Childhood Bronchiolitis Obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 33:466-474.
9. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:341-50.
10. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax* 2006; 61(6):503-6.
11. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, Azevedo I, Vaz LG. Post- infectious bronchiolitis obliterans in children. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2007; 13 (4):495-509.
12. Murtagh P, Giubergia V, Viale D, Bauer G, pena HG. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmomol*. 2009; 44(10):450-6.
13. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr*.2008; 20:272-8.
14. Wenman WM, Pagtakhan RD, Reed MH, Chernick V, Albritton W. Adenovirus bronchiolitis in Manitoba: epidemiologic, clinical, and radiologic features. *Chest*. 1982;81:605-9.

15. Sly PD, Soto-Quiros ME, Landau LI, Hudson I, Newton-John H. Factors predisposing to abnormal pulmonary function after adenovirus type 7 pneumonia. *Arch Dis Child*. 1984; 59:935-9.
16. Kajon AE, Mistchenko AS, Videla C, Hortal M, Wadell G, Avendaño LF. Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol*. 1996; 48:151-6.
17. Becroft DM. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol*. 1971; 24:72-82.
18. Lang WR, Howden CW, Laws J, Burton JF. Bronchopneumonia with serious sequelae in children with evidence of adenovirus type 21 infection. *Br Med J*. 1969; 1:73-9.
19. Hardy KA. Childhood bronchiolitis obliterans. In: Epler GR. *Diseases of the bronchioles*. New-York: Raven Press; 1994. p. 415-26.
20. Chan PW, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirol*. 2000; 5:369-75.
21. Chang AB, Masel JP, Masters B. Post infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*. 1998; 28:23-9.
22. Colom AJ, Teper AM. Clinical Prediction Rule to Diagnose Post- Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children. *Pediatr Pulmomol*. 2009; 44:1065-9.
23. Yoo Y, Yu J, Kim DK, Choi SH, Kim CK, Koh YY. Methacoline and adenosine 5' monophosphate challenges in children with post infectious bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J*. 2006; 27:36-41.
24. Bandeira T. Contribuição para o Estudo das Origens Pediátricas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica do Adulto: Bronquiolite Obliterante Pós- Infecçiosa. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa, Portugal. 2010.
25. Sibtain NA, Padley SP. HRCT in small and large airway diseases. *Eur radiol*. 2004; 14:L31-L43.
26. Champs NS, Lasmar LM, Camargos PA, Marguet C, Fisher GB, Mocelin HT. Post-infectious bronchiolitis in children. *J Pediatr (Rio J)* 2011; 87(3):187-198.
27. Colom AJ, Teper AM. Bronquiolitis obliterante posinfecçiosa. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(2):160-7.
28. Fisher GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro- Rodrigues JÁ. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11(4):233-9.
29. Yalcin E, Dogru D, Haliloglu M, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration* 2003; 70(4):371-5.

30. Castro Rodrigues JA, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing Bronchiolitis Obliterans: A 5 –year follow up. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41(10):947-53.
31. Mattiello R, Mallol J, Fisher GB, Mocelin H, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescents with postinfections bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(4):453-459.
32. Champs NS. Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa: Aspectos Clínicos, Tomográficos e Funcionais. Estudo Comparativo entre Crianças e Adolescentes Brasileiros e Franceses. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Programa de Pós Graduação em Saúde da criança e do adolescente. Belo Horizonte. BR- MG, 2009.
33. Lasmar LM, Ibiapina CC, Champs NS, Pimenta MV, Rodrigues DE, Amaral AM, Motta BS, Pedrosa JF. Bronquiolite Obliterante Pós-Infeccciosa: importância do diagnóstico precoce e da abordagem pediátrica. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20 (Supl 3): S44-S51.
34. Zhang L, Silva FA. Bronchiolitis obliterans in children. *J Pediatr (Rio J)* 2000; 76:185-92.
35. Sardón O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro A, Corcuera P, Mintegui J, Korta J. Bronquiolitis obliterante. Evolución a médio plazo. *Na Pediatr (Barc)* 2012; 76:58-64.
36. Stocks, J. & Lum, S. (2005). Applications and future directions of infant pulmonary function testing. In J.Hammer & E. Eber (Eds.), *Paediatric Pulmonary Function Testing: (1st ed., pp. 78-93).* Karger, Basel
37. Sly PD, Robertson CF. A review of pulmonary function testing in children. *J Asthma.* 1990; 27:137-147.
38. Pfall JK, Morgan WJ. Pulmonary function in infants and children. *Paediatr Clin North Am.* 1994; 41:401-23.
39. Beydon N. Pulmonary function testing in young children. *Paediatr Respir Rev.* 2009; 10: 208–13.
40. Hammer, J. & Eber, E. (2005). Preface. In *Paediatric Pulmonary Function Testing.* Basel: Karger.
41. Respiratory mechanics in infants: physiologic evaluation in health and disease. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147:474-96.
42. Jones M. Manobras expiratórias forçadas em lactentes. *J Pneumol.* 2002; 28(Supl 3): S222-S232.
43. Motoyama EK. Pulmonary mechanics during early postnatal years. *Pediatr Respir.* 1977; 11(3 Pt 2):220-3.

44. Adler SM, Wohl ME. Flow-volume relationship at low lung volumes in healthy term newborn infants. *Pediatrics*.1978; 61: 636-40.
45. Motoyama EK, Fort MD, Klesh KW, Mutich RL, Guthrie RD. Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis*.1987; 136:50-7.
46. Taussig LM, Landau LI, Godfrey S, Arad I.Determinants of forced expiratory flows in newborn infants. *J Appl Physiol*.1982; 53:1220-7.
47. Hammer J. Forced expiratory flow analysis in infants and children. In: Zach M, Warner JO, Carlsen K-H, Sennhauser FH, editors. *New diagnostic techniques in pediatric medicine: European Respiratory Society Journals*.1997;1-26.
48. The raised volume rapid thoraco abdominal compression technique. The Joint American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med*.2000; 161:1760-2.
49. Timonen KL, Randell JT, Salonen RO, Pekkanen J. Short-term variations in oscillatory and spirometric lung functions indices among school children. *Eur Respir J*.1997;10:82-7.
50. Cuijpers CE, Wesseling GJ, Kessels AG, Swaen GM, Mertens PL, de Kok ME, Broer J, Sturmans F, Wouters EF. Low diagnostic value of respiratory impedance measurements in children. *Eur Respir J*.1997;10:88-93.
51. Eisenberg JD, Wall MA. Pulmonary function testing in children. *Clin Chest Med*.1987;8: 661-7.
52. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319–338.
53. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*.2005;26:511–522.
54. Schaanning CG, Gulsvik A. Accuracy and precision of helium dilution technique and body plethysmography in measuring lung volumes. *Scand J Clin Lab Invest*.1973;32:271-7.
55. Rodenstein DO, Stanescu DC. Reassessment of lung volumes measurements by helium dilution and by body plethysmography in chronic obstruction. *Am Rev Resp Dis* 1982;126:1040.
56. Crapo RO. Pulmonary function testing. *N Engl J Med*.1994;331:25-30.
57. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonar disease after severe adenoviral illness. *Journal of pediatrics*.1999;134(6):730-3

58. Jones MH, Delfim ML, Kallfelz ML, Vitola L, Pitrez PMC, & SteinR (2002). Pulmonary Function In Infants With Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. In ATS International Conference 2002 (pp. p.A673). Atlanta, USA
59. Bridge, P. D., Wertheim, D., Jackson, A. C., & McKenzie, S. A. Pressure oscillation amplitude after interruption of tidal breathing as an index of change in airway mechanics in preschool children. *Pediatr Pulmonol.*2005; 40:420-425.
60. Linares M, Meyer R, Soto G. Evaluacion de la respuesta broncodilatadora em pacientes secuelados de adenovirus. *Rev Chil Pediatr.*2004; 75(Supl):S37-44.
61. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fisher GB, Mocelin HT, Barreto SS, et al. Avaliação funcional durante o exercício em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós infecciosa. *J Pediatr (Rio J).* 2008; 84(4):337-43.
62. Zenteno DA, Puppo HG, Gonzalez RV, Pavón DT, Vera RU, Torres RC, Kuo CK, Perez MA, Girardi GB. Test de marcha de seis minutos em niños com bronquiolitis obliterante postviral. Correlación con espirometria. *Chil Enf Respir.*2008;24:15-19.
63. Aguerre V, Castanos C, Pena HG, Grenoville M, Murtagh P. Postinfections Bronchiolitis Obliterans in Children: Clinical and Pulmonary Function Findings. *Pediatr Pulmonol.* 2010; 45(12):1180-5.
64. Swyer PR, James GC. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax.*1953;8:133-6.
65. MacLeod WM. Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax.*1954; 9:147-53.

2 ARTIGO ORIGINAL - DECLÍNIO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA: UM ESTUDO DE LONGO PRAZO PROSPECTIVO

Resumo

Introdução: A função pulmonar em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BO) tem sido descrita em alguns estudos transversais como um distúrbio ventilatório obstrutivo, mas é pouco conhecida sua evolução ao longo do tempo.

Objetivo: Avaliar os parâmetros de função pulmonar ao longo do tempo na bronquiolite obliterante pós-infecciosa e comparar a função dos pacientes com maiores e menores alterações tomográficas.

Métodos: Foi realizado um estudo prospectivo, no período compreendido entre 1988 a 2012, envolvendo 20 crianças e adolescentes com BO. Foram avaliados, através do modelo de efeitos aleatórios mistos, o volume expiratório do 1º segundo (VEF_1), o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% ($FEF_{25-75\%}$) da capacidade vital forçada (CVF) e a razão VEF_1/CVF . As alterações tomográficas foram analisadas através de um escore para a pontuação das lesões.

Resultados: Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de tempo de 9,5 anos. Houve um declínio significativo dos parâmetros de função pulmonar com perdas anuais do VEF_1 de 0,50% ($p=0,01$), do $FEF_{25/75\%}$ de 0,56% ($p=0,01$) e da razão VEF_1/CVF de 1,3% ($p<0,001$). Nos pacientes com maiores alterações tomográficas, o declínio anual do VEF_1 foi de 2,2%, de 0,6% para o $FEF_{25/75\%}$ e de 1,7% para a razão VEF_1/CVF . No modelo final ajustado, apenas as alterações tomográficas foram preditoras do declínio da função pulmonar.

Conclusão: A bronquiolite obliterante pós-infecciosa apresenta, ao longo do tempo, perda da função pulmonar mais acentuada nos pacientes com maiores alterações tomográficas, sugerindo tratar-se de uma doença progressiva.

