

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

**RAQUEL VIDICA FERNANDES**

**ASMA GRAVE REFRATÁRIA E BRONQUIOLITE OBLITERANTE  
PÓS-INFECCIOSA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:  
Como Diferenciá-las quanto aos Aspectos Tomográficos, Funcionais e de  
Marcadores Não Invasivos do Processo Inflamatório?**

**Belo Horizonte**  
**2013**

**RAQUEL VIDICA FERNANDES**

**ASMA GRAVE REFRATÁRIA E BRONQUIOLITE OBLITERANTE  
PÓS-INFECCIOSA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:  
Como Diferenciá-las quanto aos Aspectos Tomográficos, Funcionais e de  
Marcadores Não Invasivos do Processo Inflamatório?**

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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar.

**Belo Horizonte  
Faculdade de Medicina - UFMG  
2013**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Prof. Clélio Campolina Diniz

**Vice-Reitora:** Prof<sup>ª</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

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

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Renato de Lima 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<sup>ª</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Chefe do Departamento de Pediatria:** Prof<sup>ª</sup>. Benigna Maria de Oliveira

**Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde -**

**Saúde da Criança e do Adolescente:** Prof<sup>ª</sup>. 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. Alexandre Rodrigues Ferreira

Prof<sup>ª</sup>. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof<sup>ª</sup>. Ivani Novato Silva

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Prof<sup>ª</sup>. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Suelen Rosa de Oliveira (Representante Discente)

*A Deus, pela oportunidade.*

*Aos meus queridos pais,  
pelo apoio, amor e incentivo.*



## **AGRADECIMENTOS**

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

À Professora Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar, orientadora deste estudo, pelo carinho, amizade, confiança, apoio e incentivo.

Ao Professor Paulo Augusto Moreira Camargos, sem o qual não seria possível conhecer o grupo de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG e a minha vinda para Belo Horizonte.

Ao grupo de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, por me ajudar a amadurecer meu interesse pela pesquisa.

Às amigas do ambulatório de pneumologia pediátrica geral: Mariana Pimenta, Sílvia Fernandes e Andrea Amaral; aos amigos do Centro Multidisciplinar de Asma de Difícil Controle (CEMAD): Wenderson Andrade, Mariana de Oliveira, Cristiane Tonelli e Mônica Queiroz; e aos residentes de pneumologia pediátrica da UFMG: Guilherme Rache, Maria Fernanda Maciel e André Bicalho, pela disponibilidade em ajudar e pelo companheirismo.

Aos funcionários do Laboratório de Função Pulmonar do Bias Fortes, em especial à Dr<sup>a</sup>. Nara Sulmonett, chefe desse serviço, e aos técnicos Manoel e Mara, pela realização das espirometrias e broncoprovocação.

Aos funcionários do ambulatório São Vicente e do Bias Fortes (onde funciona o CEMAD), do SAME e do Laboratório Central do Hospital das Clínicas, pela disponibilidade em me auxiliar na coleta de dados.

À Dr<sup>a</sup>. Maria Luiza Bernardes, por ter disponibilizado a realização das tomografias de tórax na Axial Medicina Diagnóstica e também por ter analisado cada uma delas. E também à amiga Jesiane, que também contribuiu na análise das tomografias.

Ao Prof. Enrico Colosimo, pela disponibilidade e auxílio com as análises estatísticas.

Ao patologista Dr. Raimundo Fontenelle e à técnica em patologia clínica Márcia, pela dedicação na análise do escarro induzido.

Aos pais e pacientes, que confiaram e concordaram com a realização desta pesquisa, sem os quais ela seria impossível.

Aos professores da Pediatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, em especial à Lusmaia Damasceno, Paulo Sucasas e Heleci Fernandes, pelo apoio ao meu aprimoramento no meio acadêmico.

À amiga Allice, pela ajuda na tradução do abstract para o inglês e por ter me escutado nos momentos de desabafo e a todos os meus amigos que contribuíram direta ou indiretamente.

Aos meus pais e aos meus irmãos, Ana Rita, Maria Mirtes e Rafael, pessoas que me proporcionaram oportunidades e que me permitiram o alcance dos meus sonhos e objetivos.

## **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) – Aspectos tomográficos e funcionais da asma grave e da bronquiolite obliterante

Artigo 2 (Original) – Asma grave refratária e bronquiolite obliterante pós-infecciosa em crianças e adolescentes: como diferenciá-las quanto aos aspectos tomográficos, funcionais e de marcadores não invasivos do processo inflamatório?

Nos artigos foi realizado o maior número de análises, de forma a explorar ao máximo os dados obtidos. O número de tabelas apresentadas supera o preconizado pelas normas editoriais vigentes e, após discussão e recomendação dos examinadores, a versão a ser submetida à publicação conterà menor número delas.

“Justo quando a lagarta achou  
que o mundo tinha acabado,  
ela virou uma borboleta”.

Lamartine.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
AG	Asma grave
AGP	Asma grave problemática
AGR	Asma grave refratária
ALARA	<i>As low as reasonably achievable</i>
ARIA	<i>Allergic rhinitis and its impact in asthma</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BD	Broncodilatador
BO	Bronquiolite obliterante
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
BOPI	Bronquiolite obliterante pós-infecciosa
CEMAD	Centro Multidisciplinar de Asma de Difícil Controle
COEP	Comitê de ética em pesquisa
CPT	Capacidade pulmonar total
CTDI	<i>Computed tomography dose index</i>
CVF	Capacidade vital forçada
DP	Desvio-padrão
DVO	Distúrbio ventilatório obstrutivo
EI	Escarro induzido
ERS	<i>European respiratory society</i>
EUA	Estados Unidos da América
FEF <sub>25%</sub>	Fluxo expiratório forçado em 25% da capacidade vital
FEF <sub>25-75%</sub>	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital
FEF <sub>75%</sub>	Fluxo expiratório forçado em 75% da capacidade vital
FeNO	Fração exalada de óxido nítrico
GLI	<i>Global Lung Initiative</i>
HC/UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IgE	Imunoglobulina E
L	Litro
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mL	Mililitros
NR	Não realizado
OMS	Organização Mundial da Saúde
PD20	Queda de 20% do VEF <sub>1</sub> após inalação de carbacol
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF <sub>1</sub> /CVF	Razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (Tiffenau)
VR	Volume residual
VR/CPT	Razão entre o volume residual e a capacidade pulmonar total

## SUMÁRIO<sup>1</sup>

1 ARTIGO DE REVISÃO: ASPECTOS TOMOGRÁFICOS E FUNCIONAIS DA ASMA GRAVE E DA BRONQUIOLITE OBLITERANTE.....	12
2 ARTIGO ORIGINAL: ASMA GRAVE REFRATÁRIA E BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: COMO DIFERENCIÁ-LAS QUANTO AOS ASPECTOS TOMOGRÁFICOS, FUNCIONAIS E DE MARCADORES NÃO INVASIVOS DO PROCESSO INFLAMATÓRIO?.....	36
APÊNDICES E ANEXOS.....	59

---

<sup>1</sup> 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. As referências obedeceram à normatização Vancouver.

# 1 ARTIGO DE REVISÃO: ASPECTOS TOMOGRÁFICOS E FUNCIONAIS DA ASMA GRAVE E DA BRONQUIOLITE OBLITERANTE

## Resumo

**Introdução:** a diferenciação clínica entre asma grave e bronquiolite obliterante (BO) é, às vezes, um desafio, devido à possível sobreposição dos sintomas clínicos, radiológicos e funcionais e ambas são doenças pulmonares obstrutivas crônicas. **Objetivo:** rever as principais alterações tomográficas e funcionais da asma grave e da bronquiolite obliterante. **Fonte de dados:** realizou-se revisão não sistemática da literatura entre 1990 e 2013 nas bases de dados LILACS, Medline, HighWire, Scielo e Pubmed. **Síntese dos dados:** as alterações tomográficas mais frequentemente encontradas em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante são bronquiectasias e atenuação em mosaico. Já na asma grave, as alterações mais encontradas são espessamento de paredes brônquicas e aprisionamento aéreo. Quanto aos aspectos funcionais, na BO tem sido descrito um padrão de obstrução crônica ao fluxo aéreo associada à lesão inflamatória de pequenas vias aéreas. Na asma grave observa-se também distúrbio ventilatório obstrutivo, reversível ou fixo. Nos únicos dois estudos encontrados na literatura - nenhum dos dois englobando apenas crianças e adolescentes - que compararam essas duas doenças, encontrou-se como alterações mais encontradas: bronquiectasias, espessamento de paredes brônquicas, atenuação em mosaico e aprisionamento aéreo. Já em relação aos parâmetros funcionais, esses dois estudos encontraram diferenças estatisticamente significantes principalmente em relação à capacidade vital forçada (CVF) e ao volume residual/ capacidade pulmonar total (VR/CPT) entre as duas doenças. **Conclusões:** a partir dos artigos encontrados, observou-se que a asma grave e a bronquiolite obliterante possuem sobreposição de alterações funcionais e tomográficas. Valores de fluxo expiratório forçado em 25% e 75% da capacidade vital ( $FEF_{25-75\%}$ ) inferior a 30% e bronquiectasias e atenuação em mosaico, na maioria dos estudos, falam mais a favor de bronquiolite obliterante.

**Palavras-chave:** Bronquiolite obliterante. Asma. Crianças e adolescentes. Espirometria. Tomografia.



## Abstract

### **Review Article: Tomographic and Functional Aspects of Severe Asthma and Bronchiolitis Obliterans**

**Introduction:** The clinical differentiation between severe asthma and bronchiolitis obliterans is sometimes a challenge, because of a possible overlap of clinical symptoms, radiological and functional parameters, and both are chronic obstructive pulmonary diseases. **Objectives:** Review the principal tomographic and functional alterations of severe asthma and bronchiolitis obliterans. **Data source:** A non-systematic review of the literature from 1990 to 2013 was carried out using the databases LILACS, Medline, HighWare, Scielo and Pubmed. **Data synthesis:** The tomographic changes more frequently found in children and adolescents with bronchiolitis obliterans were bronchiectasis and mosaic attenuation. In severe asthma, the alteration most frequently found were bronchial wall thickening and air trapping. Concerning to functional aspects, in BO has been described a pattern of chronic obstruction to airflow associated to inflammatory lesion of small airway. In severe asthma is also observed obstructive lung disease, reversible or fixed. In the only two studies found in literature – any of them encompassing only children and adolescents - comparing these diseases was seen as changes most found: bronchiectasis, bronchial wall thickening, mosaic attenuation and air trapping. When it came to relation to functional parameters, this two studies found statistically significant differences mostly in relation to FVC and RV/TLC between this two diseases. **Conclusions:** In the articles found, it was observed that severe asthma and bronchiolitis obliterans presents overlap of functional and tomography alterations. Value of  $FEF_{25-75\%}$  below to 30% and the presence of bronchiectasis and mosaic attenuation, in most of the studies, speak in favor of bronchiolitis obliterans.

**Key words:** Bronchiolitis obliterans. Asthma. Children and adolescents. Spirometry. Tomography.

## Introdução

A diferenciação clínica entre asma grave (AG) e bronquiolite obliterante (BO) é, às vezes, um desafio, devido à possível sobreposição dos sintomas clínicos, radiológicos e funcionais e ambas são doenças pulmonares obstrutivas crônicas<sup>1,2</sup>.

A BO é caracterizada por obstrução crônica ao fluxo aéreo em decorrência de processo inflamatório e fibrose das pequenas vias aéreas<sup>3</sup> e a forma pós-infecciosa (BOPI) é a mais comum em crianças<sup>3</sup>. O diagnóstico é geralmente baseado na história de infecção do trato respiratório inferior (bronquiolite viral aguda ou pneumonia) nos primeiros três anos de idade, principalmente associada ao adenovírus, seguido por doença pulmonar obstrutiva crônica persistente com achados de imagem característicos<sup>3-5</sup> e função pulmonar com predomínio de distúrbio ventilatório obstrutivo<sup>3-6</sup>.

A prevalência real da BO não é conhecida. No entanto, vários estudos sugerem predominância de casos no hemisfério Sul (Argentina, Brasil, Chile e Nova Zelândia), com menor frequência nos Estados Unidos e Europa<sup>4-7</sup>. Recentemente, essa predominância tem sido reconhecida como sendo maior do que anteriormente se acreditava, devido aos avanços da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), cada vez mais utilizada na investigação de lesões brônquicas e das vias aéreas<sup>8,9</sup>. Apesar de a prevalência da BO ser desconhecida, tem impacto na utilização de recursos de saúde semelhante à fibrose cística, com múltiplas internações por exacerbações infecciosas e obstrutivas<sup>10</sup>.

Por sua vez, a AG tem prevalência estimada de 5%<sup>11,12</sup> e consome em torno de 95% dos recursos do sistema de saúde destinados à asma<sup>13,14</sup>. Esta é definida quando não se obtém o controle, apesar da utilização de doses diárias de pelo menos 800 µg de budesonida ou equivalente associados a broncodilatador de longa duração e/ou antileucotrieno por no mínimo seis meses, após investigação detalhada de diagnósticos alternativos, comorbidades e adesão ao tratamento<sup>13,15-17</sup>.

Conceituar a gravidade e o controle da asma é importante na avaliação da resposta ao tratamento. A Organização Mundial de Saúde (OMS), na tentativa de uniformizar as definições, subdividiu a AG em três grupos, que implicam diferentes mensagens de saúde pública e desafios: AG não tratada, AG de difícil

tratamento e AG resistente ao tratamento<sup>18,19</sup>, sendo os dois últimos grupos classificados como asma grave problemática (AGP)<sup>19-21</sup>.

A asma de difícil tratamento é aquela cuja falha no controle é devida a alguns fatores tais como: má-adesão ao regime terapêutico, ambiente não controlado, questões psicossociais e comorbidades (como rinossinusites e doença do refluxo gastroesofágico). Já a asma grave refratária (AGR) pode ser subdividida em dois outros grupos, a saber: aquele cujo controle não é adquirido, apesar dos níveis elevados de tratamento recomendado (resistente ao corticosteroide), e aquele cujo controle só é mantido com o nível mais elevado de tratamento recomendado<sup>18-21</sup>.

Nesta revisão de literatura foram encontrados apenas dois estudos<sup>1,22</sup> que comparam os achados tomográficos e funcionais dos pacientes com BO e AG. Ambos envolveram crianças, adolescentes e adultos<sup>1,22</sup>. O primeiro deles encontrou que apenas o achado do padrão de atenuação em mosaico foi estatisticamente significativo para diferenciar as duas doenças<sup>1</sup>. Já no segundo, foram significativamente mais altos os escores de hipoatenuação à inspiração, aprisionamento aéreo expiratório e bronquiectasias, além do padrão de atenuação em mosaico nos pacientes com BO comparados aos pacientes com AG<sup>22</sup>.

Pelo exposto, evidencia-se que a literatura é escassa em publicações sobre as diferenças radiológicas e funcionais entre a AG e a BO. Assim, o objetivo deste artigo é rever as principais alterações tomográficas e funcionais da AG e da BO.

### **Fonte dos dados e critérios de seleção dos artigos**

As referências para esta revisão compreendem os trabalhos publicados entre 1990 e 2013 nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), HighWire, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e PubMed, a partir dos descritores “*bronchiolitis obliterans, asthma, tomography, spirometry, children and adolescents*”. Foram selecionados esses descritores, pois “*severe asthma*” e “*post infectious bronchiolitis obliterans*” não se encontram inseridos no *site* da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME).