Palavras chave: Bronquiolite Obliterante. Criança. Adolescente. Testes de Função Respiratória. Função pulmonar.

ORIGINAL ARTICLE – LUNG FUNCTION DECLINE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH POST-INFECTIOUS BRONCHIOLITIS OBLITERANS: A PROSPECTIVE LONG TERM STUDY

Abstract

Introduction: Lung function in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans (BO) has been described in some cross-sectional studies as an obstructive lung disease, but its evolution over time is little known.

Objective: Evaluate pulmonary function parameters over time in post-infectious bronchiolitis obliterans and compare the function of patients with greater or lesser tomographic abnormalities.

Methods: A prospective long term cohort study was performed in the period spanning 1988 to 2012, involving 20 children and adolescents with BO. Through the mixed model, the forced expiratory volume in first second (FEV_1), the forced expiratory flow 25–75% ($FEF_{25-75\%}$) of forced vital capacity (FVC) and the FEV_1/FVC ratio were evaluated. The tomographic abnormalities were analyzed by means of a score for the lesions.

Results: The patients were monitored for a median time of 9.5 years. There was a significant decline in pulmonary function parameters with annual losses for FEV_1 of 0.50% ($p= 0.01$), in $FEF_{25/75\%}$ of 0.56% ($p= 0.01$) and FEV_1/FVC ratio of 1.3% ($p< 0.001$). In patients with greater tomographic abnormalities, annual decline in FEV_1 was 2.2%, 0.6% for $FEF_{25/75\%}$ and 1.7% for FEV_1/FVC ratio. In the final adjusted model, only the tomographic abnormalities were predictors of lung function decline.

Conclusion: Over time, post-infectious bronchiolitis obliterans presents more accentuated lung function decline in patients with greater tomographic abnormalities, suggesting that it is a progressive disease.

Keywords: Bronchiolitis Obliterans. Child. Adolescent. Lung Function Tests Pulmonary Function

2.1 Introdução

A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BO) é uma doença obstrutiva crônica das vias aéreas inferiores que ocorre após um quadro de bronquiolite viral aguda (BVA) ou pneumonia.^{1,2,3,4} O padrão histológico típico é o de bronquiolite constrictiva, com obliteração concêntrica da luz bronquiolar e subsequente aprisionamento aéreo e vasoconstrição hipóxica.⁵ As crianças podem evoluir com sintomas obstrutivos persistentes e graves^{3,6,7,8} e comprometimento da função pulmonar.^{9,10}

O diagnóstico deve ser cogitado sempre que, após uma infecção respiratória das vias aéreas inferiores se seguir doença pulmonar obstrutiva crônica persistente sem resposta ao tratamento com corticosteroides e/ou broncodilatadores.^{1,8} A maioria dos autores considera, para o diagnóstico, a história clínica/epidemiológica, as alterações funcionais e tomográficas sugestivas e a exclusão de outras doenças crônicas pulmonares.^{5,8,11,12}

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) com cortes em expiração, quando correlacionada ao quadro clínico, é importante para a confirmação diagnóstica.^{3,5,11,12,13,14} Atualmente, a TCAR pode ser realizada com técnicas seguras, utilizando-se a mínima dose possível de radiação necessária para a determinação do diagnóstico.¹⁵ As principais alterações encontradas em oito publicações originárias do Brasil, Chile e Argentina foram atenuação em mosaico, aprisionamento aéreo, rarefação vascular, bronquiectasias e espessamento de paredes brônquicas.¹¹

Os testes de função pulmonar têm importante papel no diagnóstico, na classificação da gravidade e na progressão da doença ao longo do tempo.^{9,11,16} A função pulmonar analisada em conjunto com a história clínica, o exame físico e as imagens tomográficas fornecem evidências adequadas para o correto diagnóstico de BO, sem a necessidade da biópsia pulmonar.^{3,6,7,14,16,17,19}

Entretanto, a evolução da função pulmonar ainda é discutível na BO. Existem relatos de manutenção do padrão obstrutivo de forma inalterada ao longo do tempo em vários estudos de desenho transversal,^{6,18,19,20,21,22} mas também existem relatos de queda progressiva dos índices espirométricos em dois estudos longitudinais.^{9,23}

Na Itália, em uma coorte histórica envolvendo 11 crianças e adolescentes com diagnóstico de BO, foi avaliada a função pulmonar ao longo do tempo, e demonstrou-se que os parâmetros desta declinaram ao longo dos anos. Os autores sugeriram que o declínio da

função pulmonar estaria relacionado a manutenção do processo inflamatório ativo e não apenas à seqüela pulmonar.⁹ Estes resultados foram consistentes com estudo mais recente realizado em Portugal, que avaliou 30 adolescentes e adultos jovens com BO, na sua maioria pós-infecciosa, e encontrou um significativo decréscimo nos parâmetros espirométricos ao longo do tempo de acompanhamento.²³

Nos últimos 30 anos, países da América do Sul acumularam um inesperado número de casos de BO, superior a 700.¹¹ Como doença pulmonar obstrutiva crônica altamente prevalente em crianças de países em desenvolvimento, especialmente em algumas regiões da Ásia e da América do Sul, a BO gera uma grande demanda por recursos médicos, semelhante ao que acontece em casos de fibrose cística.^{1,8,17}

Em nossa revisão bibliográfica só foram encontrados dois estudos, realizados na região sul do Brasil, que avaliaram os pacientes em dois momentos distintos ao longo do acompanhamento.

No primeiro deles, as medidas espirométricas, realizadas com um intervalo de 18 meses, não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre elas;²⁴ no segundo momento, a avaliação funcional foi realizada no primeiro ano de vida e entre sete a 12 anos e os autores concluíram que houve uma discreta melhora no processo obstrutivo entre as duas avaliações.²²

Não foi possível identificar nenhum estudo realizado na América do Sul que avaliasse a função pulmonar longitudinalmente em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós infecciosa. O objetivo do presente estudo foi avaliar os parâmetros de função pulmonar ao longo do tempo e comparar a evolução dos testes funcionais com as alterações tomográficas em crianças e adolescentes com diagnóstico de bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

2.2 Pacientes e métodos

Foi realizado um estudo prospectivo, no período compreendido entre 1988 a 2012, na Unidade de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG).

Foram coletados dados relativos à idade de início dos sintomas, características do evento inicial (ventilação mecânica, pulsoterapia, identificação do agente etiológico), número

de interações, comorbidades, exposição a tabagismo no ambiente, estado nutricional, tratamento, função pulmonar, realização de cirurgia.

A FIG. 1 demonstra o fluxograma de seleção dos pacientes para o estudo.

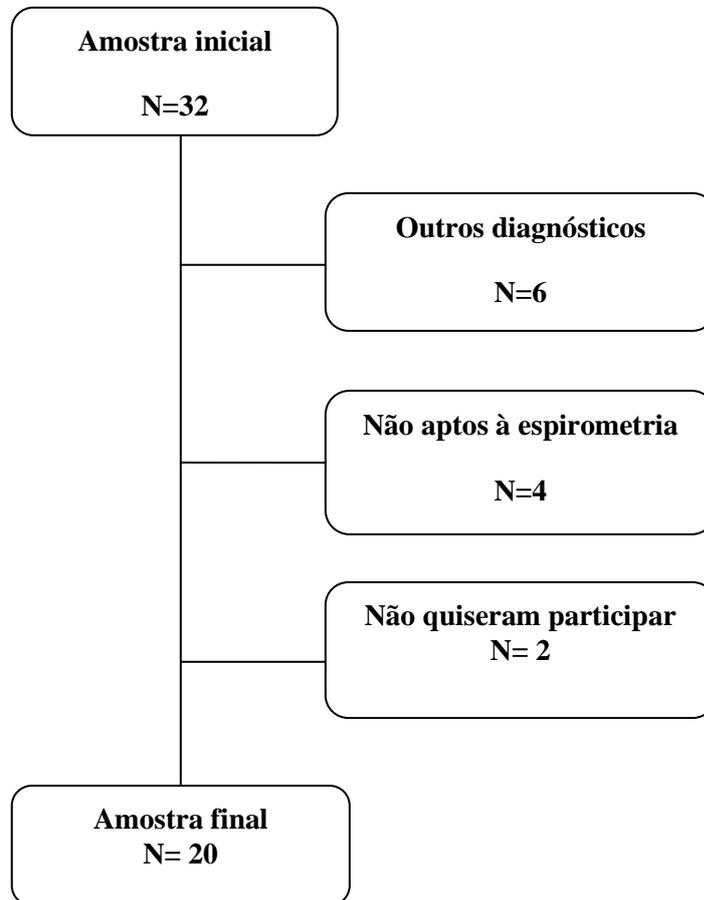


FIGURA1- Fluxograma da seleção de pacientes para o estudo

Dos seis pacientes excluídos por outros diagnósticos, quatro deles tinham asma grave, um deles doença de Crohn e finalmente um por deficiência de Ig A.

2.2.1 Critérios de inclusão

O critério utilizado para o diagnóstico de BO foi baseado em recomendações prévias: história progressiva de episódio de bronquiolite viral aguda ou pneumonia em criança previamente sadia, com sintomas persistentes por quatro a seis semanas, apesar do tratamento instituído e com uma ou mais alterações compatíveis na TCAR – áreas de atenuação em

mosaico, aprisionamento aéreo e/ou bronquiectasias – que não revelaram melhora nos parâmetros funcionais após administração por duas semanas de corticoide oral e exclusão de outras doenças pulmonares crônicas obstrutivas.^{4,8,11,12,25} Ademais, foram incluídos no estudo apenas crianças e adolescentes aptos a realizar as manobras necessárias aos testes de função pulmonar.^{26,27}

2.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com evidência de qualquer outra pneumopatia crônica como asma grave, fibrose cística, tuberculose pulmonar, deficiência de α -1-antitripsina, história de prematuridade ou ventilação mecânica até 28 dias de vida, presença de cardiopatia, imunodeficiências, discinesia ciliar, bronquiolite obliterante após transplante de medula óssea.^{4,8,11,12,25}

2.2.3 Protocolo de pesquisa

Um protocolo padronizado foi elaborado especificamente para esta pesquisa (ANEXO A). Os dados foram coletados pela pesquisadora a partir de entrevista com as crianças e adolescentes e os pais ou responsáveis.

2.2.4 Procedimentos

2.2.4.1 Exames laboratoriais e clínicos

Para a confirmação do diagnóstico de BO e exclusão de enfermidades que compõem o diagnóstico diferencial foram realizados os seguintes exames: dosagem de imunoglobulinas séricas, de imunofenotipagem de linfócitos, do complemento total e frações, teste tuberculínico, dosagem de cloretos no suor, pHmetria de 24 horas e ecocardiograma. Foram considerados assintomáticos, à admissão e ao final do estudo, os pacientes que, ao exame clínico, efetuado em período livre de exacerbações, não apresentaram sibilância,

limitação ao esforço físico, tosse, expectoração, crepitações, sibilos, esforço respiratório, baqueteamento digital e deformidade torácica.^{17,24,28}

As medidas antropométricas de peso e estatura foram aferidas utilizando técnicas padronizadas e equipamentos calibrados. Estes parâmetros foram depois utilizados na determinação do índice de massa corporal (IMC). O estado nutricional foi determinado através dos escores z, segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS).²⁹

2.2.4.2 Tomografias Computadorizadas de Alta Resolução

Dezenove pacientes realizaram a TCAR, na mesma instituição no ano de 2010. Os exames foram realizados através de tomógrafo *Siemens Sensation 64* (64 canais) e *Siemens Somatom definition* (128 canais). Foram obtidos cortes em inspiração e expiração em todos os exames, sem necessidade de sedação dos pacientes. Todos os exames foram realizados na ausência de exacerbação infecciosa ou obstrutiva pelo menos nas últimas quatro semanas. Os pacientes já possuíam TCAR prévias, entretanto, a maioria delas, realizada em locais variados e com técnicas diferentes, encontrava-se em precário estado de conservação. Por este motivo, foram solicitadas novas TCAR seguindo o protocolo do *As Low As Reasonably Achievable* (ALARA)¹⁵,

Com o aumento da utilização da tomografia computadorizada (TC), particularmente em pacientes pediátricos, a preocupação quanto à dose da exposição à radiação através da TC necessitou de fatores de ajuste de técnica. Em resposta, a comunidade radiológica trabalhou para a implementação dos princípios do ALARA nas imagens da TC. Seu princípio básico é a utilização da mínima dose possível que permita alcançar o diagnóstico específico, apropriada a cada paciente individualmente, em uma dose de radiação que justifica o potencial benefício ao paciente e com a mínima perda da qualidade da imagem.¹⁵

Uma radiologista experiente,^{23,24,30,31,32} que desconhecia as características clínicas e funcionais de cada paciente, analisou todas as TCAR novas através de um protocolo específico (ANEXO C). A TCAR foi reavaliada pela mesma profissional em quatro semanas para se verificar a concordância intraobservador. Utilizou-se o sistema de pontuação de Bhalla, modificado por Dodd e cols.³³ por não existir um sistema de pontuação específico para a bronquiolite obliterante pós-infecciosa.³⁴ O escore é calculado de acordo com a extensão e a gravidade das anormalidades observadas como demonstra a tabela 1. A pontuação total variou

de 0 a 31 pontos, obtidos pela soma da pontuação de cada alteração observada. Para a caracterização das alterações tomográficas compatíveis com BO utilizou-se as definições do Comitê de Nomenclatura da Sociedade Fleischner.³⁵

O grupo foi dividido em dois, de acordo com a pontuação total obtida pelo escore tomográfico.³⁴ Como a mediana de pontos do escore foi de 11 pontos, classificou-se os pacientes com um total de até 11 pontos como o grupo com menos alterações tomográficas, e aqueles com pontuação superior a 12 pontos, como o grupo com mais alterações tomográficas.

Tabela 1 - Sistema de pontuação de Bhalla modificado por Dodd e cols.³³ para tomografia

Anormalidade	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Gravidade da bronquiectasia	Lúmen um pouco maior que o do vaso adjacente	Lúmen 2 a 3x maior que o do vaso adjacente	Lúmen maior que 2 a 3x o do vaso adjacente
Espessamento de paredes brônquicas	Espessura da parede brônquica igual ao do vaso adjacente	Espessura da parede brônquica ≤ 2 x ao do vaso adjacente	Espessura da parede brônquica > 2 x o do vaso adjacente
Extensão da bronquiectasia	1-6	6-9	>9
Extensão da impactação mucosa ¹	1-5	6-9	>9
Saculações ou abscessos ¹	1-5	6-9	>9
Geração de divisões brônquicas envolvidas ¹	Até 4	Até 5	Até 6
Nº de bolhas	1	2	>4
Enfisema ¹	1-5	>5	-
Atelectasia/Consolidação	Subsegmentar	Segmentar/lobar	-
Atenuação em mosaico	1-5	6-9	>9
Aprisionamento aéreo ¹	1-5	6-9	>9

¹ Número de segmentos broncopulmonares

2.2.4.3 Provas de função pulmonar

Todos os testes foram realizados sempre no mesmo local, o Laboratório de Função Pulmonar do HC/UFGM, por técnicos certificados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

As espirometrias foram realizadas em aparelho *KoKo Spirometer* (92494; Ferraris Respiratory Europe, Hertford, UK), e as medidas dos volumes pulmonares através do equipamento *Collins Spirometer with Universal Breathing Valve* (DS11a; Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, USA). Os testes foram analisados através de critérios de reprodutibilidade e aceitabilidade segundo recomendações internacionais.^{26,27} Antes da realização dos testes de função pulmonar, foram suspensos, por pelo menos 12 horas, o uso de broncodilatadores de curta e longa ação e os pacientes não poderiam apresentar exacerbações infecciosas ou obstrutivas nas 3 semanas anteriores.^{24,25,30,37}

Os seguintes parâmetros foram mensurados: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$), relação entre VEF_1/CVF , volume residual (VR), capacidade pulmonar total (CPT), capacidade residual funcional (CRF) e a relação entre VR/CPT. Todos os valores de função pulmonar, exceto VEF_1/CVF e VR/CPT, foram expressos como percentagem do valor previsto. As equações de Polgar & Promadhat³⁷ e Knudson³⁸ foram utilizadas como valores de referência para a espirometria, e as equações de Cook & Hamann³⁹ como valores de referência para os volumes pulmonares. Os escores z para idade, altura e sexo foram calculados de acordo com as equações de referência do www.growinglungs.org.uk.⁴⁰

A variação após administração de 400 µg de salbutamol spray foi considerada positiva quando houve um aumento $\geq 12\%$ ou 200 ml do VEF_1 em relação ao seu valor inicial pré broncodilatador.⁴¹

O diagnóstico diferencial com asma grave foi pesquisado nos pacientes com história clínica e familiar sugestiva de asma, com alterações nos parâmetros funcionais, mas que não responderam à administração de broncodilatador, em uma ou mais uma avaliação, assim foi administrado 14 dias de prednisona oral¹⁰ e, não ocorrendo variação significativa funcional, foi, então, realizado o teste de broncoprovocação com carbacol.^{42,43}

2.2.5 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o parecer nº ETIC 430/08 (ANEXO D). Os pacientes foram avaliados após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

As tomografias computadorizadas de alta resolução foram realizadas após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o parecer nº ETIC 430/08 (ANEXO B).

2.2.6 Análise Estatística

As análises descritivas foram realizadas a partir do cálculo das frequências, médias e medianas. Para avaliação da função pulmonar ao longo do tempo, foi utilizado o modelo de regressão linear de efeitos aleatórios mistos.⁴⁴

Modelos separados foram ajustados para cada uma das variáveis respostas: CVF%, VEF₁%, FEF₂₅₋₇₅%, VEF₁/CVF%. A modelagem final incluiu as seguintes variáveis: idade e diagnóstico ao evento inicial, ventilação mecânica ao evento, número de internações por exacerbações, idade ao diagnóstico e escore tomográfico.

A análise dos dados foi realizada no programa R (The R Project for Statistical Computing-www.r-project.org).

O valor de significância considerado foi $p < 0,05$.

2.2.7 Tamanho amostral

A amostra incluiu todos os pacientes acompanhados na Unidade de Pneumologia Pediátrica do HC/UFMG que preencheram os critérios de inclusão.

2.3 Resultados

A tabela 2 traz as características demográficas e clínicas dos pacientes avaliados no estudo.

Tabela 2- Características demográficas e clínicas dos pacientes com BO pós- infecciosa (N= 20)

Variável	N	%	Mediana (IQR)
Sexo Masculino	12	60	..
Exposição a tabagismo passivo	9	45	..
Diagnóstico clínico no evento inicial			
Bronquiolite viral aguda	7	35	..
Pneumonia viral	13	65	..
Ventilação mecânica no evento inicial	3	15	..
Sintomas à admissão			
Sibilância	9	45	..
Tosse e expectoração	11	55	..
Limitação ao esforço físico	10	50	..
Assintomático	1	5	..
Exame físico à admissão			
Crepitações	11	55	..
Sibilância	6	30	..
Limitação ao esforço físico	10	50	..
Deformidade torácica	3	15	..
Baqueteamento digital	6	30	..
Taquipneia	3	15	..
Tratamento realizado à admissão			
Pulsoterapia no evento	1	5	..
Corticoide inalatório	6	30	..
Corticoide inalatório+ β_2 longa ação	14	70	..
Azitromicina	12	60	..
Desnutrição à admissão	6	30	..
Oxigenoterapia domiciliar	2	10	..
Hipertensão pulmonar	2	10	..
Cirurgia torácica	3	15	..
Idade atual no estudo (anos)	14,6(12,9-17,1)
Idade ao evento (meses)	9(3-24)
Idade à admissão no ambulatório (anos)	8(1,8-9,7)
Tempo de seguimento (anos)	9,5(2,7-12,1)
Número total de internações	3,5(2-6,75)

A mediana de idade à última avaliação em 2012 foi de 14,6 anos. O evento ocorreu precocemente (mediana de 9 meses) e o encaminhamento ao serviço foi tardio (mediana de 8 anos; $p < 0,001$), a despeito da elevada morbidade. Apenas um paciente estava

assintomático e seis pacientes (30%) apresentavam-se desnutridos à admissão no ambulatório de pneumologia. O agente etiológico do evento inicial não foi identificado em nenhum paciente. A mediana de tempo de seguimento dos pacientes foi de 9,5 anos.

A tabela 3 traz as principais alterações à tomografia computadorizada de alta resolução dos pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

Tabela 3- Principais alterações tomográficas nos pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa (N=19*)

Variável	N(%)	Mediana (IRQ)
Espessamento de paredes brônquicas	19(100)	..
Aprisionamento aéreo	19(100)	..
Atenuação em mosaico	18(95)	..
Bronquiectasias	17(89)	..
Atelectasias	14(74)	..
Broncococeles	5(26)	..
Bolhas	3(16)	..
Enfisema	2(10)	..
Escore	..	11(10,0-15,0)
Idade	..	13,6(11,9-16,0)

*Um paciente não compareceu às várias marcações no centro de imagem

A TAB. 3 demonstra as principais alterações encontradas, a saber: espessamento de paredes brônquicas, aprisionamento aéreo, atenuação em mosaico, bronquiectasias e atelectasias. Por sua vez, a mediana de pontuação do escore tomográfico foi de 11 pontos e a correlação intraobservador foi de 90%.