Os descritores foram agrupados, sendo selecionado primeiramente “*bronchiolitis obliterans and tomography and children*”, “*bronchiolitis obliterans and*

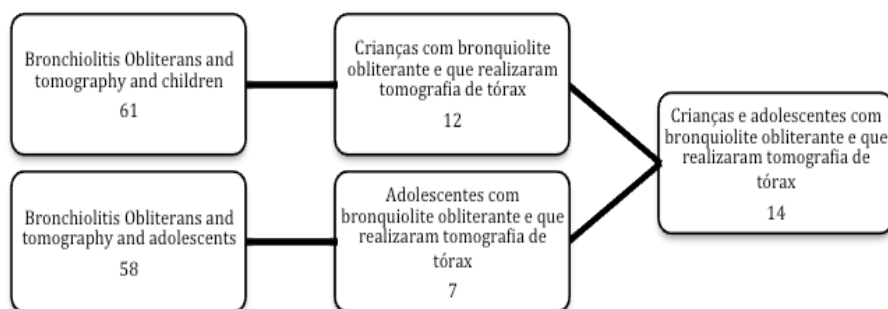
*tomography and adolescents*”, “*bronchiolitis obliterans and spirometry and children*” e “*bronchiolitis obliterans and spirometry and adolescents*” separados e “*asthma and tomography and children*”, “*asthma and tomography and adolescents*”, “*asthma and spirometry and children*” e “*asthma and spirometry and adolescents*” separados. Por fim, foram agrupados “*bronchiolitis obliterans, asthma and tomography*” e “*bronchiolitis obliterans, asthma and spirometry*”, acrescentando “*children and adolescents*” separadamente a cada um deles.

Como foram encontrados poucos artigos com esses descritores agrupados, optou-se por fazer uma nova pesquisa colocando esses termos como “título, resumo ou assunto” (em vez de descritor).

Com esses termos, 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 e incluídos os artigos com resultados relevantes e bem analisados, entre eles, artigos originais e de revisão que objetivaram descrever e/ou discutir as principais alterações tomográficas na AG e/ou na BO, dando mais ênfase nos resultados encontrados em crianças e adolescentes.

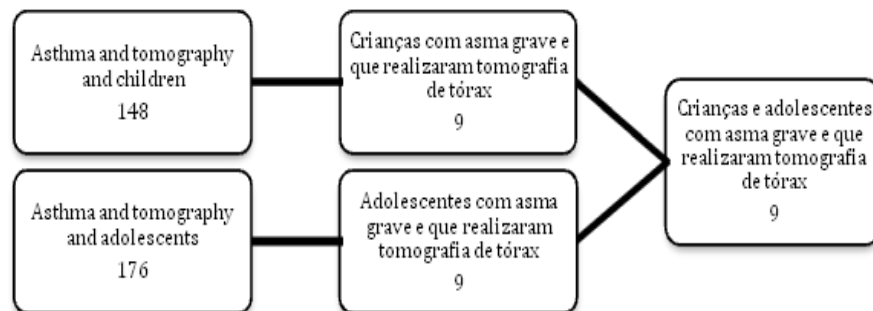
Foram encontrados 61 e 58 artigos com os termos “*bronchiolitis obliterans and tomography*” agrupados com “*children*” e “*adolescents*”, respectivamente. Destes, apenas 14 permaneceram após a leitura dos resumos, os quais incluíram apenas aqueles que abordavam crianças e adolescentes com BOPI e que realizaram tomografia de tórax.

FIGURA 1 – Esquema de busca de artigos sobre bronquiolite obliterante e tomografia em crianças e adolescentes



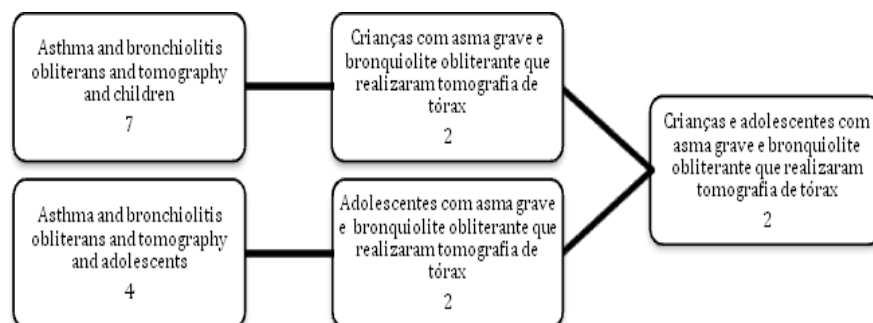
Obtiveram-se 148 e 176 artigos com os termos “*asthma and tomography*” associados a “*children*” e “*adolescents*”, respectivamente. Destes, apenas nove permaneceram após a leitura dos resumos, os quais incluíram apenas os artigos que abordavam crianças e adolescentes com AG e que realizaram tomografia de tórax.

FIGURA 2 – Esquema de busca de artigos sobre asma e tomografia em crianças e adolescentes



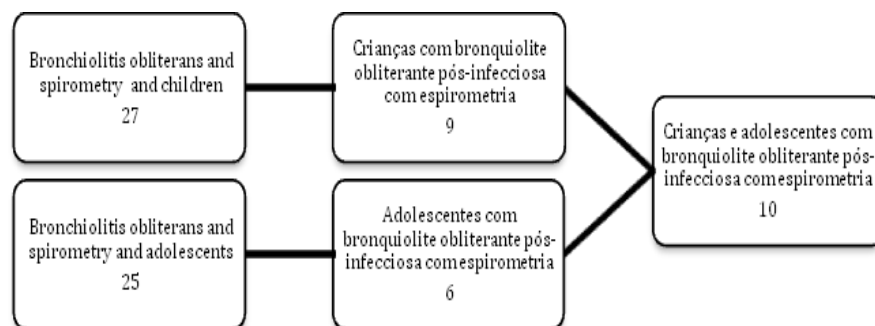
Com os termos “*bronchiolitis obliterans and asthma and computed tomography*” agrupados com “*children*” e “*adolescents*”, foram encontrados sete e quatro artigos, respectivamente. Destes, apenas dois permaneceram após a leitura dos resumos, os quais incluíram apenas os artigos sobre crianças e adolescentes com AG e BOPI e que realizaram tomografia de tórax.

FIGURA 3 – Esquema de busca de artigos sobre asma e bronquiolite obliterante e tomografia em crianças e adolescentes



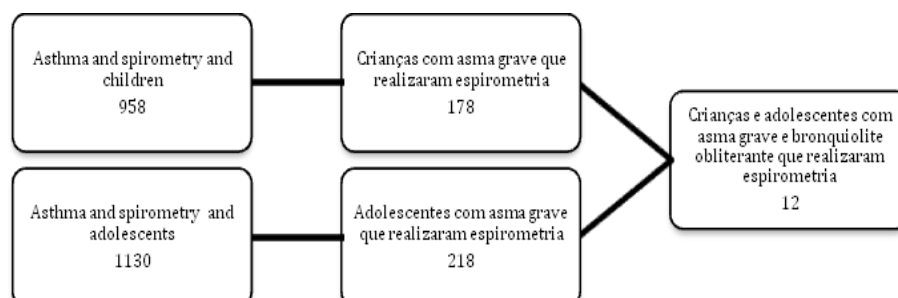
Obtiveram-se 27 e 25 artigos com os termos “*bronchiolitis obliterans and spirometry*” associados a “*children*” e “*adolescents*”, respectivamente. Destes, apenas 10 permaneceram após a leitura dos resumos, os quais incluíram apenas os artigos a respeito de crianças e adolescentes com BOPI e que realizaram espirometria. Inseriu-se também uma dissertação sobre BOPI e função pulmonar.

FIGURA 4 – Esquema de busca de artigos sobre bronquiolite obliterante e espirometria em crianças e adolescentes



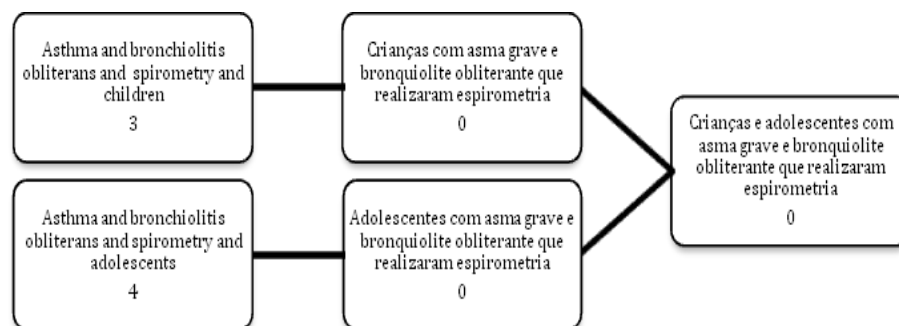
Foram encontrados 958 artigos com os descritores “*asthma and spirometry*” associados a “*children*” e 1.130 artigos com os descritores “*asthma and spirometry*” agrupados com “*adolescents*”. Ao acrescentar “*severe*” como título, resumo ou assunto (já que “*severe asthma*” não é um descritor), foram registrados 178 e 218 artigos quando associados a “*children*” e “*adolescents*”, respectivamente. Destes, apenas 12 permaneceram após a leitura dos resumos, os quais incluíram apenas os artigos sobre crianças e adolescentes com AG e que realizaram espirometria.

FIGURA 5 – Esquema de busca de artigos sobre asma e espirometria em crianças e adolescentes



Com os descritores “*bronchiolitis obliterans and asthma and spirometry*” agrupados com “*children*” e “*adolescents*” foram encontrados três e quatro artigos, respectivamente. Destes, nenhum permaneceu após a leitura dos resumos, os quais incluíram apenas aqueles que abordavam crianças e adolescentes com AG e BOPI e que realizaram espirometria.

FIGURA 6 – Esquema de busca de artigos sobre asma, bronquiolite obliterante e espirometria em crianças e adolescentes



### Aspectos tomográficos na bronquiolite obliterante

No passado, o diagnóstico de BO era confirmado por evidências histopatológicas de biópsia pulmonar. No entanto, esse procedimento é invasivo e acarreta riscos para o paciente<sup>23</sup> e nos últimos anos a confirmação diagnóstica tem sido realizada a partir da tomografia de tórax, que tem se demonstrado um exame importante para confirmar-se o diagnóstico de BO<sup>24-27</sup>.

As alterações tomográficas encontradas na BO classificam-se em sinais diretos e indiretos. Os sinais diretos são espessamento da parede bronquiolar e impactação mucosa do lúmen bronquiolar. Os indiretos incluem aprisionamento aéreo, atenuação em mosaico, diminuição do volume pulmonar e diminuição do diâmetro dos vasos hilares e periféricos. Outras alterações não relacionadas diretamente à impactação bronquiolar incluem espessamento da parede brônquica e bronquiectasias<sup>3,25-28</sup>.

A TABELA 1 contém as alterações tomográficas encontradas em crianças e adolescentes com BO.

TABELA 1 – Características tomográficas da bronquiolite obliterante em crianças e adolescentes

País/autor	Sujeitos Desenho	CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS						
		Bronquiectasias	Espessamento de paredes brônquicas	Atenuação em mosaico	Aprisionamento aéreo	Atelectasia	Vidro fosco	Impactação mucoide
Brasil <sup>29</sup>	19	17 (89%)	19 (100%)	18 (95%)	19 (100%)	14 (74%)	NR	NR
Espanha <sup>30</sup>	22	8 (36%)	NR	22 (100%)	NR	NR	NR	NR
Portugal <sup>22</sup>	25	22 (88%)	23 (92%)	25 (100%)	25 (100%)	NR	NR	NR
Brasil <sup>31</sup>	21	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	13 (72%)	NR	17 (81%)
Brasil, Chile, Argentina <sup>10</sup>	250	240 (96%)	195 (78%)	220 (88%)	230 (92%)	165 (66%)	NR	145 (58%)
Itália <sup>32</sup>	11	4 (36%)	10 (91%)	11 (100%)	11 (100%)	3 (27%)	NR	NR
Taiwan <sup>33</sup>	10	5 (50%)	NR	Sim, mas sem o n°	NR	NR	NR	NR
Portugal <sup>34</sup>	10	4 (40%)	6 (60%)	NR	NR	3 (30%)	2 (20%)	NR
Argentina <sup>35</sup>	99	57 (58%)	NR	59 (60%)	NR	43 (44%)	NR	NR
Chile <sup>36</sup>	18	9 (47%)	12 (65%)	18 (100%)	7 (41%)	14 (76%)	17 (94%)	NR
Brasil <sup>37</sup>	48	23 (54%)	18 (42%)	27 (64%)	29 (69%)	20 (47%)	NR	NR
EUA <sup>1</sup>	14	5 (36%)	13 (93%)	7 (50%)	10 (100%)	NR	7 (50%)	0 (0%)
Malasia <sup>23</sup>	14	1 (7%)	6 (14%)	9 (64%)	NR	NR	NR	NR
Inglaterra <sup>38</sup>	18	11 (61%)	NR	14 (78%)	NR	NR	3 (17%)	NR

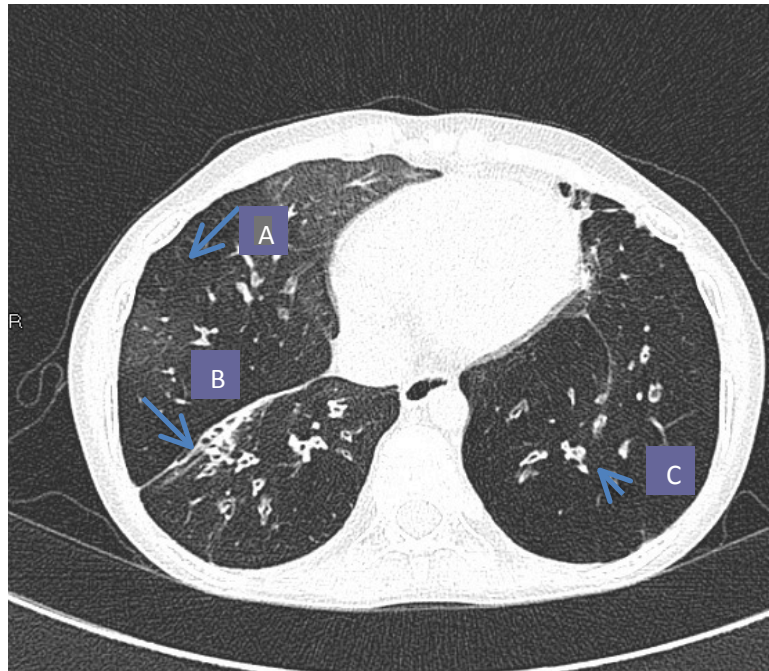
NR= não relatado.

Os resultados apresentados na TABELA 1 demonstram que as alterações mais frequentemente encontradas em crianças e adolescentes com BO são bronquiectasias, espessamento de paredes brônquicas, aprisionamento aéreo e atenuação em mosaico, estando estas duas últimas presentes em 100% dos casos em cinco desses estudos.

A FIG. 7 ilustra a tomografia de um paciente de 15,9 anos, sexo masculino, com BOPI diagnosticada há aproximadamente 10 anos.



FIGURA 7 – Tomografia de bronquiolite obliterante pós-infecciosa diagnosticada há 10 anos



Fonte: Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas/UFMG

Na FIG. 7, a seta C demonstra bronquiectasias cilíndricas, com anel de sinete. As setas A e B indicam áreas de atenuação em mosaico e de atelectasia, respectivamente.

Como os países como Brasil, Chile e Argentina têm prevalência maior de BO, foram revistos os resultados tomográficos envolvendo 250 crianças com BO, procedentes de oito centros, sendo quatro do Brasil, três do Chile e um da Argentina<sup>10</sup>. Os sinais mais comumente encontrados foram: atenuação em mosaico (88%), aprisionamento aéreo (92%), espessamento de paredes brônquicas (78%), bronquiectasias (96%), atelectasias (66%) e impactação mucosa (58%)<sup>30</sup>.

Os resultados deste estudo<sup>10</sup> vão ao encontro das alterações dos artigos originais envolvendo crianças e adolescentes com BO<sup>1,22,23,29-38</sup>.

### **Aspectos tomográficos na asma grave**

A inflamação e o remodelamento da via aérea são dois importantes mecanismos da fisiopatologia da AG. Avaliar esses mecanismos requer técnicas invasivas, em particular broncoscopia com biópsia transbrônquica<sup>39</sup>.

A TCAR é um exame não invasivo e útil para o estudo do parênquima e das anormalidades das vias aéreas em pacientes com asma. Alterações nas vias aéreas proximais (espessamento de paredes brônquicas e bronquiectasias) e vias aéreas distais (proeminência de estruturas centrolobulares, bronquiolectasias e aprisionamento aéreo) e alterações no parênquima pulmonar (enfisema, opacidades em vidro fosco) são frequentemente detectadas pela TCAR na AG<sup>40-42</sup>.

À procura de métodos não invasivos que pudessem demonstrar o remodelamento, foi realizada tomografia de tórax em 27 crianças com média de idade de 10,5 anos e mensurado o espessamento de paredes brônquicas com base em um método semiquantitativo (da observação e de um escore pontuado de zero a quatro) e de outro quantitativo, a partir do qual é realizada a mensuração exata do espessamento de paredes brônquicas, objetivando avaliar se o espessamento poderia ser preditor de remodelamento. No entanto, não foi encontrada correlação ( $\rho = -0,155$ ) entre o espessamento de paredes brônquicas encontrado na tomografia e o espessamento da membrana basal epitelial brônquica à biópsia transbrônquica<sup>43</sup>.

Esse resultado é conflitante com o de outros autores que avaliaram a existência de espessamento de paredes brônquicas<sup>44-46</sup>. A avaliação qualitativa (constatação ou não do espessamento de paredes brônquicas) foi realizada em pacientes com as formas moderada e grave da asma, sendo encontrado o espessamento de paredes brônquicas com mais frequência nos pacientes asmáticos ( $p < 0,001$ ) comparado aos controles sadios<sup>46</sup>.

Entretanto, analisando a partir de um método quantitativo de mensuração do espessamento de paredes brônquicas, pela contagem do número de brônquios visíveis de 15 crianças com a forma moderada da asma e 12 com a forma grave de asma e 21 controles sadios, encontrou-se que o espessamento de paredes brônquicas poderia estar associado ao remodelamento aéreo. Neste estudo obteve-se diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre o número de brônquios visíveis nos pacientes com AG ou não comparados aos controles<sup>45</sup>, inferindo-se que o espessamento de paredes brônquicas é um preditor de remodelamento<sup>45</sup>, o que foi corroborado também em um outro estudo dos mesmos autores<sup>44</sup>.

Por sua vez, o aprisionamento aéreo foi correlacionado com parâmetros da função pulmonar em duas pesquisas<sup>47,48</sup>. No primeiro deles, houve correlação entre o aprisionamento aéreo e o índice de Tiffenau (razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada - VEF<sub>1</sub>/CVF) ( $r = -0,61$ ), o volume residual (VR) ( $r = 0,43$ ) e o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada (FEF<sub>25-75%</sub>) ( $r = -0,56$ )<sup>47</sup>. Mas a avaliação envolvendo 32 crianças entre oito e 14 anos de idade exibiu correlação forte ( $r = 0,84$ ) apenas entre o aprisionamento aéreo e o volume residual<sup>48</sup>.

As únicas duas publicações encontradas que fizeram análise qualitativa das alterações tomográficas<sup>1,22</sup> demonstraram aprisionamento aéreo em 100% dos pacientes. No primeiro houve maior número de pacientes com bronquiectasias (88%) e atenuação em mosaico (100%)<sup>22</sup> do que no segundo, que teve apenas 50% dos pacientes com atenuação em mosaico e 36% com bronquiectasias<sup>1</sup>.

As FIG. 8 e 9 ilustram as alterações encontradas em uma criança com AG.

FIGURA 8 - Espessamento de paredes brônquicas em corte em inspiração em criança de 12 anos de idade, do sexo feminino, com diagnóstico de asma há aproximadamente 11 anos



Fonte: Ambulatório de asma de difícil controle (CEMAD) do Hospital das Clínicas/UFMG

FIGURA 9 - Tomografia de tórax com corte em expiração, demonstrando aprisionamento aéreo, da mesma criança da FIG. 8



Fonte: Ambulatório de asma de difícil controle (CEMAD) do Hospital das Clínicas/UFMG

### **Aspectos tomográficos comparativos entre bronquiolite obliterante e asma grave**

Várias anormalidades do parênquima pulmonar e das vias aéreas podem resultar em obstrução crônica ao fluxo aéreo. Embora em alguns casos o diagnóstico seja clínico, vários pacientes apresentam sintomas não específicos de doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>2</sup>. Há sobreposição do espectro clínico e funcional de pacientes com BO e daqueles com AG, especialmente entre asmáticos cuja obstrução ao fluxo aéreo não é completamente reversível<sup>1</sup>, podendo a TCAR ajudar no diagnóstico diferencial entre essas doenças<sup>2</sup>.

A TABELA 2 demonstra as características dos dois estudos encontrados na literatura que comparam as alterações tomográficas encontradas na AG com aquelas encontradas na BO.

TABELA 2 – Características tomográficas que podem auxiliar na diferenciação de asma grave e de bronquiolite obliterante

	<b>Bandeira et al. (2011)<sup>22</sup></b>		<b>Jensen et al. (2002)<sup>1</sup></b>	
	<b>AG</b>	<b>BO</b>	<b>AG</b>	<b>BO</b>
Sujeitos	15	25	30	14
Idade	14,2 (8,3-24,9)	16,3 (8,6-34,7)	33,3 (6-57)	55,4 (35-82)
Bronquiectasias	4 (27%)	22 (88%)	6 (20%)	5 (36%)
Espessamento de paredes brônquicas	8 (57%)	23 (92%)	30 (100%)	13 (93%)
Atenuação em mosaico	11 (79%)	24 (100%)	1 (3%)	7 (50%)
Aprisionamento aéreo	11 (79%)	24 (100%)	19 (86%)	30 (100%)
Nódulos centrolobulares	NR	NR	5 (17%)	4 (29%)

NR=não relatado.

As alterações mais encontradas nos dois estudos tanto na BO quanto na AG foram: bronquiectasias, espessamento de paredes brônquicas, atenuação em mosaico e aprisionamento aéreo.

Estudo que envolveu 40 pacientes com amostra mista composta de crianças, adolescentes e adultos jovens com AG e BO, sendo 15 com AGP e 25 com bronquiolite obliterante, teve como objetivo descrever os aspectos clínicos, radiológicos e funcionais e compará-los nessas duas doenças. A diferença foi estatisticamente significativa nos aspectos tomográficos com maior número de pacientes com BO do que com AG que apresentavam diminuição de atenuação inspiratória ( $p<0,001$ ), padrão em mosaico ( $p=0,02$ ), aprisionamento aéreo expiratório ( $p<0,001$ ) e bronquiectasias ( $p<0,001$ )<sup>22</sup>.

Por sua vez, estudo transversal com amostra mista de crianças, adolescentes e adultos, envolvendo 30 pacientes com AG e 14 com BOPI, demonstrou que a característica tomográfica mais frequente nos pacientes com AG foi o espessamento de paredes brônquicas (100%) e nos pacientes com BO, o aprisionamento aéreo à expiração (100%). Assim, diferenças de atenuação na inspiração e na expiração, apesar de serem muito comuns nas duas doenças, foi mais extensa na BO do que na AG<sup>1</sup>. No entanto, encontrou-se diferença

estatisticamente significativa ( $p=0,0006$ ) entre essas duas doenças apenas em relação ao padrão de atenuação em mosaico<sup>1</sup>.

Não foram registrados na literatura estudos apenas com crianças e adolescentes que comparassem essas duas doenças quanto às características tomográficas.

### **Aspectos funcionais na bronquiolite obliterante**

Em relação à função pulmonar na BO, as pesquisas com desenho transversal têm descrito padrão de obstrução crônica ao fluxo aéreo associada à lesão inflamatória de pequenas vias aéreas<sup>3,4,49,50</sup>, sendo em algumas investigações descrita como obstrução fixa<sup>4,25,51</sup>. No entanto, em estudo retrospectivo envolvendo crianças e adolescentes, verificou-se redução da função ao longo do tempo<sup>32</sup>, achado este corroborado por estudo prospectivo<sup>29</sup>.

A BO caracteriza-se por obstrução crônica ao fluxo aéreo associado a inflamação e fibrose de pequenas vias aéreas. Assim, destaca-se na função pulmonar um padrão obstrutivo, ao qual se associa a capacidade vital forçada (CVF) diminuída<sup>3</sup>. Os valores do  $FEF_{25-75\%}$  frequentemente estão muito diminuídos, com valores inferiores a 30%, podendo ser um marcador precoce e sensível. Existe acentuada diminuição do  $FEF_{25-75\%}$  em relação a um volume expiratório forçado do primeiro segundo ( $VEF_1$ ) levemente diminuído. Quanto aos volumes pulmonares, há aumento da capacidade pulmonar total (CPT), do VR e da razão entre o VR e o CPT ( $VR/CPT$ )  $> 30\%$ <sup>3</sup>.

Os aspectos funcionais da BOPI em artigos originais encontrados com crianças e adolescentes encontram-se na TABELA 3.

TABELA 3 – Características funcionais da bronquiolite obliterante pós-infecciosa em crianças e adolescentes

PAÍS/ AUTOR	SUJEITOS Delineamento	ASPECTOS FUNCIONAIS						
		VEF <sub>1</sub>	CVF	VEF <sub>1</sub> /CVF	FEF <sub>25-75%</sub>	VR	CPT	VR/CPT
Brasil <sup>29</sup>	20	53	71	63	22	107	75	43
Espanha <sup>30</sup>	Coorte	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
	22	76	81	95	40	192,36	110,23	NR
Chile <sup>52</sup>	Coorte histórica	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
	14	75	93,7	67,6	48,8	333,5	156,4	51,8
Brasil <sup>53</sup>	Transversal	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
	77	45,9	66,8	67,2	21,5	281,1	116,8	236,2
Argentina <sup>24</sup>	Transversal	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
	18	40,5	68	NR	16,7	343	136	59
Brasil <sup>31</sup>	Transversal	Média	Média		Média	Média	Média	Média
	21	44,1	66	59,3	20,8	333,4	120,7	60
Itália <sup>32</sup>	Transversal	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
	11	64	74	78	40	203	107	43
Brasil <sup>6</sup>	Longitudinal retrospectivo	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
	20	57,7	66,8	57,9	20,4	294,3	121,2	59,1
Chile <sup>54</sup>	Transversal	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média
	27	58,3	85,4	59,3	31,7	NR	NR	NR
Brasil <sup>5</sup>	Coorte	Média	Média	Média	Média			
	8	64,3	66,7	78,5	47,3	NR	NR	NR
Austrália <sup>26</sup>	Transversal	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana			
	19	57,5	77	73,5	NR	NR	NR	NR
	Transversal	Mediana	Mediana	Mediana				

NR= não relatado.

Na TABELA 3, à espirometria há predomínio de distúrbio ventilatório obstrutivo moderado entre os pacientes com BO<sup>5,6,24,26,29-32,52-54</sup>. A CVF é reduzida por provável aprisionamento aéreo, o que pode ser confirmado pelos altos valores do VR, acima do valor de referência, e o altos valores de CPT<sup>6,24,29-32,52,53</sup>. Apenas em três estudos não foram medidos volumes pulmonares<sup>5,26,54</sup>, nos quais se percebem valores de FEF<sub>25-75%</sub> muito baixos, com predomínio abaixo de 30%<sup>5,6,24,29-32,52-54</sup>.

### Aspectos funcionais da asma grave

Na AG há também distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO), podendo ser reversível ou fixo<sup>14</sup>. Mas, nesses pacientes, VEF<sub>1</sub> pode estar normal e, dessa forma, o FEF<sub>25-75%</sub> e o índice de Tiffenau (VEF<sub>1</sub>/CVF) podem ter mais

sensibilidade que o  $VEF_1$ <sup>42,55</sup>. A inflamação distal pode estar envolvida na fisiopatologia da AG e, em estudo envolvendo crianças, o  $FEF_{25-75\%}$  reduzido mostrou-se ser um indicativo de alteração nas vias aéreas distais<sup>45</sup>.

Na TABELA 4 encontram-se os principais resultados da pesquisa bibliográfica sobre os aspectos funcionais encontrados em artigos originais com crianças e adolescentes com AG.

TABELA 4 – Características funcionais da asma grave em crianças e adolescentes

PAÍS/ AUTOR	SUJEITOS N/idade Delineamento	ASPECTOS FUNCIONAIS						
		$VEF_1$	CVF	$VEF_1/CVF$	$FEF_{25-75\%}$	VR	CPT	VR/CPT
Brasil <sup>56</sup>	14/ 11,4	86,6	95	80	73,1	NR	NR	NR
EUA <sup>57</sup>	Transversal	Média	Média	Média	Média	NR	NR	NR
	744/10-18	98	NR	83	89	NR	NR	NR
Suécia <sup>58</sup>	Retrospectivo	Média		Média	Média			
	54/ 13,1	82	101	78	NR	133	106	23
Noruega <sup>59</sup>	Transversal	Média	Média	Média		Média	Média	Média
	10/ 10,5	88,5	NR	93	NR	NR	NR	NR
Nova Zelândia <sup>60</sup>	Transversal	Mediana		Mediana				
	27 / 14,9	95,8	101,6	78,5	75,8	NR	NR	NR
EUA <sup>42</sup>	Transversal	Média	Média	Média	Média			
	39/ 10	81	97	74	58	121	97	26
Brasil <sup>61</sup>	Coorte	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média
	29/ 11,4	72,4	NR	73,3	NR	NR	NR	NR
França <sup>44</sup>	Transversal	Média		Média				
	37/ 10,4	77,5	NR	75	50	NR	NR	NR
EUA <sup>47</sup>	Transversal	Mediana		Mediana	Mediana			
	21/ 13	85,7	NR	75,4	NR	190,6	108,6	174
EUA <sup>62</sup>	Transversal	Média		Média		Média	Média	Média
	125/ 12,5	74	87,8	72,5	NR	253	116	NR
França <sup>45</sup>	Transversal	Média	Média	Média		Média	Média	
	12/ 11,41	80	NR	NR	51	NR	NR	NR
Índia <sup>63</sup>	Transversal	Média			Média			
	60/ 9,23	86	104	NR	NR	NR	NR	NR
	Transversal	Mediana	Mediana					

NR= não relatada.

Na presente revisão foi possível observar que em apenas quatro dos estudos<sup>56,57,60,63</sup> o objetivo principal foi analisar a função pulmonar. Em um deles foram analisadas crianças com asma leve, moderada e grave e observou-se diferença estatisticamente significativa entre os valores espirométricos apenas na CVF ( $p= 0,003$ ) e  $VEF_1$  ( $p= 0,005$ )<sup>56</sup>.



A finalidade dos outros três<sup>57,60,63</sup> foi demonstrar qual variável espirométrica indicaria melhor a gravidade da asma. No primeiro, quando a criança asmática possui VEF<sub>1</sub> normal, o FEF<sub>25-75%</sub> deve ser considerado como uma variável espirométrica importante que pode ser usada como marcador de responsividade brônquica, gravidade e exacerbações asmáticas<sup>57</sup>. No segundo, os valores de VEF<sub>1</sub>/CVF e FEF<sub>25-75%</sub> são bem mais baixos ( $p < 0,05$  para ambos os parâmetros) nos adolescentes com AG quando comparados com aqueles com asma leve<sup>60</sup>. No terceiro, não foi mostrado o valor do FEF<sub>25-75%</sub> e sim do fluxo expiratório forçado em 25% da capacidade vital forçada (FEF<sub>25%</sub>) e em 75% (FEF<sub>75%</sub>). Esse estudo encontrou valores mais baixos de FEF<sub>25%</sub> ( $p = 0,001$ ) e FEF<sub>75%</sub> ( $p = 0,01$ ) nas crianças com AG quando comparadas com crianças com asma leve<sup>63</sup>.