A FIG. 2 mostra as características de imagem do tórax em paciente de 14 anos com história de BVA aos seis meses, que evoluiu com persistência dos sintomas respiratórios apesar de tratamento instituído. O paciente foi encaminhado ao HC/UFMG aos 11 anos, onde foi diagnosticado pulmão hiperluzente unilateral (Síndrome de Swyer James- MacLeod^{46,47}). Com base neste diagnóstico, foi realizada ressecção cirúrgica de área de atelectasia com bronquiectasias de permeio.

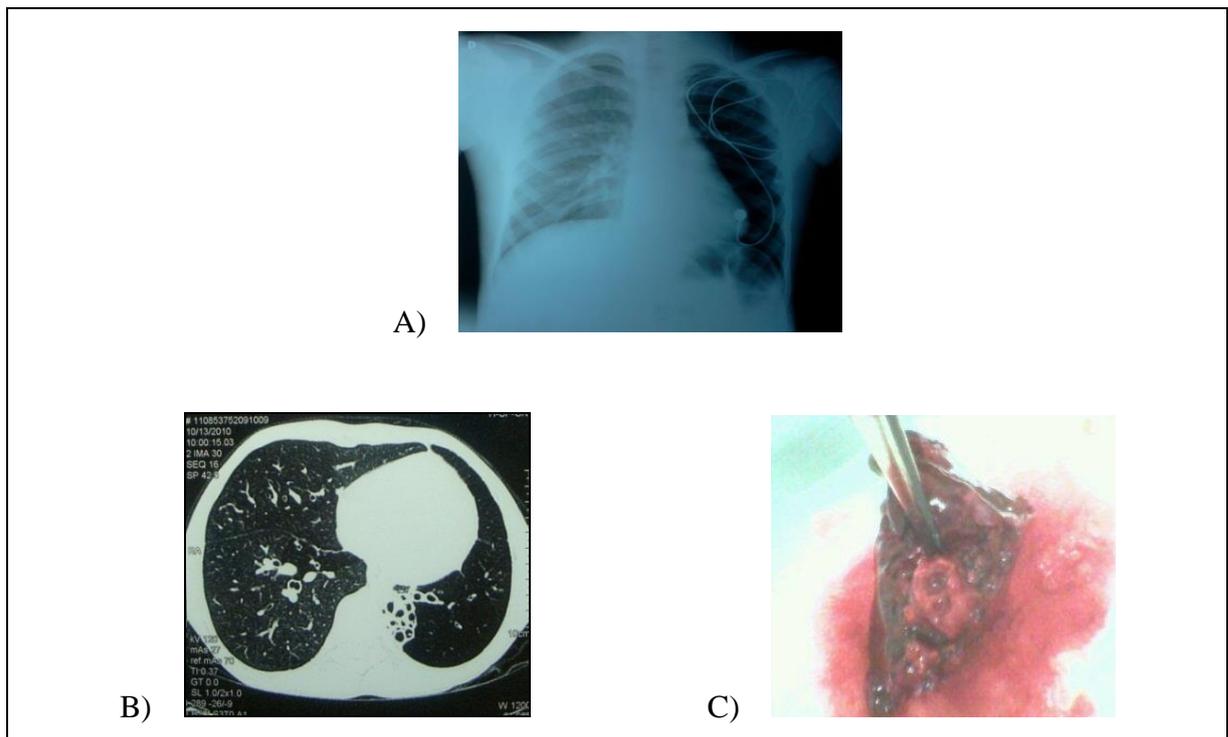


FIGURA 2 - À radiografia de tórax (A) observa-se perda do volume do pulmão esquerdo associada à hipertransparência pulmonar e rarefação vascular. A TCAR (B) mostra sinais de comprometimento de grandes e pequenas vias aéreas, mais proeminente no pulmão esquerdo, e atelectasia associada a bronquiectasias cilíndricas no lobo inferior esquerdo e nos segmentos caudais do pulmão contralateral direito. O laudo histopatológico da peça anatômica (C) demonstrou brônquios e bronquíolos preenchidos por material fibrino-leucocitário, com destruição do revestimento epitelial bronquiolar e substituição por fibrose. A literatura hoje discute essa síndrome, pois com advento da TCAR, observou-se que as lesões são bilaterais.¹²

A FIG. 3 mostra a TCAR de paciente de três anos de idade acompanhado no HC/UFMG. A TCAR foi realizada aos cinco meses de idade. O evento inicial ocorreu aos três meses e o paciente apresentou várias hospitalizações em outros serviços. Realizado diagnóstico de BO aos cinco meses no HC/UFMG, recebeu pulsoterapia.



FIGURA 3 – TCAR de paciente de três anos acompanhado no HC/UFMG. Observam-se áreas de atenuação em mosaico em ambos os pulmões e bronquiectasias, indicando alterações já graves em idade precoce.

A FIG. 4 mostra as características de imagem do tórax e funcionais de um paciente de 17 anos acompanhado no HC/UFMG. Este paciente apresentou quadro de pneumonia grave aos 21 meses e foi encaminhado ao nosso serviço aos 14 anos.

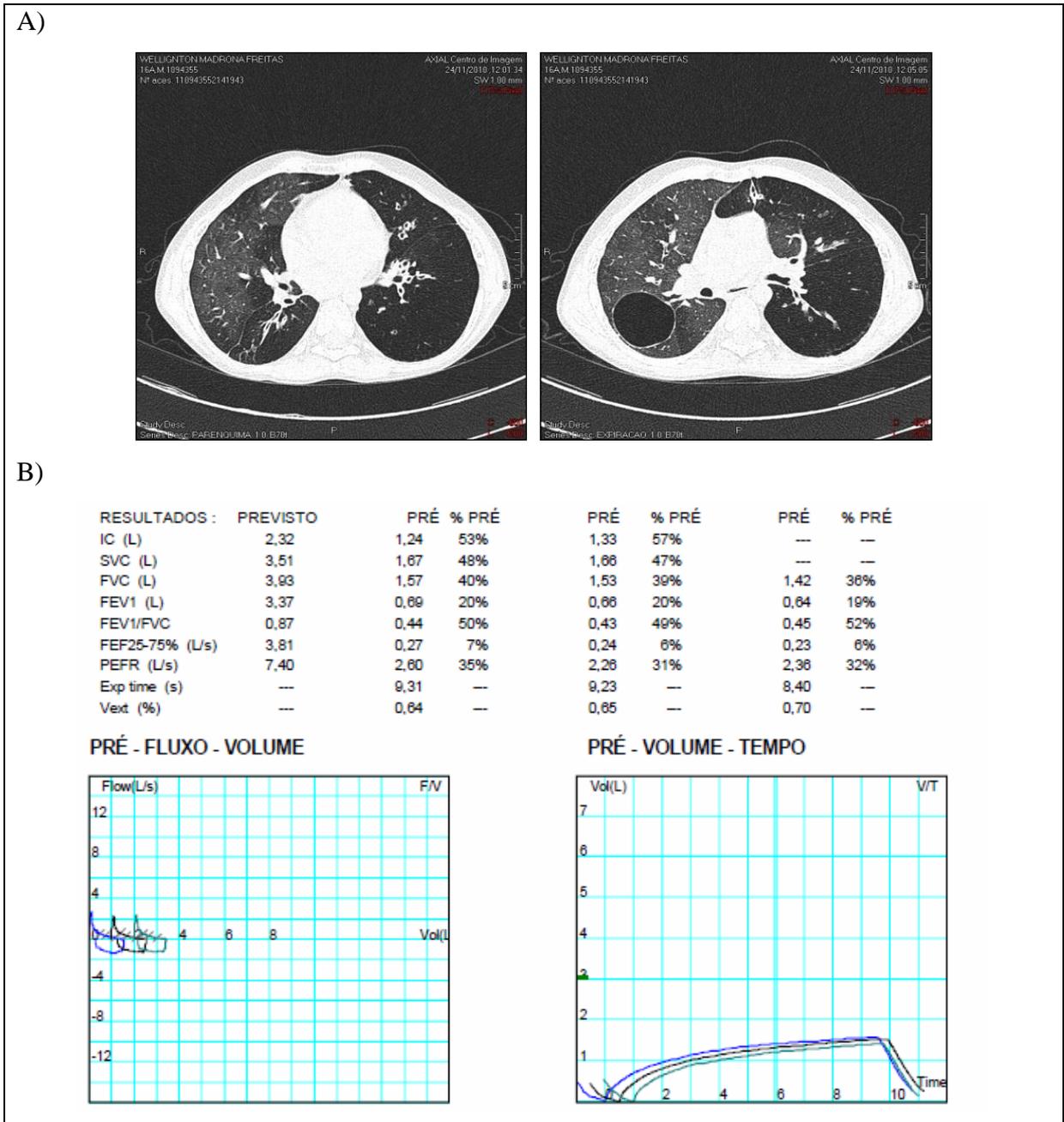


FIGURA 4 – À TCAR (A) observam-se bronquiectasias cilíndricas e varicosas em ambos os pulmões. Extensas aéreas de baixa atenuação, hipoperfusão e aprisionamento aéreo. Bolha de enfisema de $\pm 4,8$ cm em lobo superior direito. A espirometria(B) demonstra um distúrbio ventilatório obstrutivo acentuado (VEF_1 20%) com redução acentuada dos fluxos terminais ($FEF_{25\%-75\%}$ 7%).

Realizaram-se um total de 117 espirometrias ao longo de todo o seguimento. A mediana do intervalo de tempo entre as medidas de um dos pacientes foi nove meses (IQR 6 - 15). Dentre os testes em que ocorreu a administração de broncodilatador, houve uma variação significativa em 45% dos pacientes. Os pacientes que apresentaram CVF reduzida realizaram medidas de volumes pulmonares e em nenhum deles ocorreu padrão ventilatório restritivo.

As FIG. 5, 6 e 7 demonstram graficamente a evolução dos índices mais importantes para avaliação da obstrução, VEF_1 , VEF_1/CVF e $FEF_{25-75\%}$, comparando-se os grupos em relação à pontuação obtida no escore tomográfico.