Em três dessas pesquisas foi feita comparação da função pulmonar com alterações tomográficas<sup>44,45,47</sup>. Na primeira não houve correlação entre os escores tomográficos com o VEF<sub>1</sub> e o FEF<sub>25-75%</sub><sup>45</sup>. Na segunda a correlação foi inversa entre o aprisionamento aéreo com os valores do VEF<sub>1</sub>/CVF ( $r = -0,61$ ) e do FEF<sub>25-75%</sub> ( $r = -0,52$ ) e foi direta desse mesmo parâmetro tomográfico com CPT ( $r = 0,51$ ) e VR ( $r = 0,43$ )<sup>47</sup>. Na terceira, não existiu correlação entre VEF<sub>1</sub> e VEF<sub>1</sub>/CVF ou FEF<sub>25-75%</sub> com o espessamento de paredes brônquicas<sup>44</sup>.

À comparação entre as características clínicas da criança e do adulto com AG foi descrita diferença estatisticamente significativa em todos os parâmetros espirométricos. Esse estudo foi importante para demonstrar a expressiva gravidade nos pacientes adultos, uma vez que, na maioria deles, a doença perdura desde a infância até a fase adulta<sup>62</sup>.

Outros dois trabalhos<sup>42,59</sup> compararam a espirometria de crianças com asma leve a moderada e grave. No primeiro, os valores foram mais baixos no grupo de AG no VEF<sub>1</sub> ( $p = 0,001$ ), VEF<sub>1</sub>/CVF ( $p < 0,001$ ), FEF<sub>25-75%</sub> ( $p = 0,001$ ), VR ( $p = 0,028$ ) e VR/CPT ( $p = 0,041$ )<sup>42</sup>. Já no segundo a diferença foi estatisticamente significativa entre esses dois grupos apenas no VEF<sub>1</sub>/CVF ( $p = 0,04$ )<sup>59</sup>. Fez-se, ainda, a comparação de crianças com asma controlada com aquelas com AGP, obtendo-se valores de VEF<sub>1</sub> ( $p = 0,02$ ) mais baixos nos pacientes do segundo grupo<sup>58</sup>. Por fim, em uma investigação cujo objetivo foi avaliar o escarro induzido em crianças e adolescentes com asma, observaram-se valores de VEF<sub>1</sub> ( $p < 0,001$ ) e VEF<sub>1</sub>/CVF ( $p < 0,05$ ) mais baixos nas crianças com AG quando comparadas àquelas com asma leve ou moderada<sup>61</sup>.

### Aspectos funcionais comparativos entre bronquiolite obliterante e asma grave

Há muito poucos estudos em que se compara AG com BO. Na presente revisão não foi encontrado nenhum artigo que comparasse especificamente essas duas doenças quanto aos aspectos funcionais. No entanto, dois artigos<sup>1,22</sup> compararam BO e AG, envolvendo crianças, adolescentes e adultos quanto aos aspectos tomográficos, que encontram-se demonstrados na TABELA 5.

TABELA 5 – Aspectos funcionais que podem diferenciar asma grave (AG) de bronquiolite obliterante (BO)

	<b>Bandeira et al. (2011)<sup>22</sup></b>		<b>Jensen et al. (2002)<sup>1</sup></b>	
	<b>AG</b>	<b>BO</b>	<b>AG</b>	<b>BO</b>
SUJEITOS/ IDADE	15/14,2 (8,3-24,9)	25/16,3 (8,6-34,7)	30/33,3 (6-57)	14/55,4 (35-82)
VEF <sub>1</sub>	77,3	44,1	49,6	49
CVF	95,2	64,7	71,6	55,5
VEF <sub>1</sub> /CVF	79,6	67,4	57,2	62,6
FEF <sub>25-75%</sub>	48,4	18	NR	NR
VR	NR	NR	236,8	205,8
CPT	111,9	108	112,4	99,5
VR/CPT	32	48,6	NR	NR

NR= não relatado.

No primeiro estudo<sup>22</sup> verifica-se diferença estatisticamente significativa entre AG e BO em todos os parâmetros espirométricos, com  $p < 0,001$  em todos eles. Já no segundo<sup>1</sup>, há diferença estatística apenas em relação ao CVF ( $p = 0,01$ ).

No tocante aos volumes pulmonares, observou-se diferença estatisticamente significativa apenas no VR/CPT ( $p < 0,001$ ) do primeiro estudo<sup>22</sup>, sem diferença estatisticamente significativa em qualquer outro parâmetro dos dois estudos<sup>1,22</sup>.

## Considerações finais

A diferenciação clínica de AG e BO é, muitas vezes, um desafio. Em muitos casos, mesmo com história clínica do paciente, exame físico e provas de função pulmonar, pode haver incerteza quanto ao diagnóstico específico de doenças pulmonares obstrutivas, devido à sobreposição de achados clínicos nessas condições. É desafiador, mas clinicamente essencial, fazer a diferenciação entre AG e BO, entre outras razões porque há diferenças notáveis no manejo de cada uma dessas enfermidades.

Na presente revisão foram encontradas poucas publicações em que foi feita a análise de tomografias de tórax ou das provas de função pulmonar de crianças e adolescentes com BO e daqueles com AG separadamente. Quanto aos aspectos tomográficos da AG, os artigos são bastante heterogêneos quanto à metodologia de análise da tomografia.

Assim, a partir dos artigos encontrados, foi possível observar que a AG e a BO apresentam sobreposição de alterações funcionais e tomográficas. Para o diagnóstico diferencial entre elas é imprescindível a realização de prova de função pulmonar, uma vez que distúrbios ventilatórios obstrutivos (DVO) moderados a graves, em especial quando a  $FEF_{25-75\%}$  é inferior a 30%, sugerem BO. Além disso, é importante a realização de tomografia de tórax, pois na maioria das pesquisas, são mais frequentes na BO principalmente bronquiectasias e atenuação em mosaico.

A literatura é escassa de estudos comparativos entre asma e BO, porém, nos dois únicos encontrados houve diferença estatisticamente significativa quanto à presença de padrão de atenuação em mosaico, sendo essa alteração bem mais prevalente na BO do que na AG.

Não foi possível detectar nenhum estudo comparativo entre essas duas doenças apenas em crianças e adolescentes. Por se tratar de doenças com elevada morbidade, é imprescindível que sejam feitas novas investigações apenas com a população pediátrica comparando-as em relação as suas alterações tomográficas e funcionais e ajudando, assim, a diferenciá-las.

## Referências

1. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, Wenzel SE, Newell JD. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. Clin Radiol. 2002; 57:1078-1085.

2. Copley SJ, Wells AU, Müller NL, Rubens MB, Hollings NP, Cleverley JR, *et al.* Thin-section CT in obstructive pulmonary disease: discriminatory value. *Radiology*. 2002; 223: 812-819.
3. Vega-Briceño LE, Zenteno AD. Comisión Multidisciplinaria para el Estudio de la Bronquiolitis Obliterante, Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica, Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. Guía clínica para el diagnóstico y cuidado de niños/adolescentes con bronquiolitis obliterante post-infecciosa. *Rev Chil Enf Respir*. 2009; 25:141-63.
4. Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-Infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2004 (Supl) 26: 64-5.
5. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, Porto NS, *et al.* Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 29:341-350.
6. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SSM, *et al.* Functional capacity assessment during exercise in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr*. 2008; 84(4):337-343.
7. Mattiello R, Vidal PV, Sarria E, Pitrez PMC, Stein RT, Fisher GB, *et al.* 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.
8. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988; 93:460-6.
9. 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.
10. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Resp Rev*. 2010; 11:233-239.
11. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J*. 1998; 12:1209-18.
12. Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, Haahtela T, Haughney J, Horne R, *et al.* The Brussels Declaration: The need for change in asthma management. *Eur Respir J*. 2008; 32:1433-42.
13. Merino MN, Martín AA, La Cruz OA, García MLG, Cortes SL, Asensi JRV. Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(6):548-567.
14. Carlsen LK, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, de Benedictis FM, De Jongste JC, *et al.* Assessment of problematic severe asthma in children. *ERJ Express* 2010.
15. Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7(2):190-5.
16. de Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Jaubert F, Scheinmann P, Gosset P. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(1):94-100.
17. Bush A, Pedersen S, Hedlin G, Baraldi E, Barbato A, de Benedictis F, *et al.* Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? *Eur Respir J*. 2011; 38:947-958.
18. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, *et al.* Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(5):926-938.

19. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011; 11:115-121.
20. Bush A. Severe therapy resistant asthma in children. *HK JPaediatr*. 2009; 14:260-274.
21. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010; 376:814-25.
22. Bandeira T, Negreiro F, Ferreira R, Salgueiro M, Lobo L, Aguiar P, *et al*. Clinical, radiological, and physiological differences between obliterative bronchiolitis and problematic severe asthma in adolescents and young adults: the early origins of the overlap syndrome? *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46:573-580.
23. Chan PWK, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology*. 2000; 5:369-375.
24. Aguerre V, Castaños C, Pena HG, Grenoville M, Murtagh P. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and pulmonary function findings. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45(12):1180-1185.
25. 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):1101-06.
26. Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*. 1998; 28:23-29.
27. Zhang L, Irion K, Porto SN. High-resolution computed tomography in pediatric patients with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Thoracic Imaging*. 1999; 14(2):85-9.
28. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Deitte GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*. 2006; 61:503-506.
29. Pimenta MFV. Perda de função pulmonar em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa. Dissertação de mestrado. 2012.
30. Sardón O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro A, Corcuera P, Mintegui J, Korta J. Bronquiolitis obliterante. Evolución a medio plazo. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76(2):58-64.
31. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fischer GB, Mocelin H, Bello R, *et al*. Post-infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function? *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45:315-319.
32. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni L, Bertelli L, Colonna S, *et al*. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43:381-390.
33. Chiu CY, Wong KS, Huang YC, Lin TY. Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *J Paediatr Child Health*. 2008; 44:129-133.
34. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, Azevedo I, Vaz LG. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa na criança. *Rev Port Pneumol*. 2007; XIII (4):495-509.
35. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44:1065-1069.
36. Castro-Rodriguez 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; 41:947-953.

37. Santos RV, Rosário NA, Ried CA. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças. *J Bras Pneumol*. 2004; 30(1):20-25.
38. Padley SPG, Adler BD, Hansell DM, Müller NL. Bronchiolitis obliterans: high resolution CT findings and correlation with pulmonary function tests. *Clinical Radiology*. 1993; 47: 236-240.
39. Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:215-25.
40. Lee YM, Park JS, Hwang JH, Park SW, Uh S, Kim YH, *et al*. High-resolution CT findings in patients with near-fatal asthma. *Chest*. 2004; 126:1840-1848.
41. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, Mcloud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008; 246(3):697-722.
42. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG. Features of severe asthma in school-age children: atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118:1218-1225.
43. Saglani S, Papaioannou G, Khoo L, Ujita M, Jeffery PK, Owens C, *et al*. Can HRCT be used as a marker of airway remodelling in children with difficult asthma? *Respiratory Research*. 2006; 7:46.
44. de Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, Mahut B, Duy TLD, Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116(4):750-4.
45. Marchac V, Emond S, Mamou-Mani T, Bihan-Benjamin CL, Bourgeois M, de Blic J, *et al*. Thoracic CT in pediatric patients with difficult-to-treat asthma. *AJR*. 2002; 179(5):1245-52.
46. Ketai L, Coutsiás C, Williamson S, Coutsiás V. Thin-section CT evidence of bronchial thickening in children with stable asthma: bronchoconstriction or airway remodeling? *Acad Radiol*. 2001; 8:257-264.
47. Jain N, Covar RA, Gleason MC, Newell Jr JD, Gelfand EW, Saphn JD. Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 40:211-218.
48. Pifferi M, Caramella D, Ragazzo V, Pietrobelli A, Boner AL. Low-density areas on high-resolution computed tomograms in chronic pediatric asthma. *J Pediatr*. 2002; 141:104-108.
49. Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. Diseases of small airways. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146: 240-62.
50. Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39:193-208.
51. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med*. 1993; 14(4):611-22.
52. Nayar SE, Saavedra MB, Escobar AMC, Vidal AG. Función pulmonar y calidad de vida en niños y adolescentes con bronquiolitis obliterante por adenovirus. *Rev Chil Enf Respir*. 2011; 27:191-195.
53. Mattiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Função pulmonar de crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(4):453-459.
54. Zenteno DA, Puppo HG, Gonzalez RV, Pavón DT, Vera RU, Torres RC, *et al*. Test de marcha de seis minutos en niños con bronquiolitis obliterante postviral. Correlación con espirometría. *Rev Chil Enf Respir*. 2008; 24:15-19.

55. Lang AM, Konradsen J, Calrsen KH, Sachs-Olsen C, Mowinckel P, G Hedlin, *et al.* Identifying problematic severe asthma in the individual child – does lung function matter? *Acta Paediatrica*. 2010; 99:404-410.
56. Luisi F, Pinto LA, Marostica L, Jones MH, Stein RT, Pitrez PM. Função pulmonar persistentemente reduzida em crianças e adolescentes com asma. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(2):158-166.
57. Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*. 2012; 49(6):586-592.
58. Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, Pedroletti C, Grönlund H, van Hage M, *et al.* Problematic severe asthma: a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 22:9-18.
59. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas, Mowinckel P, *et al.* Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*. 2008; 63:1054-1060.
60. van Dalen C, Harding E, Parkin J, Cheng S, Pearce N, Douwes J. Suitability of forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity vs percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second for the classification of asthma severity in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162(12):1169-1174.
61. Palomino ALM, Bussamra MHCF, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Nunes MPT, Rodrigues JC. Escarro induzido em crianças e adolescentes com asma: segurança, aplicabilidade clínica e perfil de células inflamatórias em pacientes estáveis e durante exacerbação. *J Pediatr*. 2005; 81(3):216-224.
62. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest*. 2003; 124:1318-1324.
63. Ratageri VH, Kabra SK, Lodha R, Dwivedi SN, Seth V. Lung function tests in asthma: which indices are better for assessment of severity? *J Trop Pediatrics*. 2001; 47:57-59.

## 2 ARTIGO ORIGINAL: ASMA GRAVE REFROTÁRIA E BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: COMO DIFERENCIÁ-LAS QUANTO AOS ASPECTOS TOMOGRÁFICOS, FUNCIONAIS E DE MARCADORES NÃO INVASIVOS DO PROCESSO INFLAMATÓRIO?

### Resumo

**Introdução:** asma grave refratária (AGR) e bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) são doenças pulmonares obstrutivas cujas características podem se sobrepor e nenhum estudo exclusivamente pediátrico as comparou. **Objetivo:** identificar quais alterações funcionais, tomográficas, da fração exalada do óxido nítrico (FeNO), da celularidade do escarro, da IgE e dos testes alérgicos poderiam diferenciar a AGR e a BOPI em crianças e adolescentes. **Métodos:** foi realizado estudo transversal envolvendo 40 pacientes pediátricos, 20 deles com BOPI e 20 com AGR. As tomografias de tórax computadorizadas de alta resolução foram analisadas a partir de pontuação de escore e quanto a presença de alterações tomográficas. Foram realizadas curvas *receiver operating characteristic* (ROC) para avaliar quais variáveis poderiam discriminar as duas doenças. **Resultados:** os pacientes com BOPI apresentaram valores mais baixos do VEF<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75%</sub> e VEF<sub>1</sub>/CVF e da CPT. As alterações tomográficas mais frequentes na BOPI foram: bronquiectasias (90%), aprisionamento aéreo (90%) e atenuação em mosaico (85%), com significância estatística comparada à AGR. Nas curvas ROC, observou-se área sob a curva superior ou igual a 0,8 nas seguintes variáveis: *Blomia tropicalis*, FeNO, escore tomográfico, gravidade da bronquiectasia, geração de divisão brônquica, atenuação em mosaico, aprisionamento aéreo, FEF<sub>25-75%</sub>, VEF<sub>1</sub>/CVF, variação do VEF<sub>1</sub> após corticoide oral e a associação de atenuação em mosaico com valores da FeNO. Apenas o escore tomográfico e a atenuação em mosaico mostraram sensibilidade e especificidade superiores ou iguais a 95%. **Conclusão:** expressivas alterações tomográficas e a atenuação em mosaico foram o que melhor diferenciou a asma grave refratária da bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

**Palavras-chave:** Bronquiolite obliterante. Asma. Crianças e Adolescentes. Espirometria. Tomografia. Escarro induzido.



## Abstract

### ORIGINAL ARTICLE: TREATMENT-RESISTANT SEVERE ASTHMA AND POST INFECTIOUS BRONCHIOLITIS OBLITERANS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: HOW DIFFERENTIATE AS FOR TOMOGRAPHIC, FUNCTIONAL AND OF NON-INVASIVE MARKERS OF INFLAMMATION ASPECTS?

**Introduction:** Treatment-resistant severe asthma (TRSA) and post-infectious bronchiolitis obliterans (PIBO) are obstructive pulmonary diseases whose characteristics can overlap and no study exclusively pediatric has compared both of them. **Objective:** Identify which functional, tomographic and exhaled nitric oxide (ENO), induced sputum cellularity, IgE and of allergic tests alteration could differentiate the TRSA and PIBO in children and adolescents. **Methods:** A transversal study was performed, involving 40 pediatric patients, 20 of them with PIBO and 20 with TRSA. The tomography alterations were analysed through a score pontuaciona and through the presence of tomographic alterations. ROC curves were performed to evaluate which variable could discriminate these two diseases. **Results:** The patients with PIBO had lower values of FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75%</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC and TLC. The most frequent tomographic alterations in POBI were: bronchiectasis (90%), air trapping (90%) and mosaic attenuation (85%), with statistical significance as compared as TRSA. In ROC curves, observed an AUC higher or equal to 0,8 in the variables: *Blomia tropicalis*, ENO, tomographic score, severity of bronchiectasis, generation of division bronchial, mosaic attenuation, air trapping, FEF<sub>25-75%</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, variation of FEV<sub>1</sub> after oral corticosteroids and in the association of mosaic and ENO. Only the tomographic score and the mosaic attenuation showed sensibility and specificity higher or equal to 95. **Conclusion:** The presence of higher scores in tomography and the presence of mosaic attenuation was what best differentiated TRSA and PIBO.

**Key words:** Bronchiolitis obliterans. Asthma. Children and Adolescents. Spirometry. Tomography. Induced sputum.

## INTRODUÇÃO

A asma grave refratária (AGR) e a bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) são doenças pulmonares obstrutivas cujas características podem sobrepor-se e, em alguns casos, mesmo com os dados de história clínica, função pulmonar e tomografia, o diagnóstico diferencial pode ser difícil<sup>1,2</sup>.

A AGR é definida como aquela que não adquire ou apenas adquire o adequado controle, com doses diárias de pelo menos 800 µg de budesonida ou equivalente, associados a um beta dois de longa ação e/ou antileucotrieno por no mínimo seis meses, após investigação detalhada de diagnósticos alternativos, comorbidades e adesão<sup>3</sup>.

A fisiopatologia da AGR não está totalmente estabelecida. Parece haver remodelamento da via aérea com espessamento da membrana basal, hipertrofia do músculo liso e hiperplasia glandular. Também há evidência de alteração da via aérea distal com inflamação do bronquíolo terminal<sup>3</sup>. Para a compreensão e maior acurácia no diagnóstico da AGR são realizadas provas de função pulmonar, medidas (invasivas ou não) dos marcadores do processo inflamatório e tomografia de tórax de alta resolução (TCAR)<sup>4</sup>.

A função pulmonar demonstra geralmente um padrão de obstrução reversível após uso de broncodilatador. Entretanto, alguns pacientes podem manifestar obstrução fixa, sem reversibilidade da obstrução típica de asmáticos. Isso pode implicar dificuldades diagnósticas<sup>2</sup>.

A obstrução “fixa” pode ser em consequência de inflamação das vias aéreas e/ou remodelamento. Essas alterações podem ser avaliadas a partir de técnicas invasivas como broncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsia transbrônquica. Métodos não invasivos, incluindo a celularidade do escarro induzido e a fração exalada de óxido nítrico (FeNO), também são utilizados<sup>5</sup>.

A TCAR é um importante método não invasivo para o estudo do parênquima e das anormalidades das vias aéreas em pacientes com asma. Em crianças com AG foi demonstrado que o espessamento de paredes brônquicas visualizado à TCAR poderia inferir a existência de remodelamento<sup>5</sup>. Mas esse achado não foi corroborado por biópsia transbrônquica, que não revelou correlação entre espessamento de paredes brônquicas e remodelamento<sup>6</sup>.

A BOPI é, como a AGR, uma síndrome de obstrução crônica ao fluxo aéreo associada à lesão inflamatória das pequenas vias aéreas<sup>7</sup>. No entanto, a

distribuição da inflamação e a fibrose podem ser mais extensas, envolvendo os alvéolos e o interstício, resultando em variações na descrição e na gravidade da doença<sup>8</sup>.

Patologicamente, a BOPI é caracterizada por bronquiectasias das vias aéreas proximais e obstrução luminal com inflamação, tecido de granulação e/ou fibrose e obliteração das vias aéreas distais<sup>9</sup>. A tomografia é uma importante ferramenta no diagnóstico de BOPI, por ser capaz de detectar anormalidades nas pequenas vias aéreas e na distribuição do aprisionamento aéreo e mudanças na vascularização<sup>8</sup>.

Assim, pode ocorrer a sobreposição dos achados tomográficos e funcionais entre AGR e BOPI, pois ambas têm alterações tanto em vias aéreas proximais quanto distais.

Foram encontrados apenas dois estudos envolvendo crianças, adolescentes e adultos que compararam a asma grave (AG) e a bronquiolite obliterante (BO) quanto a aspectos clínicos, tomográficos e funcionais<sup>1,2</sup>. O primeiro deles demonstrou que o padrão de atenuação em mosaico sugere fortemente o diagnóstico de bronquiolite obliterante ( $p=0,0006$ )<sup>2</sup>. O segundo concluiu que essas doenças podem ser indistinguíveis e altos escores tomográficos identificariam melhor a BO, com diferenças estatisticamente significantes ( $p<0,001$ ) para aprisionamento aéreo, bronquiectasias e atenuação em mosaico ( $p=0,02$ )<sup>1</sup>. No entanto, não foram encontrados estudos comparativos tomográficos e funcionais entre AGR e BOPI envolvendo apenas crianças e adolescentes e com avaliação dos valores obtidos pela FeNO e pela celularidade do escarro induzido.

O objetivo deste estudo foi identificar quais as alterações funcionais, tomográficas e de marcadores do processo inflamatório (FeNO e celularidade do escarro induzido) poderiam diferenciar a AGR e a BOPI em crianças e adolescentes.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Foram acompanhados 35 paciente no Centro Multidisciplinar de Asma de Díficil Controle (CEMAD), ambulatório específico para AG no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG). Dois deles foram excluídos por transferência de local de tratamento, outros dois por não serem

incluídos nos critérios de AG e 11 por não estarem ainda em uso de antileucotrieno em associação com corticoide inalatório e broncodilatador de longa ação.

Foram também incluídos outros 32 pacientes com diagnóstico de BOPI, diagnosticados e acompanhados no ambulatório de pneumologia pediátrica. Destes, seis tinham outros diagnósticos (asma, fibrose cística, imunodeficiência), quatro não estavam aptos à realização das manobras necessárias à espirometria e dois não concordaram em participar da pesquisa.

Entre 2010 e 2013 foi realizado estudo transversal envolvendo 20 crianças com BOPI e 20 crianças e adolescentes entre cinco e 18 anos de idade com asma grave refratária (AGR). Destas, 12 (60%) crianças apresentavam AGR controlada e oito (40%) não obtiveram o controle mesmo com a utilização de doses altas de corticoide inalatório associado a broncodilatador de longa ação e antileucotrieno, com taxa de adesão a essas drogas superior a 80%.

### **Crítérios de inclusão**

Foi elaborado protocolo específico (APÊNDICE A) para a pesquisa contendo as variáveis demográficas, funcionais, tomográficas, de imunoglobulina E (IgE) e de marcadores inflamatórios (FeNO e escarro induzido).

O diagnóstico clínico e funcional de AGR foi obtido após acompanhamento médico dos pesquisadores por, no mínimo, seis meses<sup>3,4</sup>, dos pacientes que não obtiveram controle, apesar de doses diárias de pelo menos 800 µg de budesonida ou equivalente associados a beta dois de longa ação e antileucotrieno ou dos que só mantiveram controle com essas medicações, mesmo com adesão mensurada superior a 80% e após controle ambiental e das comorbidades<sup>3</sup>. Quanto aos critérios funcionais, foi considerado distúrbio ventilatório obstrutivo com resposta broncodilatadora (BD) quando superior ou igual a 12% e 200 mL do VEF<sub>1</sub> após administração de 400 µg de salbutamol. Foi realizada broncoprovocação naqueles pacientes que não apresentaram variação significativa ao broncodilatador<sup>10</sup>.

Como critérios clínicos para o diagnóstico de BO consideraram-se sintomas respiratórios persistentes com duração de pelo menos oito semanas e que se iniciaram após bronquiolite viral aguda ou pneumonia em crianças menores de três anos<sup>11</sup>. Como critérios radiológicos foram consideradas as alterações à

tomografia de tórax de alta resolução, a saber: áreas de atenuação em mosaico, diminuição de atenuação pulmonar, aprisionamento aéreo, rarefação vascular, espessamento de paredes brônquicas, bronquiectasias, atelectasias, consolidações, impactação mucosa em brônquios ou nódulos centrolobulares<sup>12</sup>. Como critério funcional, tem-se distúrbio ventilatório obstrutivo<sup>13</sup>.

### **Critérios de exclusão**

Foram excluídas crianças com fibrose cística, imunodeficiências congênitas ou adquiridas, cardiopatias, deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina, doenças neurológicas, prematuridade e bronquiolite obliterante pós-transplante.

### **Procedimentos**

#### ***Teste de função pulmonar***

A espirometria, o teste de broncoprovocação e os volumes pulmonares absolutos foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do HC/UFMG. Os testes de função pulmonar foram realizados no *KoKo Spirometer* (Koko® Spirometer, PDS *Instrumentation*, Louisville, CO, Estados Unidos da América - EUA) ou no *MIR Spirobank II* (Spirobank®, MIR, Roma, Itália) analisados segundo as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS)<sup>10</sup>. As equações de Polgar e Promadhat<sup>14</sup> e Knudson<sup>15</sup> foram empregadas como valores de referência, sendo também utilizada a referência de z score do *Global Lung Initiative* (GLI)<sup>16</sup>.

A broncoprovocação foi realizada com a inalação de carbacol até a obtenção de queda de 20% no VEF<sub>1</sub> (PD20)<sup>10</sup>. Foi realizada em todos os pacientes com AGR e que não apresentavam resposta broncodilatadora. Não foi administrada nos pacientes com BOPI, devido aos baixos valores de VEF<sub>1</sub>, sendo contraindicada em pacientes com VEF<sub>1</sub> inferior a 50% ou inferior a 1 litro<sup>10</sup>.

Os volumes pulmonares absolutos foram obtidos no equipamento *Collins Spirometer with Universal Breathing Valve* (DS11a; Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, USA). As equações utilizadas como referência foram de Cooks e Hamann<sup>17</sup>.

Todos os exames foram recentes e procedidos dentro do período do estudo, por técnicos capacitados e experientes em avaliações de função pulmonar de crianças e adolescentes, sem que os pacientes apresentassem exacerbações obstrutivas e/ou infecciosas por três semanas.

### ***Fração exalada de óxido nítrico (FeNO)***

A FeNO foi realizada na data da consulta pelos próprios pesquisadores. Para esse exame foi utilizado o aparelho *Nioxmino*® (Aerocrine, Solna, Suécia) segundo as recomendações da ATS, entre elas a exigência de que o valor da FeNO seja registrada com fluxo exalado fixo de 0,35 L/s<sup>18</sup> e na ausência de infecção de vias aéreas superiores.

### ***Escarro induzido (EI)***

A obtenção do escarro induzido efetuou-se na data da consulta por fisioterapeuta capacitada e experiente, por meio de um nebulizador ultrassônico de baixo débito (*Pulmosonic Star Premiun*, Soniclear®, São Paulo, Brasil).

Foi usada solução salina hipertônica a 4,5% ou fisiológica a 0,9% em pacientes estáveis e com valores de VEF<sub>1</sub> após broncodilatador (BD) superiores ou iguais a 60% do previsto ou inferiores a 60%, respectivamente, durante quatro períodos de cinco minutos, totalizando tempo máximo de 20 minutos de indução<sup>19</sup>. O processamento foi realizado segundo recomendações da *European Respiratory Society (ERS)*<sup>20</sup> por técnico experiente. A leitura das laminais foi feita por patologista do HC, também com vasta experiência. E, nos pacientes com BOPI, outra alíquota foi coletada para a análise microbiológica (bactérias e micobactérias).

Considerou-se adequada a amostra de escarro induzido (EI) que continha percentual de células escamosas inferior a 20% e viabilidade celular superior a 50%<sup>21</sup>.

### ***Tomografia de tórax de alta resolução (TCAR)***

Foram realizadas novas TCARs nos anos de 2010 a 2013, no mesmo mês da função pulmonar, em um mesmo local (AXIAL – Centro de Imagens) em tomógrafo *Siemens Sensation 64* (64 canais) e *Siemens Somatom Definition* (128 canais) pela mesma radiologista e com a mesma padronização. Foram obtidos cortes em inspiração e em expiração em todos os exames, sem necessidade de sedação. Foram analisadas pela mesma radiologista com ampla experiência e que desconhecia o diagnóstico clínico e funcional dos pacientes<sup>1</sup>. Utilizou-se para a padronização de nomenclaturas em todos os exames a descrição do *Committee for the Fleischner Society*<sup>22</sup>.

A análise das tomografias foi feita por um escore tomográfico validado<sup>12</sup>, semiquantitativo, que é calculado de acordo com a extensão e a gravidade das anormalidades. O escore total varia de zero a 31 pontos e é derivado da adição dos escores de cada anormalidade, que varia de zero a três (APÊNDICE B). Foi realizada também análise qualitativa (APÊNDICE C), a partir da qual foram pesquisados espessamento de paredes brônquicas, bronquiectasias, bronquiolectasias, aprisionamento aéreo (expiração), atenuação em mosaico (inspiração e expiração), bandas parenquimatosas, opacidade em vidro fosco, árvore em brotamento, atelectasia, espessamento de septos interlobulares, estrias residuais, consolidação, broncograma aéreo, nódulos centrolobulares, espessamento pleural, bolhas enfisematosas, nódulos, micronódulos, opacidades reticulares, opacidades em favo de mel, estreitamento da luz brônquica e *plugging* mucoso (impactação mucosa)<sup>2</sup>.

O protocolo das tomografias respeitou as recomendações do *As Low As Reasonably Achievable* (ALARA)<sup>23</sup>. Seu princípio básico é a utilização da mínima dose possível de radiação que permita obter o diagnóstico específico, apropriada a cada paciente individualmente, em uma dose de radiação que justifique seu potencial benefício. Essa dose é medida pelo *computed tomography dose index* (CTDI), que determina a quantidade de radiação entregue de uma série de irradiações contíguas. O CTDI é hoje usado internacionalmente, baseado em uma técnica de medida padrão<sup>23</sup>.