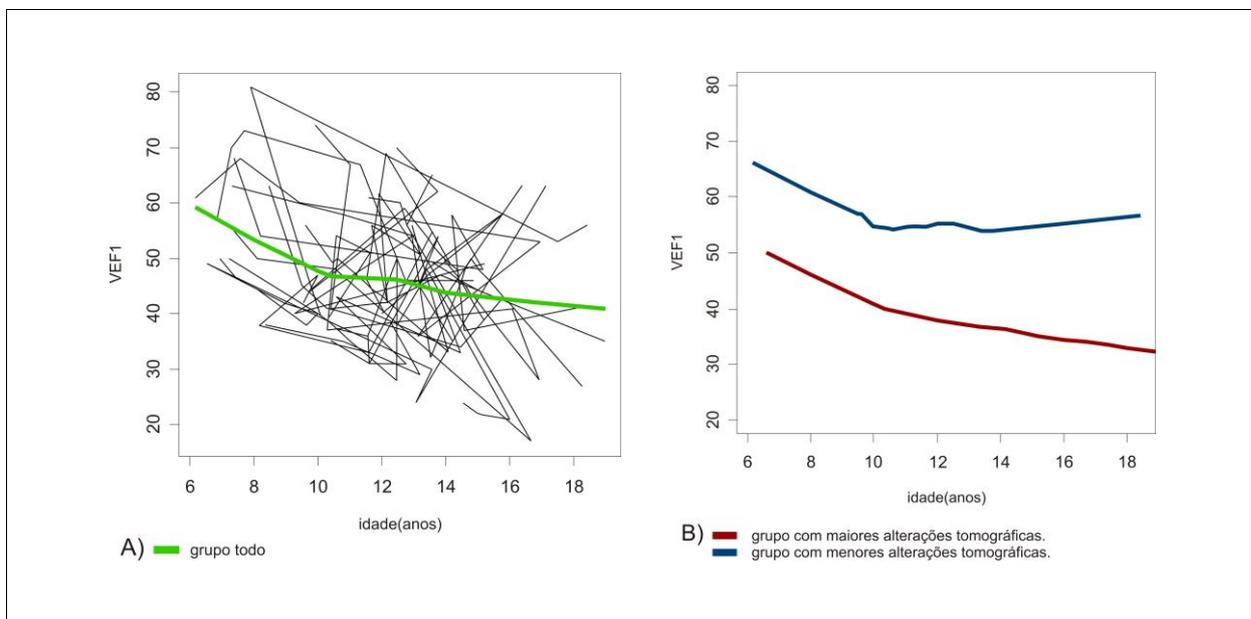


FIGURA 5 – Evolução do VEF_1 , comparando-se os pacientes de acordo com as alterações tomográficas.

A figura 5A demonstra o declínio do VEF_1 no grupo todo, e à análise da figura 5B verifica-se que os pacientes com as maiores alterações tomográficas apresentaram um declínio mais acentuado do VEF_1 em relação aos pacientes com menores alterações tomográficas.

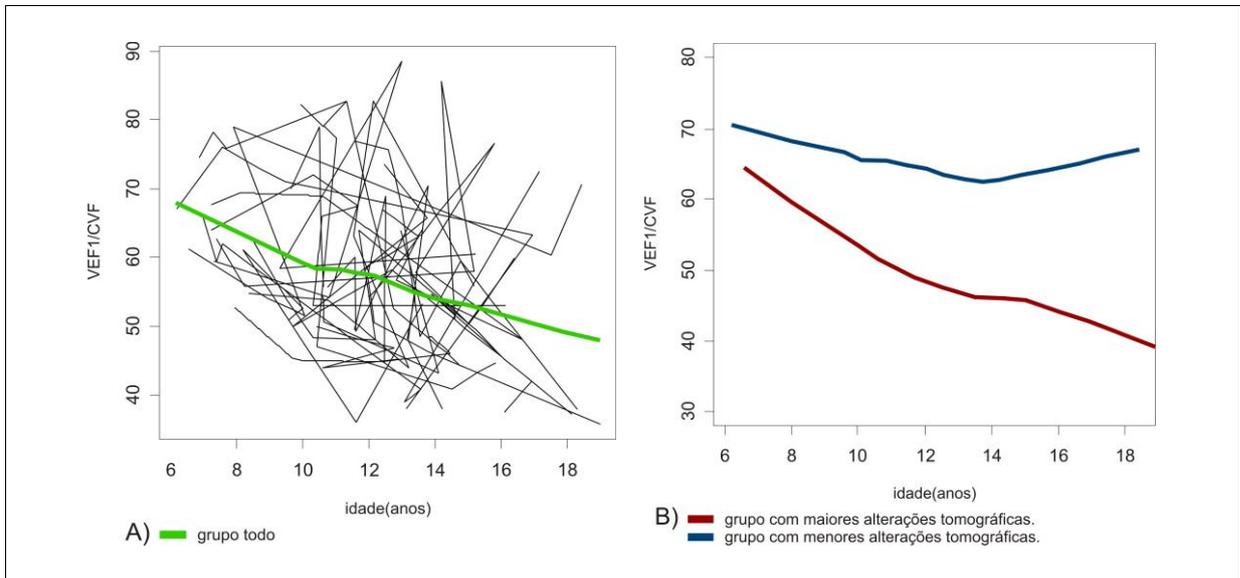


FIGURA 6 – Comparação de declínio funcional VEF₁/CVF de acordo com as alterações tomográficas

A figura 6A avalia o declínio funcional do VEF₁/CVF ao longo de todo seguimento. Mas comparando os dois grupos, observa-se pela figura 6B que os pacientes com maiores alterações tomográficas apresentaram um declínio mais acentuado desta razão.

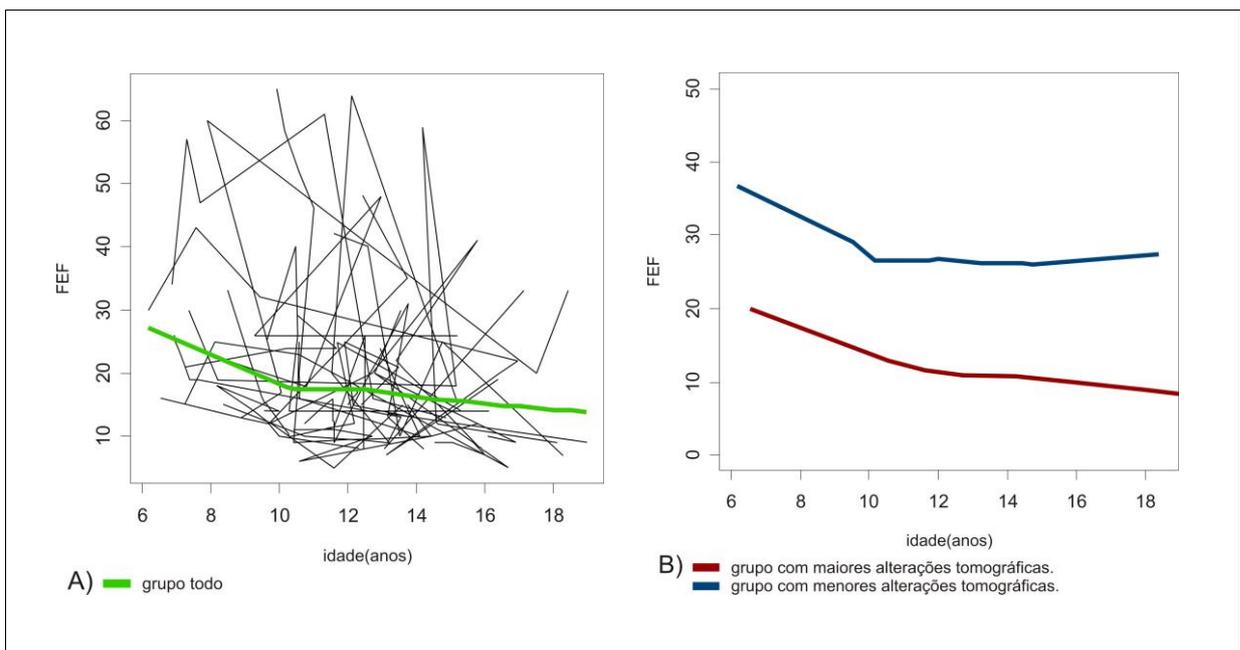


FIGURA 7 – Evolução do FEF_{25-27%}, comparando-se os grupos em relação as alterações tomográficas

Por sua vez, pela análise da figura 7A verifica-se uma redução acentuada do $FEF_{25-75\%}$ em todo o grupo. Mas, novamente, ao se comparar os dois grupos, ocorre um declínio mais acentuado no grupo com as maiores alterações tomográficas, como se verifica na figura 7B.

A tabela 4 fornece as estimativas dos parâmetros de função pulmonar do modelo de regressão linear mista ajustado com intercepto e seu respectivo intervalo de confiança a 95% (IC95%) e o *slope* anual.

Tabela 4- Função pulmonar estimada de acordo com modelo de regressão linear misto

Variáveis (%)	Estimativas			
	Intercepto (IC95%)	p	Slope (IC95%)	p
Grupo todo N=20				
CVF	61(53- 69)	< 0,001	1,02(0,57 a 1,47)	< 0,001
VEF ₁	54(47- 62)	< 0,001	-0,50(-0,89 a -0,11)	0,014
FEF _{25-75%}	30(22-38)	< 0,001	-0,56(-0,99 a -0,13)	0,01
VEF ₁ /CVF	75(69-82)	< 0,001	-1,33(-1,64 a -1,02)	< 0,001
Grupo com maiores alterações N=10				
CVF	54(43-66)	< 0,001	0,99(0,46 a 1,52)	< 0,001
VEF ₁	65(47-83)	< 0,001	- 2,2(- 3,57 a -0,83)	0,008
FEF _{25-75%}	23(16-30)	< 0,001	-0,63(-1,0 a -0,24)	0,003
VEF ₁ /CVF	74(67-81)	< 0,001	-1,7 (-2,07 a -1,33)	< 0,001

CVF: capacidade vital forçada ,VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo ,FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CV , relação VEF₁/CVF

A CVF em ambos os grupos de pacientes apresentou elevação estatisticamente significativa ao longo do tempo, em todo o grupo e naqueles com maiores alterações tomográficas; com um aumento médio de 1,02% e 0,99% ao ano, respectivamente.

Já em relação ao VEF₁ houve uma queda em ambos os grupos, mas observa-se que o declínio anual foi quatro vezes superior entre os pacientes com maiores alterações tomográficas (2,2% vs. 0,5%) comparados àqueles com menos alterações. O FEF_{25-75%} apresentou uma taxa de declínio menor, mas estatisticamente significativa, nos pacientes de todo o grupo e nos pacientes com maiores alterações tomográficas; 0,56% e 0,63% ao ano, respectivamente.

A relação VEF_1/CVF também mostrou declínio nos dois grupos, com uma taxa de 1,33% e 1,7% ao ano, em todos os pacientes e nos pacientes com maior pontuação no escore tomográfico, respectivamente.

A modelagem final incluiu as variáveis: idade e diagnóstico ao evento, ventilação mecânica no evento inicial, número de internações por exacerbações, idade ao diagnóstico e escore tomográfico. Após o ajustamento, permaneceram, com significância estatística, apenas as alterações tomográficas.

2.4 Discussão

Este estudo demonstrou que o padrão funcional na bronquiolite obliterante pós-infecciosa foi de distúrbio ventilatório obstrutivo, mas com declínio funcional ao longo do tempo de seguimento e apenas as alterações tomográficas foram as preditoras deste declínio. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) foi o parâmetro mais afetado.

Em relação ao padrão obstrutivo, os resultados do presente estudo são consistentes com a literatura, que demonstra obstrução ao fluxo aéreo de intensidade variável.^{3,4,9,18,21,23,24,25,30,34,36,47-50}

Em nosso estudo encontramos um padrão intermitente de resposta ao broncodilatador às avaliações funcionais, sendo que 45% dos pacientes apresentaram, em algum momento, variação significativa. Estes dados são consistentes com outros estudos que encontraram um percentual de 1 a 48% de variação significativa.^{4,5,9,21,23,24,30}

A variação intermitente ao broncodilatador aponta para a necessidade de que a prova broncodilatadora seja realizada em todos os testes ao longo do seguimento e, de certa forma, fornece subsídios funcionais para a administração de broncodilatador de longa ação no manejo terapêutico.

A redução no tônus das vias aéreas, potencialmente, pode levar à retenção de secreções e pode haver reversibilidade após o broncodilatador. O beta dois agonista de ação longa tem sido utilizado em pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas, apesar de não haver ensaios clínicos.⁵¹

A evolução tecnológica colocou a TCAR como uma das modalidades preferenciais na caracterização morfológica das alterações pulmonares, também em

pediatria⁵², e a literatura procurou correlacionar de forma mais precisa as alterações tomográficas e funcionais.^{10,34,53}

Em série chilena, envolvendo 17 pacientes e utilizando os escores tomográficos para fibrose cística⁵⁴ e BO pós-transplante⁵⁵, os autores encontraram uma correlação superior a 0,80 entre o VEF₁ e a presença de atenuação em mosaico e bronquiectasias.⁵³

Com as imagens tomográficas realizadas nos três primeiros anos de vida, em 21 crianças, e utilizando escore tomográfico de Bhalla, modificado por Dodd e cols.³³, os autores correlacionaram estes achados com os testes de função pulmonar atuais, observando o mesmo padrão obstrutivo, e concluíram que as anormalidades tomográficas encontradas nos primeiros anos de vida poderiam ser úteis em predizer quais pacientes teriam pior função pulmonar mais tarde na vida.³⁴

Esta correlação entre função pulmonar e tomografia é consistente também com estudo em BO que demonstrou correlação negativa entre os achados de TCAR e os parâmetros de obstrução (VEF₁, VEF₁/CVF e FEF_{25%-75%}). A correlação direta foi verificada entre VR/CPT, espessamento de paredes brônquicas e bronquiectasias.¹⁰

A avaliação da função pulmonar ao longo do tempo na BO tem sido documentada na literatura de formas diferentes: estudos transversais com corte em um ou dois momentos e longitudinais. Em estudo transversal, com função pulmonar repetida após 18 meses, não se verificou diferenças estatisticamente significantes entre os parâmetros avaliados nestes dois momentos.²⁴

Já em avaliação em médio prazo, em testes funcionais realizados ao diagnóstico e cinco anos mais tarde, observou-se o mesmo padrão obstrutivo fixo da via aérea, mas com tendência a estabilidade da função pulmonar.²¹

Corroborando a instalação precoce do distúrbio funcional, 19 pacientes foram acompanhados do início do evento e avaliados quanto à função pulmonar em dois momentos: no primeiro ano de vida e entre sete a 12 anos. Os autores demonstraram que os parâmetros funcionais não apresentaram diferenças em relação ao CVF. Entretanto, o FEF_{25%-75%} mostrou um significativo aumento, apontando para uma discreta melhoria no processo obstrutivo. Os autores concluíram que a obstrução é grave desde o início da infância e sugerem que a BO não é uma doença progressiva, embora um grau de dano estrutural e funcional possa contribuir para o declínio da função pulmonar na vida adulta.²²

Os resultados acima descritos diferem do presente estudo, que encontrou declínio da função pulmonar em uma mediana de tempo de estudo de 9,5 anos. Por sua vez, os dois estudos europeus que avaliaram a função pulmonar longitudinalmente mostraram resultados

consistentes com os do presente estudo no que se refere ao padrão obstrutivo e também de declínio dos parâmetros funcionais.^{9,23}

O estudo italiano envolvendo 11 pacientes acompanhados por uma mediana de tempo de 10,2 anos (IQR 3,2-12), onde foram analisados 126 testes espirométricos, houve um declínio anual estatisticamente significativo de 1,01%, 1,02% e 1,04% para VEF₁, VEF₁/CVF e FEF_{25%-75%}, respectivamente. A partir desse quadro, concluiu-se que a velocidade de declínio da função pulmonar define a BO como uma doença progressiva, tais como a fibrose cística e as bronquiectasias não-fibrocísticas, com persistência do padrão inflamatório. Este padrão foi analisado através de lavado broncoalveolar (LBA), que mostrou inflamação neutrofílica após vários anos da injúria inicial. A elevação de neutrófilos não foi explicada por infecção bacteriana concomitante já que as amostras microbiológicas obtidas do LBA foram negativas.⁹

O processo inflamatório também foi estudado por outros autores em revisão de biópsias e peças cirúrgicas, demonstrando-se infiltrado celular composto, sobretudo por CD8 e sugerindo que a citotoxicidade pode ser a responsável pela lesão na BO.⁵⁶ Alguns aspectos encontrados sugerem a persistência de inflamação em consequência de infecção latente por adenovírus que, através de diversos processos, podem ser reativadas, mesmo na ausência do vírus.^{56,57}

Por sua vez, autores portugueses realizaram recentemente um estudo envolvendo 30 adolescentes e adultos jovens com bronquiolite obliterante, em sua maioria pós-infecciosa, seguidos por uma média de 6,5 anos. Os pesquisadores relataram declínio de 0,59%, 1,66% e 0,44% ao ano para VEF₁, VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}, respectivamente. Este declínio significativo dos índices espirométricos contrasta com a aparente e significativa melhora clínica referida pela maioria dos pacientes, apesar da persistência da sintomatologia e dos sinais respiratórios. Os autores ainda discutem que se os valores funcionais fossem avaliados precocemente na vida e em curto espaço de tempo, não restariam dúvidas de que os níveis funcionais não se manteriam em longo prazo.²³

No presente estudo, avaliando 20 crianças e adolescentes em uma mediana de tempo de 9,5 anos foi encontrada uma taxa de declínio anual de 0,50%, 1,33% e 0,56% do VEF₁, VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}, respectivamente. Os valores de declínio anual dos parâmetros espirométricos do presente estudo são semelhantes ao do estudo português, possivelmente pela idade a avaliação semelhante: mediana de idade 14,6 anos no nosso estudo e 16,3 anos no estudo português.

Já no estudo italiano, os autores encontraram uma taxa de declínio anual de VEF₁ duas vezes superior ao do presente estudo, porém a razão VEF₁/CVF foi similar nos três

estudos. Esta razão é considerada um parâmetro de relevância clínica na doença pulmonar obstrutiva crônica.⁵⁸

Os doentes com BO apresentam na sua quase totalidade comprometimento preferencial das vias aéreas distais.^{4,5,9,30,49} Valores inferiores a 30% do previsto são considerados, por alguns autores, como preditores de BO.¹⁸ No presente estudo, o percentual de declínio anual do FEF_{25-75%} foi similar ao do estudo português, entretanto, o estudo italiano encontrou um declínio anual duas vezes superior.

No nosso estudo, avaliou-se o declínio anual dos parâmetros funcionais comparando-se o grupo quanto às alterações presentes à tomografia. Assim, observou-se que no grupo com alterações tomográficas mais acentuadas houve um declínio anual estatisticamente significativo com relação ao VEF₁/CVF e FEF_{25%-75%}. Mas, em relação aos valores de VEF₁, nos pacientes com pior escore tomográfico, este declínio foi quatro vezes superior ao grupo como um todo (2,2% vs. 0,5%). Não foi possível encontrar até o presente momento nenhum estudo que avaliasse o declínio da função pulmonar ao longo do tempo com alterações tomográficas atuais.

O declínio dos parâmetros de função pulmonar do presente estudo coloca em discussão a transposição dos pacientes pediátricos com BO para a vida adulta. Estudos que realizaram as provas de função pulmonar ainda em lactentes já demonstram um padrão de obstrução.^{25,59} Ademais, deve-se levar em consideração que já é descrita uma associação entre as infecções respiratórias em idade pediátrica e a redução da função pulmonar com o envelhecimento e com o tabagismo.⁶⁰

As tomografias do presente estudo foram realizadas no ano de 2010 com uma mediana de 12 anos após o evento agudo. Alguns autores consideram que não há alterações tomográficas ao longo do tempo.^{9,18,61,62} Não há, até o presente momento, um protocolo que defina quando e com qual periodicidade a TCAR deve ser realizada em crianças com BO. Os resultados do nosso estudo demonstraram que a função pulmonar declinou mais acentuadamente no grupo de pacientes com maiores alterações tomográficas. Isto aponta para a importância de se estabelecer um protocolo para a solicitação das TCAR em pacientes cuja função pulmonar esteja em declínio, com o objetivo de verificar a possibilidade de intervenções terapêuticas, cirúrgicas ou não.