### **Teste alérgico**

A sensibilização alérgica dos pacientes foi documentada pela positividade do teste cutâneo para pelo menos um dos 11 alérgenos testados com a técnica da puntura.

Foi considerada ausência de sensibilização alérgica quando o paciente não apresentou resposta positiva a nenhum dos 11 alérgenos testados, da marca ALK Abelló<sup>®</sup> (Imunotech<sup>®</sup>), que incluíram: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronysinus*, *Blomia tropicalis*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, epitélio de cão, epitélio de gato, Barata Americana, Barata Germana, leite, e clara de ovo. Como controle positivo, foi utilizada a histamina e como controle negativo solução fisiológica 0,9% procedentes do mesmo fabricante. A resposta ao teste era considerada positiva diante de pápula com diâmetro médio

(média entre uma linha traçada ao longo do maior diâmetro e uma linha traçada a 90 graus no ponto médio do maior diâmetro) de pelo menos 3 mm e maior que aquela produzida pela solução-controle<sup>24</sup>.

### **Rinite alérgica**

A rinite alérgica foi caracterizada clinicamente pela vigência de prurido e obstrução nasal, rinorreia, espirros em salva, de forma isolada ou associada, confirmada pelo teste alérgico e classificada em intermitente ou persistente e leve ou moderada a grave, de acordo com *guideline* internacional (*Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma - ARIA*)<sup>25</sup>.

### **Aspectos estatísticos**

Amostra não probabilística que constou de 40 pacientes, sendo 20 com diagnóstico de BOPI e 20 com diagnóstico de AGR.

Para a comparação entre médias, medianas e frequências, foram utilizados os testes *t de Student*, Qui-quadrado e *Mann Whitney*, quando indicados.

Para avaliar o poder de discriminação das variáveis dos testes de função pulmonar, das alterações tomográficas, da celularidade do EI e dos valores da FeNO foram utilizadas as curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Após, foram determinados os *cut-offs* que apresentaram área sob a curva superior ou igual a 80%.

Foi realizada regressão logística cuja variável resposta foi a doença (BOPI ou AGR), ao passo que as variáveis independentes incluídas no modelo foram FeNO, IgE, testes de função pulmonar e escores de tomografia. A exclusão de cada variável foi determinada pelo teste de Wald e os modelos foram comparados utilizando-se a *likelihood ratio*. A adequação do ajuste do modelo final foi assegurada pelo teste de *Hosmer- Lemeshow*.

O nível de significância final foi de  $p < 0,05$ .

### **Aspectos éticos**

O protocolo do estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais nos projetos intitulados “Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos, radiológicos e dos marcadores não



invasivos” (ANEXO A) e “Asma de difícil controle: aspectos clínicos, funcionais, radiológicos, dos marcadores inflamatórios e da qualidade de vida” (ANEXO B). A realização de novas tomografias foi aprovada pelo COEP (ANEXO C).

## RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 40 pacientes, dos quais 20 com diagnóstico de BOPI e 20 de AGR. Os dados descritivos dos pacientes encontram-se na TAB. 1.

TABELA 1 - Características descritivas (N=40)

Variável	Média ( $\pm$ DP)		N (%)		p
	AGR	BOPI	AGR	BOPI	
Gênero masculino			7 (35)	11 (55)	0,202
Faixa etária (anos) à prova função pulmonar	10,9 $\pm$ 3,6	12,2 $\pm$ 3,5			0,317
Idade de início dos sintomas (em meses)*	14,6 $\pm$ 26,7	9,9 $\pm$ 9,5			1
Idade início do corticoide inalatório (meses*)	49,1 $\pm$ 48,8	70 $\pm$ 51,6			0,156
Dose de corticoide inalatório (equivalente à budesonida)	830 $\pm$ 52,9	700 $\pm$ 39,7			0,105
Antileucotrieno			20 (100)	-	-
Corticoide oral contínuo			2 (10)	-	-
Número de internações (na vida)	8,1 $\pm$ 8,0	5,7 $\pm$ 7,5			0,598
Número de internações (últimos 12 meses)	0,6 $\pm$ 1,0	0,4 $\pm$ 0,7			0,593
Ventilação mecânica (relacionada à doença)			2 (10)	2 (10)	1
Tabagismo gestacional			3 (15)	3 (15)	1
Tabagismo ambiental			7 (35)	8 (40)	0,744
História parental de asma			12 (60)	7 (35)	0,038
Rinite alérgica (classificação):					<0,001
Intermitente leve			3 (15)	12 (60)	
Intermitente moderada/grave			5 (25)	1 (5)	
Persistente leve			3 (15)	1 (5)	
Persistente moderada/grave			6 (30)	0 (0)	
Teste alérgico: <i>D. pteronyssinus</i>			12 (60)	5 (25)	0,015
<i>D. farinae</i>			14 (70)	10 (50)	0,056
<i>Blomia tropicalis</i>			13 (65)	3 (15)	<0,001
<i>Alternaria alternata</i>			7 (35)	3 (15)	0,163
<i>Aspergillus fumigatum</i>			2 (10)	0 (0)	0,163
Epitélio de cão			2 (10)	0 (0)	0,163
Epitélio de gato			2 (10)	0 (0)	0,163
Barata P. americana			2 (10)	0 (0)	0,163
Barata germana			1 (5)	0 (0)	0,331
Leite			0 (0)	0 (0)	1
Clara de ovo			0 (0)	0 (0)	1

\* p entre idade de início dos sintomas e idade de início do corticoide inalatório: p < 0,0001  
DP=desvio-padrão.

Observa-se predomínio do sexo feminino na AGR e do masculino na BOPI. A história parental de asma esteve presente tanto na AGR quanto na BOPI, mas com diferença estatisticamente significativa para AGR.

A despeito dos pacientes apresentarem testes cutâneos positivos, houve diferenças estatisticamente significantes em relação a *Dermatophagoides pteronysinus* e *Blomia tropicalis* naqueles com AGR. Entre estes foram verificadas formas de apresentação mais graves de rinite alérgica. O tabagismo passivo no ambiente esteve presente com elevada prevalência em ambos os grupos.

A TAB. 2 mostra as características das provas de função pulmonar.

TABELA 2 – Características da função pulmonar e prova de broncoprovocação (N=40)

Variável	Mediana (amplitude)		N (%)		P
	AGR	BOPI	AGR	BOPI	
CVF (L)	2,3 (1,1 – 4,1)	2,3 (1,3 – 4,4)			0,433
CVF (%)	91,5 (53 – 129,7)	80,5 (40 – 103)			0,053
CVF (Z escore)	-0,5 (-4,2 – 3,7)	-1,1 (-4,9 – 1,3)			0,240
VEF <sub>1</sub> (L)	1,8 (0,8 – 2,8)	1,2 (0,7 – 2,7)			0,003
VEF <sub>1</sub> (%)	78,2 (47 – 123)	53 (20 – 93)			0,002
VEF <sub>1</sub> (Z escore)	-1,6 (-4,2 – 3,1)	-3,8 (-6,0 – -0,01)			0,005
FEF <sub>25-75</sub> (L)	1,8 (0,8 – 3,7)	0,7 (0,3 – 2,1)			< 0,001
FEF <sub>25-75</sub> (%)	58,3 (20 – 130)	23,5 (7 – 90)			< 0,001
FEF <sub>25-75</sub> (Z escore)	-1,8 (-4,9 – 1,1)	-4,2 (-6,0 – -0,01)			< 0,001
VEF/CVF (%)	79,6 (47,8 – 95,7)	58,2 (35,7 – 90,8)			< 0,001
VEF/CVF (Z escore)	-1,6 (-4,6 – 1,3)	-3,8 (-4,8 – 0,1)			< 0,001
Resp. BD VEF <sub>1</sub> (mL)	290 (0 – 580)	145 (0 – 360)			0,050
Resp. BD VEF <sub>1</sub> (%)	13,9 (0 – 50,6)	12 (5 – 35)			0,800
Resp. BD FEF <sub>25-75</sub> (mL)	455 (0 – 740)	23,5 (0 – 71,3)			<0,001
Normalização funcional			11 (55%)	3 (15%)	0,008
VR (L)	0,9 (0,5 – 2,9)	1,0 (0,4 – 1,8)			0,580
VR (%)	88 (56 – 200)	107,5 (55 – 164)			0,649
CPT (L)	3,9 (2,3 – 7,4)	3,1 (1,8 – 5,2)			0,101
CPT (%)	100 (77 – 139)	82 (56 – 115)			0,009
VR/CPT	23,6 (15,4 – 39,2)	33,6 (16,4 – 46,5)			0,017
Broncoprovocação (%)	28 (23 – 65)	-			-
PD20 (mL)	166 (16 – 924)	-			-
Variação VEF <sub>1</sub> após corticoide oral (%)	11,8 (2 – 36)	2 (0 – 30)			0,004

Os resultados da TAB. 2 demonstram que os asmáticos tiveram valores mais elevados, com diferenças estatisticamente significantes para VEF<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75</sub> e VEF<sub>1</sub>/CVF, em litros, em porcentagem ou z escore.

A resposta à prova broncodilatadora (BD), em mililitros no VEF<sub>1</sub> e FEF<sub>25-75</sub>, foi mais acentuada nos pacientes com AGR do que naqueles com BOPI. Há,

ainda, diferença estatisticamente significativa ( $p=0,008$ ) quanto à normalização funcional, sendo que 11 (55%) pacientes com AGR apresentaram normalização funcional e apenas três (15%) deles com BOPI. Foi realizada broncoprovocação em todos os com AGR sem resposta broncodilatadora ( $N=8$ ), sendo que todos eles exibiram hiper-responsividade brônquica pelo menos moderada, com média de queda de  $VEF_1$  de 28%. Houve variação do  $VEF_1$  após corticoide oral estatisticamente significativa maior na AGR do que na BOPI.

Os valores de CPT (%) são superiores na AGR. Já os valores do VR/CPT são mais elevados na BOPI quando comparados à AGR.

A TAB. 3 mostra as alterações tomográficas nos pacientes com BOPI e AGR.

TABELA 3 – Alterações tomográficas nos pacientes com BOPI e na AGR

Variável	N (%)		p
	AGR	BOPI	
Espessamento de paredes brônquicas	17 (85)	20 (100)	0,072
Bronquiectasias	2 (10)	18 (90)	< 0,001
Bronquiolectasias	0 (0)	3 (15)	0,072
Aprisionamento aéreo	6 (30)	18 (90)	< 0,001
Atenuação em mosaico	2 (10)	17 (85)	< 0,001
Bandas parenquimatosas	1 (5)	3 (15)	0,292
Vidro fosco	1 (5)	1 (5)	1
Árvore em brotamento	1 (5)	4 (20)	0,151
Atelectasias	0 (0)	11 (55)	< 0,001
Espessamento de septos interlobulares	0 (0)	1 (5)	1,026
Estrias residuais	2 (10)	2 (10)	1
Consolidação	0 (0)	2 (10)	0,147
Broncograma aéreo	0 (0)	0 (0)	1
Nódulos centrolobulares	0 (0)	0 (0)	1
Espessamento pleural	0 (0)	0 (0)	1
Bolhas enfisematosas	0 (0)	3 (15)	0,072
Nódulos	1 (5)	0 (0)	1,026
Micronódulos	0 (0)	0 (0)	1
Opacidades reticulares	0 (0)	0 (0)	1
Opacidades em favo de mel	0 (0)	0 (0)	1
Estreitamento da luz brônquica	0 (0)	0 (0)	1
Impactação mucosa	0 (0)	0 (0)	1

Na TAB. 3 percebe-se diferença estatisticamente significativa quanto a bronquiectasias, aprisionamento aéreo, atenuação em mosaico e atelectasia, todas essas alterações mais frequentes na BOPI do que na AGR.

Os resultados dos escores tomográficos realizados a partir de método semiquantitativo e a dose de radiação utilizada nas tomografias pelo método ALARA estão contidos na TAB. 4.

TABELA 4 – Escores tomográficos e dose de radiação dos pacientes com AGR e BOPI

Variável	Mediana (amplitude)		p
	AGR	BOPI	
Escore total	1 (0-6)	11 (3-19)	< 0,001
Gravidade da bronquiectasia	0 (0-1)	1 (0-3)	< 0,001
Espessamento de paredes brônquicas	0 (0-1)	1 (1-2)	0,017
Extensão da bronquiectasia	0 (0-1)	1 (0-3)	< 0,001
Extensão da broncocele	0 (0-0)	0 (0-1)	-
Abscessos ou escavações	0 (0-0)	0 (0-0)	-
Gerações da divisão brônquica envolvida (bronquiectasia/rolha)	0 (0-2)	2 (0-3)	< 0,001
Número de bolhas	0 (0-0)	0 (0-1)	-
Enfisema	0 (0-0)	0 (0-1)	-
Colapso/consolidação	0 (0-0)	2 (0-2)	-
Atenuação em mosaico	0 (0-1)	2 (0-3)	< 0,001
Aprisionamento aéreo	0 (0-1)	2 (0-3)	< 0,001
Dose de radiação*	0,2 (0,1 – 0,4)	0,3 (0,1 – 0,7)	0,067

\* A dose de radiação convencional é de cerca de 1mSev

Os resultados da TAB. 4 revelam diferenças estatisticamente significantes entre os escores tomográficos dos pacientes com AGR e BOPI, sendo os valores encontrados mais elevados na BOPI. Isso demonstra que na BOPI as alterações tomográficas são mais proeminentes. É possível também inferir que no protocolo ALARA as doses de radiação são bem mais baixas do que as doses convencionais.

A TAB. 5 mostra as características da IgE e dos marcadores inflamatórios encontrados nas duas doenças.

TABELA 5 – Descrição dos valores de IgE, FeNO e celularidade do escarro induzido dos pacientes com AGR e BOPI (N=40)

Variável	Mediana (amplitude)		p
	AGR	BOPI	
IgE - mmol/L	403 (11 – 2000)	147 (16 – 864)	0,002
FeNO - ppb	41,5 (5 – 102)	16,3 (5 – 38)	< 0,001
Viabilidade do EI em %*	93,1 (82,9 – 98,6)	91,5 (30,2 – 99)	0,812
Número de células escamosas no EI em %*	9,5 (0,3 – 19,8)	5 (0 – 19,5)	0,121
Neutrófilos no EI em %*	19,8 (4,2 – 90)	77 (10,5 – 93,5)	0,034
Eosinófilos no EI em %*	1,3 (0 – 18)	0,5 (0 – 10,8)	0,766
Macrófagos no EI em %*	66,5 (7,8 – 85,5)	9 (2,3 – 82,8)	0,019
Linfócitos no EI em %*	3,3 (0,8 – 10)	3,5 (2,3 – 12)	0,720
Epitélio brônquico no EI em %*	2 (0 – 9,3)	2 (0 – 16,5)	0,743

\* Foi realizado escarro induzido em 15 pacientes com AGR e 10 pacientes com BOPI

Os valores de IgE e FeNO são mais elevados na AGR. Em relação ao escarro induzido, o percentual de neutrófilos foi mais elevado no grupo BOPI (TAB. 5).

Os GRAF. 1 a 5 demonstram as curvas ROC dos parâmetros que apresentaram  $p < 0,05$  entre as duas doenças e que tiveram área sob a curva superior a 0,8 (APÊNDICE D).

Nos GRÁF. 1 a 4 a área sob a curva é maior que 0,8 para as variáveis *Blomia tropicalis*, FeNO, escore tomográfico total, gravidade da bronquiectasia, extensão da bronquiectasia, geração de divisão brônquica, atenuação em mosaico e aprisionamento aéreo,  $FEF_{25-75\%}$  (em litros, porcentagem e z score) e  $VEF_1/CVF$  (em porcentagem e z score), variação em porcentagem após administração de corticoide oral, sendo a área sob a curva  $> 0,9$  apenas nos parâmetros tomográficos.