Nosso estudo apresenta limitações. A primeira delas é que não houve identificação do agente etiológico durante o episódio agudo uma vez que as crianças foram referenciadas ao serviço muito tempo após o evento inicial. Há possibilidade de que no grupo de pacientes com alterações tomográficas acentuadas o agente etiológico seja o adenovírus. A maioria das

séries estudadas no Brasil não traz a identificação dos agentes etiológicos do evento inicial.^{24,32,34,36,49}

Utilizamos como escore tomográfico o sistema de pontuação de Bhalla, modificado por Dodd e cols.³³. Este foi utilizado em BO por outros autores que encontraram uma mediana do escore de 15 pontos (IC 95% 6-15) em estudo envolvendo 21 crianças.³⁴ Nosso estudo, com 20 pacientes, encontrou uma mediana de 11 pontos que está compreendida no IC 95% do estudo prévio.²⁴ O sistema de pontuação depende dos diferentes achados à TCAR, mas é a soma obtida de todos eles que reflete o estado geral de comprometimento estrutural da doença.⁶³

Avaliamos as imagens de TCAR e a função pulmonar de três pacientes submetidos à ressecção pulmonar e optamos por mantê-los por refletirem a gravidade do quadro funcional, que não se alterou mesmo após a intervenção cirúrgica. Outros autores optaram por manter os pacientes que foram submetidos à cirurgia torácica.¹⁰

Outra limitação é termos iniciado os testes de função pulmonar em uma mediana de idade de 8,4 anos, perdendo-se as informações da evolução da função pulmonar desde o evento agudo até a idade ao diagnóstico. Os testes de função pulmonar em lactentes permitem o esclarecimento das doenças do pulmão em desenvolvimento^{31,25} e já são disponibilizados em serviços brasileiros.²²

O pequeno número da amostra (n=20) constitui outra limitação. Entretanto, a maioria dos estudos pediátricos também apresenta esta limitação.^{3,9,18,21,36,49,50} No estudo português, que avaliou a perda de função pulmonar ao longo do tempo, os autores encontraram diferenças estatisticamente significantes com 19 crianças e adolescentes.²³ Já no estudo italiano envolvendo 11 pacientes, também se encontrou declínio significativo da função pulmonar.⁹

Apesar do consenso geral sobre a presença do processo obstrutivo, a literatura traz dados conflitantes em relação à progressão ou não da doença. Alguns autores, em estudos longitudinais, a consideram como doença progressiva^{9,23} e outros, em estudos transversais, em dois momentos, como doença já estabelecida e sem progressão ao longo do tempo.^{21,22,24}

Às incertezas da progressão ou não da doença e da permanência ou não do processo inflamatório ativo, estendem-se as incertezas terapêuticas. Assim, apenas um protocolo foi desenvolvido para a abordagem da BO.¹² A criação de evidências de prescrição para doenças consideradas raras foi agendada recentemente como uma prioridade e pode constituir um grande avanço.⁶⁴

Em conclusão, a bronquiolite obliterante pós-infecciosa apresenta um distúrbio ventilatório obstrutivo, com declínio da função pulmonar ao longo do tempo, mais acentuado nos pacientes que apresentaram maiores alterações tomográficas, sugerindo tratar-se de uma doença progressiva.

REFERÊNCIAS

1. Teper AM, Fisher GB, Jones MH. Respiratory sequelae of viral diseases: from diagnosis to treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 (Supl.2): S187-S194.
2. Santos RV, Rosário NA, Ried CA. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças. *J Bras Pneumol.*2004;30:20-5.
3. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988; 93: 460-6.
4. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest* 2001; 120(4):1101-6.
5. Champs NS, Lasmar LM, Camargos PA, Marguet C, Fisher GB, Mocelin HT. Post-infectious bronchiolitis in children. *J Pediatr.*2011; 87(3):187-198.
6. Zhang L, Silva FA. Bronchiolitis obliterans in children. *J Pediatr.*2000;76:185-92
7. Colom AJ, Teper AM. Clinical Prediction Rule to Diagnose Post- Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children. *Pediatr Pulmomol.*2009; 44:1065-9.
8. Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Pediatr Pulmonol.*2004 (Supl) 26: 64-5.
9. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni L, Betelli L, Colonna S, et al. Airway inflammation and lung function decline in childhood post infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.*2008; 43:381- 90.
10. Bandeira T, Negreiro F, Ferreira R, Salgueiro M, Lobo L, Aguiar P, Trindade JC. Clinical, radiological and physiological differences between Obliterative Bronchiolitis and Problematic Severe Asthma in adolescents and young adults as early origins of the overlap syndrome? *Pediatr Pulmonol.*2011;46:573-80.
11. Fisher GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro- Rodrigues JÁ. Post Infectious Bronchiolitis obliterans in Children. *Paediatr Respir Rev.*2010;11(4):233-9.
12. Vega-Briceno LE, Zenteno AD. Clinical guide for diagnosis and care of children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Rev Chil Enf Respir.*2009; 25:141-63.
13. Attoni AK. Post- infectious bronchiolitis obliterans: new challenges for pneumologist pediatricians. *Rev Chil Enf Respir.*2009; 25:75-76.
14. Yalcin E, Dogru D, Haliloglu M, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration.*2003;70(4):371-5.

15. McCollough CH, Primak AN, Braun N, Kofler J, Yu L, Christner J. Strategies for reducing radiation dose in CT. *Radiol Clin North Am.* 2009;47(1):27-40.
16. Chiu CY, Wong KS, Hiang YC, Lin TY. Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long term follow up. *J Paediatr Child Health.*2008; 44:129-133.
17. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr.*2008; 20:272-8.
18. Chang AB, Masel JP, Masters B. Post infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol.*1998;28:23-9.
19. Castro Rodrigues JA, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing Bronchiolitis Obliterans: A 5 –year follow up. *Pediatr Pulmonol.*2006; 41(10):947-53.
20. Hodges IGC, Milner AD, Groggins RC, and Stokes GM. Causes and management of bronchiolitis with chronic obstructive features. *Arch Dis Child.*1982;57:495-9.
21. Sardón O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro A, Corcuera P, Mintegui J, Korta J. Bronquiolitis obliterante. Evolución a médio plazo. *Pediatr (Barc)* 2012;76:58-64.
22. Mattiello R, Vidal PV, Sarria E, Pitrez PMC, Stein RT, Fisher GB, Jones MH. Tracking of lung function in children with postinfectious bronchiolitis obliterans from infancy to school age: persistence of severe airflow obstruction but no worsening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185:A2488
23. Bandeira T. Contribuição para o Estudo das Origens Pediátricas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica do Adulto: Bronquiolite Obliterante Pós- Infecçiosa. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa. Faculdade de medicina de Lisboa. Lisboa, Portugal. 2010.
24. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.*2000;29:341-50.
25. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax.*2006; 61(6):503-6.
26. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.*2005; 26:319–338.
27. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.*2005; 26:511–522.
28. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.*1997; 156:939–942

29. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.*2006; 450:76-85.
30. Aguerre V, Castanos C, Pena HG, Grenoville M, Murtagh P. Postinfections Bronchiolitis Obliterans in Children: Clinical and Pulmonary Function Findings. *Pediatr Pulmonol.* 2010; 45(12):1180-5
31. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonar disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr.*1999;134(6):730-3.
32. Mocelin HT, Fisher GB, Iriar KL, Cunha LS. Evaluacion clinica y funcional de ninos com bronquiolitis obliterans post- infecciosa com seguimiento a largo plazo. *Rev Chil Pediatr.* 2004;73(Supl):S12-17.
33. Dodd JD, Barry SC, Barry RM, Gallagher CB, Skehan SJ, Masterson JB. Thin section CT in patients with cystic fibrosis: correlation with peak exercise capacity and body mass index. *Radiol.*2006; 240(1): 237-245
34. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fisher GB, Mocelin H, Bello R, et al. Post infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function? *Pediatr Pulmonol.*2010;45: 316-9.
35. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiol.*2008; 246:697–722.
36. Mattiello R, Mallol J, Fisher GB, Mocelin H, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescentes with postinfections bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(4):453-459.
37. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children. Philadelphia: WB Saunders; 1971. p.273.
38. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Knudson DE. Normal expiratory flow volume curve with growth and ageing. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 127:725-34
39. Cook CD, Hamann JF. Relation of lung volumes to height in healthy persons between the ages of 5 and 38 years. *The Journal of pediatrics.*1961, 59(3): 710-4.
40. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, et al. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med.*2008; 177:253–260.
41. Harf A. How to express the reversibility of bronchial obstruction? *Eur Respir J.*1992; 5:919-20.
42. Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.*1995;50:511–6.
43. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer Ph.H, Cockcroft DW, O’Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness. *Eur Respir J.*1993; 6 (Suppl 16):53-83.

44. Pinheiro JC & Bates DM (2000) *Mixed-effects Models in S and S-Plus*. New York: Springer-Verlag.
45. Swyer PR, James GC. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax*.1953; 8:133-6.
46. MacLeod WM. Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax*.1954; 9:147-53.
47. Sly PD, Soto-Quiros ME, Landau LI, Hudson I, Newton-John H. Factors predisposing to abnormal pulmonary function after adenovirus type 7 pneumonia. *Arch Dis Child*. 1984; 59:935-9.
48. Zenteno DA, Puppo HG, Gonzalez RV, Pavón DT, Vera RU, Torres RC, Kuo CK, Perez MA, Girardi GB. Test de marcha de seis minutos em niños com bronquiolitis obliterante postviral. Correlación con espirometria. *Rev Chil Enf Respir*.2008; 24:15-9.
49. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fisher GB, Mocelin HT, Barreto SS, et al. Avaliação funcional durante o exercício em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós infecciosa. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84 (4):337-43.
50. Linares M, Meyer R, Soto G. Evaluacion de la respuesta broncodilatadora em pacientes secuelados de adenovirus. *Rev Chil Pediatr*.2004; 75(Supl):S37-44.
51. Staffl P, Carr SB. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: its diagnosis and management. *Arch Dis Child Educ Pract*.2010; 95:73–82.
52. Rossi UG, Owens CM. The radiology of chronic lung disease in children. *Arch Dis Child*.2005; 90:601-7.
53. Soto G, Linares M, Diaz JC, Escaffi JA, Pedersen F, Mardones N et al. Tomografia computada de alta resolution em niños com dano pulmonar por adenovirus: caracterizacion y correlacion con funcion pulmonar. *Rev Chil Radiol*.2002; 8(4): 149-153.
54. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cystic Fibrosis: scoring system with thin section CT. *Radiol*.1991; 179:783-8.
55. Siegel MJ, Bhalla S, Gutierrez FR, Hildbolt C, Sweet S. Post lung transplantation bronchiolitis obliterans syndrome: usefulness of expiratory thin section CT for diagnosis. *Radiol*.2001; 220(2):455-462.
56. Mauad T, van Schadewijk A, Schrupf J, Hack CE, Fernezlian S, Garippo AL, et al. Lymphocytic Inflammation in Childhood Bronchiolitis Obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38:233-9.
57. Hogg JC. Role of Latent Viral Infections in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*.2001; 164:71S-77S.