No GRÁF. 5, ao realizar a regressão logística, permaneceram no modelo final apenas a FeNO associada a atenuação em mosaico. A equação final, do ajuste do modelo de regressão logística, com seus respectivos coeficientes encontra-se demonstrada abaixo:

$$(Y=1) = e^{0,31+0,12 \text{ FeNO}+4,55 \text{ atenuação em mosaico}} / 1 + e^{0,31+0,12 \text{ FeNO}+4,55 \text{ atenuação em mosaico}}$$

A área sob a curva ROC, para a associação das duas, foi de 0,96.

A TAB. 6 demonstra a área sob a curva, o *cut-off*, a sensibilidade e a especificidade das variáveis.

TABELA 6 – Área sob a curva ROC e pontos de corte (*cut-off*) das variáveis

	Área sob a curva ROC	Valor p	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade
<i>Blomia</i>	0,82	< 0,001	0,5	0,74	0,85
FeNO	0,82	< 0,001	21	0,7	0,85
Escore TC total	0,99	< 0,001	6,5	0,95	1
Gravidade da bronquiectasia	0,92	< 0,001	0,5	0,9	0,9
Extensão da bronquiectasia	0,92	< 0,001	0,5	0,9	0,9
Geração de divisão brônquica	0,93	< 0,001	0,5	0,95	0,9
Atenuação em mosaico	0,97	< 0,001	0,5	0,95	0,95
Aprisionamento aéreo	0,95	< 0,001	1,5	0,8	1
FEF <sub>25-75%</sub> (L)	0,88	< 0,001	1,1	0,8	0,85
FEF <sub>25-75%</sub> (%)	0,84	< 0,001	36	0,8	0,75
FEF <sub>25-75%</sub> (z escore)	0,84	< 0,001	-2,7	0,7	0,8
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	0,84	< 0,001	71,3	0,8	0,8
VEF <sub>1</sub> /CVF (z escore)	0,83	< 0,001	-2,7	0,8	0,8
Variação VEF <sub>1</sub> após corticoide oral	0,81	0,004	9,1	0,59	0,92
Mosaico + FeNO	0,96	-	0,4	0,85	1

Nota-se, na TAB. 6, que os parâmetros com sensibilidade e especificidade superior ou igual a 90 para distinguir BOPI e AGR foram: escore tomográfico total, a gravidade da bronquiectasia, a extensão da bronquiectasia, a geração de divisão brônquica, a atenuação em mosaico. O aprisionamento aéreo apresentou altas sensibilidade e especificidade, porém com sensibilidade menor do que 90%. As variáveis de função pulmonar apresentaram menores sensibilidade e especificidade. A variação do VEF<sub>1</sub> após a utilização de corticoide oral por 14 dias teve alta especificidade, porém baixa sensibilidade. A combinação entre o padrão de atenuação em mosaico e a FeNO obteve sensibilidade de 85% e especificidade de 100%.

## DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que nenhum parâmetro dos marcadores de atopia alcançou sensibilidade e especificidade superior a 80% e, entre os parâmetros de função pulmonar, apenas FEF<sub>25-75%</sub> e VEF<sub>1</sub>/CVF. Mas só as alterações tomográficas apresentaram sensibilidade e especificidade de 95% e 100%, respectivamente, para discriminar a BOPI da AGR.

Como o quadro clínico, radiológico e funcional da AGR e da BOPI pode, em alguns pacientes, ser indistinguível, é de importância prática discriminar quais variáveis poderiam diferenciar com maior sensibilidade e especificidade as duas doenças.

Foram encontrados, à avaliação tomográfica dos 20 pacientes com BOPI, a atenuação em mosaico, aprisionamento aéreo, espessamento de paredes brônquicas, bronquiectasias e atelectasias em 85, 90, 90 e 55% deles, respectivamente. Esses dados são consistentes com estudo envolvendo 250 crianças e adolescentes com BOPI procedentes do Brasil, Chile e Argentina, onde os sinais mais comumente encontrados foram: atenuação em mosaico (88%), aprisionamento aéreo (92%), espessamento de paredes brônquicas (78%), bronquiectasias (96%), atelectasias (66%) e impactação mucosa (58%)<sup>26</sup>.

Já em estudo europeu envolvendo 11 crianças com BO, foram encontrados 100% do padrão de atenuação em mosaico e de aprisionamento aéreo e 91% de espessamento de paredes brônquicas, mas reduzido percentual de bronquiectasias (36%) e atelectasias (27%)<sup>13</sup>. O mais baixo percentual de bronquiectasias no estudo europeu (36%) comparado ao estudo latino-americano (96%) poderia ser devido à epidemia de adenovírus nesses países e/ou condições sociais mais desfavoráveis.

Em nosso estudo, comparando os grupos BOPI e AGR, houve diferenças estatisticamente significantes quanto a bronquiectasias ( $p < 0,0001$ ), aprisionamento aéreo ( $p < 0,0001$ ), atenuação em mosaico ( $p < 0,0001$ ) e atelectasias ( $p < 0,0001$ ), com todas as alterações mais prevalentes na BOPI.

Apenas dois estudos compararam a AG e a BO e envolveram amostra mista de crianças, adolescentes e adultos<sup>1,2</sup>. Objetivando comparar os achados tomográficos encontrados nas duas doenças em uma amostra de 30 crianças, adolescentes e adultos americanos com AG (média de idade de 33,3 anos) e 14 com BO (média de idade de 55,4 anos), os autores encontraram 50% de atenuação em mosaico na BO e 3% na AG, sendo que apenas esse padrão teve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,0006$ ) entre as duas doenças<sup>2</sup>. Concluíram que a atenuação em mosaico é altamente sugestiva de BO, mas que as duas doenças podem ser indistinguíveis quanto às outras alterações tomográficas. Os autores discutem ainda a baixa prevalência (21%) de bronquiectasias encontrada por eles, que poderia ser decorrente das

características da população ou da sensibilidade e especificidade dos observadores na identificação de bronquiectasias ou à falta de uniformização das técnicas utilizadas na TC, pela natureza retrospectiva do estudo<sup>2</sup>.

Também com o objetivo de comparar as duas doenças, foram analisadas as tomografias de 40 pacientes, entre crianças, adolescentes e adultos. Destes, 25 tinham BO (média de idade de 16,3 anos) e 15 asma grave problemática (média de idade de 14,2 anos). Os autores encontraram no grupo com BO 100% de redução da atenuação inspiratória, atenuação em mosaico e aprisionamento aéreo, com percentual de 88% de bronquiectasias. Observou-se diferença estatisticamente significativa nos achados de aprisionamento aéreo ( $p < 0,001$ ), atenuação em mosaico ( $p = 0,02$ ) e bronquiectasias ( $p < 0,001$ )<sup>1</sup>.

Em nosso estudo, 55% dos pacientes com BOPI apresentaram atelectasias e essa alteração não foi observada em nenhum paciente com AGR. Todos realizaram as tomografias de tórax na ausência de exacerbações. Como na asma as atelectasias estão presentes geralmente nas exacerbações e na BOPI, muitas vezes os pacientes apresentam bronquiectasias com atelectasia de permeio, possivelmente o predomínio de atelectasias na BOPI tenha essa explicação.

À análise qualitativa da TC dos nossos pacientes com AGR a alteração predominante foi a presença de espessamento de paredes brônquicas em 85% dos pacientes, seguida de 30% de aprisionamento aéreo e de 10% de bronquiectasias. Em avaliação quantitativa, o espessamento de paredes brônquicas na asma foi indicativo de remodelamento<sup>5</sup>. Mas, estudando crianças com AGR, outros autores não encontraram correlação entre os encontros de biópsia transbrônquica e o espessamento de paredes brônquicas<sup>6</sup>.

Em amostra conjunta envolvendo 15 pacientes entre adultos, adolescentes e crianças (média de idade de 33,3 anos) com AGP, foram detectados espessamento de paredes brônquicas, bronquiectasias e aprisionamento aéreo em 57,1; 26,7 e 76,8% deles, respectivamente. Essas diferenças em relação ao presente estudo podem ser decorrentes da nossa amostra não ter envolvido adultos.

Avaliando as alterações tomográficas de 15 pacientes, entre crianças, adolescentes e adultos (faixa etária mediana de 14,2 anos) com asma problemática, os autores obtiveram percentual de 78,6% do padrão de atenuação



em mosaico e aprisionamento aéreo, 57,1% de espessamento de paredes brônquicas e 26,7% de bronquiectasias<sup>1</sup>.

A TCAR trouxe marcante avanço no estudo de muitas doenças pulmonares de forma não invasiva<sup>2</sup>. Entretanto, em estudo de base populacional, a elevação da incidência de câncer foi atribuída à irradiação e os autores recomendam que as imagens obtidas pela tomografia sejam limitadas às situações clínicas definidas nas quais o diagnóstico possa ser otimizado e com as mínimas doses possíveis<sup>23</sup>. Em nossa pesquisa utilizou-se a mais baixa radiação possível, com mediana de 0,15 mSev na AGR e 0,25 mSev na BOPI. Essas doses são bem inferiores à dose de irradiação convencional, que é de 1 mSev, e foi possível, com doses mais reduzidas, dentro dos princípios do ALARA, fazer o diagnóstico das alterações.

Na BOPI os nossos dados de função pulmonar são consistentes com estudos transversais que demonstram redução do VEF<sub>1</sub> com padrão obstrutivo de moderado a grave<sup>12</sup>. Mas os valores medianos de 23,5% do FEF<sub>25-75%</sub> compararam-se aos mais baixos valores descritos<sup>27</sup>. Já quanto aos valores de volumes pulmonares absolutos, o VR e VR/CPT foram mais baixos e a CPT mais elevada, comparados a outros autores<sup>12</sup>. Isso pode ter ocorrido devido à diferença de técnica, uma vez que no presente estudo foram realizados volumes pulmonares absolutos a partir da difusão de gás hélio, enquanto nas outras pesquisas foi por meio de pletismografia. Outra explicação pode ser a possibilidade de os pacientes dos outros estudos possuírem maiores áreas de aprisionamento aéreo<sup>28</sup>.

Os valores medianos de 78,2% do VEF<sub>1</sub> dos pacientes com AGR deste trabalho foram semelhantes aos achados de outros autores<sup>27,29</sup>. No entanto, os valores de VEF<sub>1</sub> foram próximos do normal e os parâmetros medianos do FEF<sub>25-75%</sub> foram de 58,3%. Esses dados sugerem a possibilidade de o FEF<sub>25-75%</sub> ser mais sensível do que o VEF<sub>1</sub> na avaliação de pacientes com AGR, corroborando com outros autores<sup>30</sup>.

Apenas duas investigações compararam AG e BO quanto aos valores de função pulmonar e encontraram valores mais baixos na BO do que na AGR<sup>1,2</sup>. Houve diferenças estatisticamente significantes entre essas duas doenças em todos os parâmetros, com exceção da CPT<sup>1</sup>. Contudo, nesses dois trabalhos os valores de função pulmonar foram sempre mais baixos do que no presente estudo. Isso se deve, provavelmente, à amostra mista das duas pesquisas,

envolvendo também adultos com mais tempo de doença e, por isso, mais graves. A média de idade desses autores foi de 33,9<sup>2</sup> e 16,2<sup>1</sup> e, no presente estudo, de 12,5 anos.

A normalização funcional após administração de broncodilatador foi alcançada em 11 pacientes (55%) com AGR e apenas em três (15%) com BOPI. Todos os asmáticos responderam ao broncodilatador (espirometria convencional ou prova de broncoprovocação positiva) e apenas cinco nos casos de BOPI. Há controvérsias em relação à resposta ao BD na BOPI, que é variável<sup>30</sup>. Na presente pesquisa três pacientes com BOPI normalizaram a função e é possível que nestes haja a sobreposição das doenças ou menor gravidade, já que esses pacientes eram mais jovens, com média de idade de 6,5 anos. Para alguns autores, apesar do marcante comprometimento funcional observado na BOPI, é difícil diferenciar AGR de BOPI com base apenas na função pulmonar<sup>1</sup>. Em relação ao uso de corticoide oral durante 14 dias, houve variação do VEF<sub>1</sub> após corticoide oral – mais acentuada na AGR do que na BOPI –, com média de 11,8 e 2%, respectivamente.

Outros parâmetros utilizados para diferenciar as duas doenças baseiam-se na investigação do *status* atópico<sup>1</sup>. No presente estudo, houve predomínio de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis* e *Alternaria alternata* nas duas doenças, porém com diferença estatisticamente significativa entre elas apenas em relação a *D. pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*, sendo mais frequentes essas duas alterações na AGR. Na única publicação encontrada que compara o teste alérgico nessas duas doenças, referiu-se maior frequência de pelo menos um alérgeno positivo nos pacientes com AGP ( $p=0,002$ ), com diferença estatisticamente significativa em relação ao *D. pteronyssinus* ( $p<0,001$ )<sup>1</sup>.

A FeNO é considerada um marcador de inflamação eosinofílica<sup>4,18</sup> e no único artigo que avaliou a FeNO na AGR os autores relataram valores médios de FeNO de 50,3 ppb<sup>6</sup>. Esses valores foram semelhantes aos do presente estudo (41,5 ppb), porém na BOPI os valores da FeNO aqui foram mais baixos (mediana de 16,3 ppb). Em doenças como a fibrose cística e a discinesia ciliar, há descrição dos valores mais baixos para a FeNO<sup>18</sup>. Não foi possível identificar nenhuma publicação que fizesse a comparação dos valores de FeNO entre BOPI e AGR.

O padrão de celularidade em pacientes com BOPI foi analisado a partir do lavado broncoalveolar, registrando-se 50% de neutrófilos. E a microbiologia da amostra não revelou bactérias<sup>13</sup>. Assim, esse percentual de neutrófilos não poderia ser explicado em decorrência de sobreposição bacteriana e os autores concluíram que na BOPI há um processo inflamatório ativo<sup>13</sup>. Em nosso estudo, utilizando o EI, também foi obtido elevado percentual de neutrófilos na BOPI (77%) e com cultura negativa para bactérias.

Já a celularidade do EI na AGR, na presente pesquisa, demonstrou valores médios de 19,8% de neutrófilos e 1,3% de eosinófilos. Esses dados, quanto ao percentual de neutrófilos, são consistentes com estudo pediátrico em AGR<sup>6</sup>. Mas quanto ao percentual de eosinófilos encontrou-se mediana de 1,3% contra 7,5% de outros autores<sup>6</sup>. Estudo que comparou o EI de crianças com AG controlada com aqueles com asma não-controlada encontrou mediana de percentual de respectivamente de 2,5 e 3,8 no escarro induzido<sup>31</sup>, o que pode justificar os valores tão baixos de eosinófilos no EI do presente trabalho. É importante considerar que a taxa de sucesso do EI é em torno de 75% na asma<sup>21</sup>, tendo sido descritos 75% na AGR e 50% na BOPI na nossa amostra. Assim, alguns pacientes ficaram sem os valores da celularidade do escarro, o que pode ter incluído viés nesse aspecto.

À análise sobre as áreas sob as curvas ROC, quando se comparou BOPI com AGR, foram superiores a 80% nas seguintes variáveis: Blomia, FeNO, escore tomográfico total, gravidade da bronquiectasia, extensão da bronquiectasia, geração de divisão brônquica, atenuação em mosaico, aprisionamento aéreo, FEF<sub>25-75%</sub> em litros, porcentagem e z score e VEF<sub>1</sub>/CVF em porcentagem e z score e variação do VEF<sub>1</sub> após corticoide oral, com significância estatística. Em único estudo que também realizou curvas ROC, as áreas sob a curva foram superiores a 70% para a CVF em porcentagem, VEF<sub>1</sub>/CVF em porcentagem, VR/CPT, VEF<sub>1</sub> em porcentagem, redução da atenuação na inspiração, aprisionamento aéreo e atenuação em mosaico.