58. Barisione, G., Crimi, E., Bartolini, S., Saporiti, R., Copello, F., Pellegrino, R. et al. (2009). How to interpret reduced FEV1/VC ratio with normal FEV1. *Eur Respir J.* 2009; 33: 1396–1402.
59. Vega-Briceno LE. Post- infectious bronchiolitis obliterans. Does South America Have the answer? *Rev Chil Enf Respir.* 2009; 25:139-40.
60. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med.* 1987; 317:1309-1314.
61. Chan PW, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology.* 2000; 5:369-75.
62. Suga K, Ishikawa Y, Motoyama K, Kume N, Matsunaga N. Irreversible long-term pulmonary functional impairments after adenovirus type-7 pneumonia: assessment with xenon-133 ventilation and Tc-99m MAA perfusion studies. *Eur Radiol.* 2000; 10(9):1411–5.
63. Jong PA, Dodd JD, Coxson HO, Storness-Bliss C, Paré PD, Mayo JR, Levy RD. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation: early detection using computed tomographic scanning. *Thorax.* 2006; 61:799-804.
64. Smyth, AR, Barbato, A, Beydon N, Bisgaard, H, Boeck K, Brand P et al. Respiratory Medicines for children: current evidence, unlicensed use and research priorities. *Eur Respir J.* 2010; 35:247-265.

ANEXOS

Anexo A - Protocolo de pesquisa

PROTOCOLO DE PESQUISA

Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina/ Universidade Federal de Minas Gerais

I - Identificação:

1. Nome: _____
2. Número da Pesquisa: _____
3. Número de registro no SAME: _____
4. Gênero: (1) Masculino (2) Feminino
5. Raça: (1) Branco (2) Negro (3) Mista (4) Indígena
6. Data de Nascimento: ____/____/____
7. Procedência (Nome Serviço): _____
8. Cidade de origem da criança: _____
9. Data de Admissão no Serviço de Pneumo/HC: ____/____/____
10. Idade à Admissão no Serviço de Pneumo/HC: _____
11. Diagnóstico de encaminhamento: _____
12. Escolaridade (número de anos na escola): _____
13. Escolaridade da mãe (número de anos na escola): _____
14. Número de irmãos: _____
15. Renda familiar (salários mínimos): _____
16. Endereço atual: _____
17. Telefone: _____

II – História Progressiva:

18. Intercorrências na gestação: (1) Não (2) Sim _____
19. Tabagismo materno na gravidez: (1) Não (2) Sim - Nº Cigarros/dia _____
20. Idade Gestacional (semanas): _____
21. Parto: (1) Normal (2) Cesária – Motivo _____
22. Peso de nascimento (gramas): _____
23. Apgar 5': _____
24. Ventilação mecânica no período neonatal: (1) Não (2) Sim – Idade (dias) _____
25. Aleitamento materno: (1) Não (2) Sim - Duração (meses) _____

26. Número de internações no primeiro ano de vida: _____
27. Internações em UTI no primeiro ano de vida: (1) Não (2) Sim _____
28. Idade de início dos sintomas respiratórios (meses): _____
29. Idade do diagnóstico (meses): _____
30. Provável doença responsável por injúria pulmonar: _____
31. Idade da injúria que causou a BO (meses): _____
32. Vírus identificado no episódio inicial: (1) Adeno (2) VRS (3) Inlu (4) Parainflu (5) Adeno+outro (6) outra combinação (0) não identificado _____
33. Tempo de internação no episódio inicial (dias): _____
34. Internação em UTI no episódio inicial: (1) Não (2) Sim (0) Sem informação _____
35. Necessidade de ventilação mecânica no episódio inicial: (1) Não (2) Sim (0) Sem informação _____
36. Uso de O2 no episódio inicial: (1) Não (2) Sim (dias) (0) Sem informação _____
37. Uso de Pulsoterapia no episódio inicial: (1) Não (2) Sim (0) Sem informação _____
38. Uso de Oxigenoterapia domiciliar: (1) Não (2) Sim (0) Sem informação _____
39. Tempo de Oxigênio domiciliar (meses): _____
40. Ainda em uso de Oxigênio domiciliar: (1) Não (2) Sim _____
41. Número de admissões no primeiro ano de vida pós-injúria: _____
42. Número de admissões após os 2 anos de injúria: _____
43. Número total de admissões: _____
44. Número de exacerbações obstrutivas nos últimos 6 meses: _____
45. Número de exacerbações infecciosas nos últimos 6 meses: _____
46. Cirurgia: (1) Não (2) Sim _____
47. Tipo de cirurgia: _____
48. Frequência à creche no início da doença: (1) Não (2) Sim _____
49. Idade de início de frequência à creche (dias): _____
50. História familiar de asma: (1) Não (2) Sim (0) Sem informação
 Pai: _____ Mãe: _____ Irmãos: _____ Outros: _____
51. Tabagistas atuais: (1) Não (2) Sim (0) Sem informação
 Pai: _____ Mãe: _____ Irmãos: _____ Outros: _____
52. Comorbidades: _____
53. Varicela: (1) Não (2) Sim – Idade (meses) _____
54. Transplante: (1) Não (2) Sim _____
55. Óbito: (1) Não (2) Sim _____

56. Tempo de seguimento maior de 5 anos: (1) Não (2) Sim

III – Exame Inicial no Serviço de Pneumologia Pediátrica:

57. Data: ____/____/____

58. Peso (gramas): _____

59. Estatura (cm): _____

60. Sintomas: _____

61. Exame físico: _____

62. Saturação em ar ambiente: _____

IV – Acompanhamento no ambulatório de Pneumologia Pediátrica:

63. Sintomas e exame físico:

Ano	Número de exacerbações	Sintomas: (1) Sibilância (2) Tosse (3) Limitação a esforço (4) Assintomático (5) Outro	Exame físico: (1) Sibilos (2) Crepitações (3) Baqueteamento (4) Deformidade torácica (5) Taquipnéia (6) Esforço (7) Outro

64. Antropometria:

Data	Peso	Altura

65. Tratamento em uso:

a) Corticoide inalatório: (1) Não (2) Sim _____

b) Corticoide sistêmico: (1) Não (2) Sim _____

c) LABA isolado ou combinado: (1) Não (2) Sim _____

d) Macrolídeo: (1) Não (2) Sim _____

e) Fisioterapia: (1) Não (2) Sim _____

f) Nutrição: (1) Não (2) Sim _____

g) Reabilitação pulmonar: (1) Não (2) Sim _____

h) Oxigenioterapia: (1) Não (2) Sim _____

66. Radiografia de tórax do evento inicial:

(1) Normal (2) Alterada (0) Sem informação _____

67. Internações:

Idade	Diagnóstico	Tratamento

68. Espirometrias

Data	CVF	%	VEF1	%	FEF	%	VEF1/ CVF	BD VEF1	VR	CPT	VR/CPT

69. Propedêutica:

Exame	Data	Resultado
Radiografia de tórax		
Cintilografia		
PPD		
Teste do suor		
Imunoglobulinas		

HIV			
IgE			
pHmetria			
α1-antitripsina			
Cultura de escarro			
Teste alérgico			
Hemograma			
Broncoscopia			
Teste de caminhada			
ECG			
ECO			
Outros			

V. Última Consulta no Ambulatório

71. Data: ____/____/____

72. Peso (gramas): _____

73. Estatura (cm): _____

74. Sintomas: _____

75. Exame físico: _____

76. Saturação em ar ambiente: _____

Anexo B – Parecer ético (Tomografias de tórax)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto CAAE 0430.0.203.000-08

Interessado(a): Profa. Laura Maria de Lima Belizário Facuy Lasmar
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 17 de agosto de 2011, as alterações, abaixo relacionadas, referentes ao projeto de pesquisa intitulado **"Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos, funcionais, radiológicos e dos marcadores inflamatórios não invasivos"**:

- o TCAR (Tomografia Computadorizada de Alta Resolução);
- o Avaliação clínica do paciente (análise do aspecto nutricional dos pacientes);
- o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo C – Escore tomográfico



Protocolo para análise das tomografias de tórax

Paciente:

Data do exame:

Qualidade do exame: 1-ótimo 2-razoável 3-ruim 4-não avaliável

Categoria	0	1	2	3
Gravidade da bronquiectasia	Normal	Lúmen levemente maior que o do vaso adjacente	Lúmen 2 a 3x maior que o do vaso adjacente	Lúmen maior que 2 a 3x o do vaso adjacente
Espessamento peribrônquico	Normal	Espessura da parede brônquica igual ao do vaso adjacente	Espessura da parede brônquica ≤ 2 x ao do vaso adjacente	Espessura da parede brônquica > 2 x o do vaso adjacente
Extensão da bronquiectasia (nº de segmentos broncopulmonares)	Normal	1-6	6-9	>9
Extensão de broncoceles (nº de segmentos broncopulmonares)	Normal	1-5	6-9	>9
Abcessos ou escavação (nº de segmentos broncopulmonares)	Normal	1-5	6-9	>9
Gerações da divisão brônquica envolvida (bronquiectasia/rolha)	Normal	Até 4 (hilar)	Até 5 (medular)	Até 6 (cortical)
Número de bolhas	Normal	1	2	>4
Enfisema (nº de segmentos broncopulmonares)	Normal	1-5	>5	-
Colapso/consolidação	Normal	Subsegmentar	Segmentar/lobar	-
Perfusão em mosaico <u>Insp.</u> (nº de segmentos broncopulmonares)	Normal	1-5	6-9	>9
Aprisionamento de ar <u>Exp.</u> (nº de segmentos broncopulmonares)	Normal	1-5	6-9	>9

Anexo D – Parecer ético

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 430/08

Interessado(a): Profa. Laura Maria de Lima Belizário Facuy Lasmar
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de outubro de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos, funcionais, radiológicos e dos marcadores inflamatórios não invasivos**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpge@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **MARIANA DE FÁTIMA VIANA PIMENTA** nº de registro 2011661182. Às quatorze horas, do dia **doze de dezembro de dois mil e doze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"PERDA DE FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA"**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Prof^ª. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof ^ª . Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar / Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos	Instituição: UFSJ	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof ^ª . Cristina Gonçalves Alvim	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof ^ª . Karla Emilia de Sá Rodrigues	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada Aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 12 de dezembro de 2012.

Prof^ª. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar / Orientador Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar

Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos Paulo Augusto Moreira Camargos

Prof^ª. Cristina Gonçalves Alvim Cristina Gonçalves Alvim

Prof^ª. Karla Emilia de Sá Rodrigues Karla Emilia de Sá Rodrigues

Prof^ª. Ana Cristina Simões e Silva/Coordenadora Ana Cristina Simões e Silva

Prof^ª. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina, UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar, Paulo Augusto Moreira Camargos, Cristina Gonçalves Alvim e Karla Emília de Sá Rodrigues aprovou a dissertação de mestrado intitulada: "PERDA DE FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA" apresentada pela mestranda **MARIANA DE FÁTIMA VIANA PIMENTA** para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 12 de dezembro de 2012.

Prof^a. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar
Orientadora

Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos

Prof^a. Cristina Gonçalves Alvim

Prof^a. Karla Emília de Sá Rodrigues