No presente estudo, o escore tomográfico total demonstrou os mais altos valores de sensibilidade (95%) e especificidade (100%), mostrando que as maiores alterações tomográficas sugerem o diagnóstico de BOPI. Quanto aos valores de função pulmonar, apesar do FEF<sub>25-75%</sub> e o VEF<sub>1</sub>/CVF apresentarem área sob a curva ROC superior a 80%, nenhuma delas alcançou valores de

especificidade superiores a 90%, importante no contexto de crianças e adolescentes de serviço de referência que necessitam de diagnóstico diferencial mais preciso, pois a abordagem terapêutica de ambas as doenças é diferente. A combinação do padrão de atenuação em mosaico com a FeNO conseguiu sensibilidade de 85% e especificidade de 100%.

Este estudo apresenta limitações, a primeira delas o reduzido número de pacientes, porém, em se tratando de duas enfermidades raras, nossa amostra é semelhante aos que compararam a AG e a BO<sup>1,2</sup>. No entanto, essas duas pesquisas englobam também adultos, e não só crianças e adolescentes. Além disso, no primeiro estudo são analisadas crianças com asma problemática e BO<sup>1</sup>; e no segundo, AG e BO<sup>2</sup>, sendo que em nenhum deles foram analisados de forma específica pacientes com AGR e BOPI.

Assim como em outros trabalhos procedentes da América Latina<sup>26</sup>, em nenhum dos nossos pacientes com BOPI foi isolado o agente etiológico à época da injúria inicial. Esse fato pode ser explicado pelo encaminhamento tardio ao nosso serviço, mas a história clínica do evento agudo antes dos três anos e a persistência de sintomas em todos os pacientes corroboram o diagnóstico de BOPI<sup>32</sup>.

Concluindo, a AGR e a BOPI têm achados de função pulmonar, tomográficos e de atopia que podem se sobrepor, mas os escores mais elevados à tomografia foi o que melhor diferenciou as duas doenças.

## REFERÊNCIAS

1. Bandeira T, Negreiro F, Ferreira R, Salgueiro M, Lobo L, Aguiar P, *et al.* Clinical, radiological, and physiological differences between obliterative bronchiolitis and problematic severe asthma in adolescents and young adults: the early origins of the overlap syndrome? *Pediatric Pulmonol.* 2011; 46:573-580.
2. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, Wenzel SE, Newell JD. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiology.* 2002; 57:1078-1085.
3. Merino MN, Martín AA, La Cruz OA, García MLG, Cortes SL, Asensi JRV. Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. *An Pediatr (Barc)*, 2009;71(6):548-567.
4. Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, de Benedictis FM, de Jongste JC, *et al.* Assessment of problematic asthma in children. *Eur Respir J.* 2011; (2):432-40.

5. de Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, Mahut B, Duy TLD, Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116(4):750-4.
6. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, Tsartsali L, *et al*. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without Th2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4):974-982.
7. Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. Diseases of small airways. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146: 240-62.
8. Chan PWK, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology*. 2000; 5:369-375.
9. Teper A, Fischer GB, Jones MH. Sequelas respiratórias de doenças virais: do diagnóstico ao tratamento. *J Pediatr*. 2002; 78(supl 2):S187-S194.
10. American Thoracic Society (ATS). Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152:1107-36.
11. Vega-Briceño LE, Zenteno AD, Comisión Multidisciplinaria para el Estudio de la Bronquiolitis Obliterante, Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica, Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. Guía clínica para el diagnóstico y cuidado de niños/adolescentes con bronquiolitis obliterante post-infecciosa. *Rev Chil Enf Respir*. 2009; 25:141-63.
12. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fischer GB, Mocelin H, Bello R, *et al*. Post-infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function? *Pediatr Pulmonol*. 2010 Mar; 45:315-9.
13. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni L, Bertelli L, Colonna S, *et al*. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(4):381-90.
14. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1971.
15. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127:725-34.
16. Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, Cole TJ, Stocks J. Age and height-based prediction bias in spirometry reference equations. *Eur Respir J*. 2012; 40(1):190-7.
17. Cook CD, Hamann JF. Relation of lung volumes to height in healthy persons between the ages of 5 and 38 years. *J Pediatr*. 1961; 59(5):710-715.
18. American Thoracic Society Documents. ATS/ERS Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:912-903.
19. Palomino AL, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Nunes MP, Rodrigues JC. Escarro induzido em crianças e adolescentes com asma: segurança, aplicabilidade clínica e perfil das células inflamatórias em pacientes estáveis e durante exacerbação. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81:216-24.
20. Efthimiadis A, Spanevello A, Hammid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, *et al*. Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridization. *Eur Respir J*. 2002; 20(37 suppl):19s-23s.
21. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Leigh R, Djukanovic R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J*. 2002; 20(37 suppl):9s-18s.
22. Austin JH, Müller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, *et al*. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the

- Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology*. 1996; 200(2):327-31.
23. 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.
  24. Demoly P, Michel FB, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques, and interpretation. *In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW. (editors). Allergy: principles & practice. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 430-9.*
  25. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, *et al.* Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy*. 2008; 63 (Suppl. 86):8-160.
  26. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatric Resp Rev*. 2010; 11:233-239.
  27. Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*. 2012; 49(6):586-592.
  28. Aguerre V, Castaños C, Pena HG, Grenoville M, Murtagh P. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and pulmonary function findings. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45(12):1180-1185.
  29. Jain N, Covar RA, Gleason MC, Newell Jr JD, Gelfand EW, Spahn JD. Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 40:211-218.
  30. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague G. Features of severe asthma in school-age children: atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118:1218-1225.
  31. Cai Y, Carty K, Henry RL, Gibson PG. Persistence of sputum eosinophilia in children with controlled asthma when compared with healthy children. *Eur Respir J*. 1998; 11:848-853.
  32. Castro-Rodriguez JA. Postinfectious bronchiolitis obliterans. *Paediatr Resp Rev*. 2013; 14(S2):S30-S33.

## APÊNDICES E ANEXOS

### Apêndice A - Protocolo de pesquisa



#### Protocolo de pesquisa



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

Aspectos tomográficos, funcionais e de marcadores inflamatórios não invasivos na asma grave refratária e na bronquiolite obliterante pós-infecciosa

#### IDENTIFICAÇÃO:

1. Nome: \_\_\_\_\_

2. Prontuário HC-UFMG: \_\_\_\_\_

3. Prontuário CEMAD: \_\_\_\_\_

4. Data de nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

5. Idade: \_\_\_\_\_

6. Gênero: (1) Masculino (2) Feminino

7. Nome da mãe ou responsável: \_\_\_\_\_

8. Endereço: \_\_\_\_\_

9. Telefone de contato: \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA PREGRESSA:

10. Idade de início dos sintomas: \_\_\_\_\_

11. Idade do diagnóstico: \_\_\_\_\_

12. Idade de início do corticoide inalatório: \_\_\_\_\_

13. Tempo de duração da doença: \_\_\_\_\_

14. Número de internações no primeiro ano de vida: \_\_\_\_\_

15. Número total de internações: \_\_\_\_\_
16. Número de internações em UTI: \_\_\_\_\_
17. Necessidade de ventilação mecânica na internação em UTI: \_\_\_\_\_
18. Tabagismo gestacional: (1) não (2) sim
19. Tabagismo ambiental: (1) não (2) sim
20. História familiar de asma (mãe ou pai): (1) não (2) pai (3) mãe
21. Tempo de segmento: \_\_\_\_\_

**EXAME NA DATA DA AVALIAÇÃO:**

22. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
23. Peso: \_\_\_\_\_
24. Estatura: \_\_\_\_\_
25. IMC: \_\_\_\_\_
26. Sintomas: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
27. Exame físico: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
28. Saturação de oxigênio: \_\_\_\_\_
29. Classificação de rinite: \_\_\_\_\_
30. FeNO: \_\_\_\_\_
31. ACT: \_\_\_\_\_
32. Espirometria:  
- CVF: pré-BD: \_\_\_\_\_ pós-BD: \_\_\_\_\_  
- VEF<sub>1</sub>: pré-BD: \_\_\_\_\_ pós-BD: \_\_\_\_\_  
- VEF<sub>1</sub>/CVF: pré-BD: \_\_\_\_\_ pós-BD: \_\_\_\_\_  
- FEF<sub>25-75%</sub>: pré-BD: \_\_\_\_\_ pós-BD: \_\_\_\_\_

**OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES:**

33. IgE: \_\_\_\_\_
34. Espirometria com volumes pulmonares absolutos:  
- Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
- Idade: \_\_\_\_\_



- CV: \_\_\_\_\_
- CVF: \_\_\_\_\_
- VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_\_
- VEF<sub>1</sub>/CVF: \_\_\_\_\_
- FEF<sub>25-75%</sub>: \_\_\_\_\_
- VR: \_\_\_\_\_
- CPT: \_\_\_\_\_
- VR/CPT: \_\_\_\_\_

35. Broncoprovocação: \_\_\_\_\_

36. Tomografia de tórax de alta resolução com cortes em expiração:

- Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- Alterações encontradas:

- |  |                             |                  |
|--|-----------------------------|------------------|
| (1) espessamento de paredes brônquicas | (2) mosaico                 |                  |
| (3) aprisionamento aéreo               | (4) bronquiectasias         | (5) consolidação |
| (6) vidro fosco                        | (7) nódulos centrolobulares |                  |
| (8) árvore em brotamento               | (9) atelectasias            |                  |
| (10) outras alterações _____           |                             |                  |

37. Escarro induzido:

- Viabilidade: \_\_\_\_\_
- Número de células escamosas: \_\_\_\_\_
- Neutrófilos: \_\_\_\_\_
- Eosinófilos: \_\_\_\_\_
- Macrófagos: \_\_\_\_\_
- Linfócitos: \_\_\_\_\_
- Epitélio brônquico: \_\_\_\_\_

## Apêndice B – 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 $\leq 2$ 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	$>9$
Abscessos 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 Insp. (nº de segmentos broncopulmonares)	Normal	1-5	6-9	$>9$
Aprisionamento de ar Exp. (nº de segmentos broncopulmonares)	Normal	1-5	6-9	$>9$

## Apêndice C – Análise qualitativa da tomografia de tórax



### Protocolo para análise das tomografias de tórax

Paciente:

Data do exame:

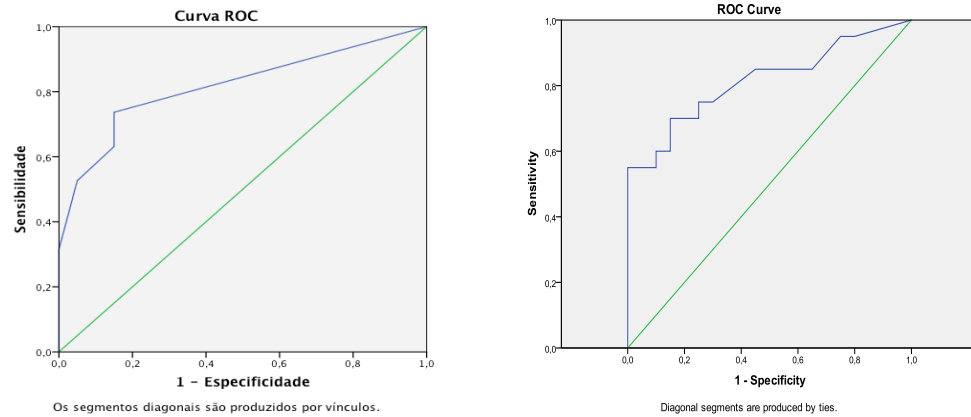


Alteração	Sim	Não
Espessamento de paredes brônquicas		
Bronquiectasias		
Bronquiolectasias		
Aprisionamento aéreo (expiração)		
Atenuação em mosaico (inspiração e expiração)		
Bandas parenquimatosas		
Opacidades em vidro fosco		
Árvore em brotamento		
Atelectasia		
Espessamento de septos interlobulares		
Estrias residuais		
Consolidação		
Broncograma aéreo		
Nódulos centrolobulares		
Espessamento pleural		
Bolhas enfisematosas		
Nódulos		
Micronódulos		
Opacidades reticulares		
Opacidades em favo de mel		
Estreitamento da luz brônquica		
<i>Plugging</i> mucoso (impactação mucosa)		

Avaliador:

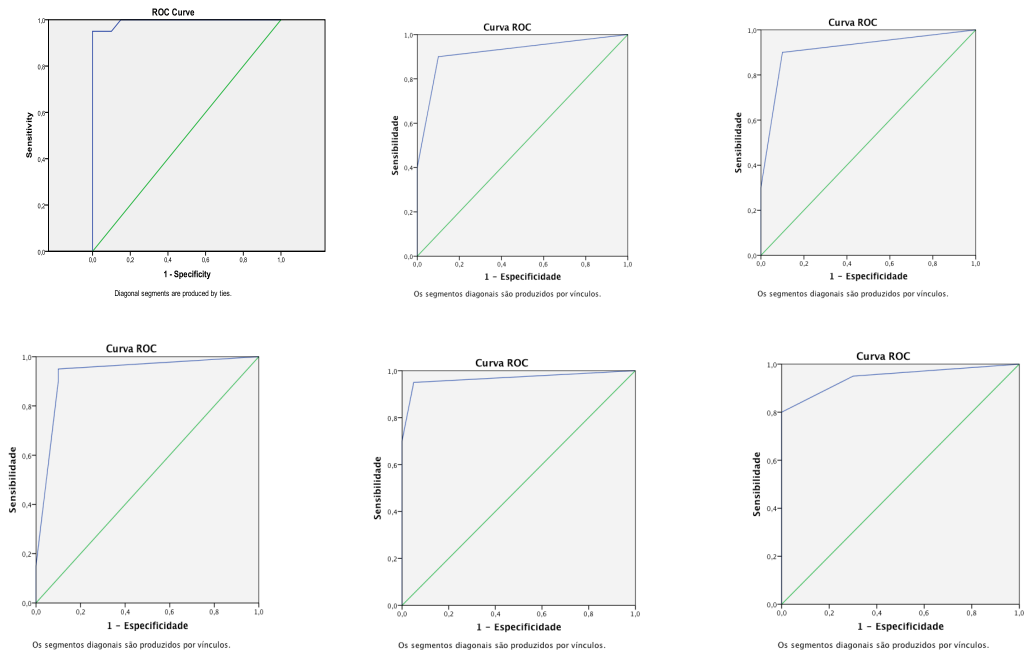
**Apêndice D – Áreas sob a curva ROC dos parâmetros que apresentam  $p < 0,05$  entre as duas doenças e que apresentam área sob a curva superior a 0,8**

**GRÁFICO 1 – Área sob a curva para *Blomia* e para a FeNO**



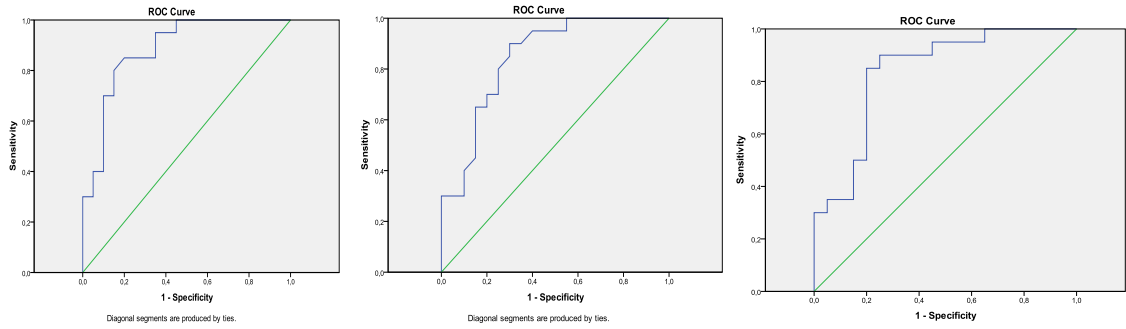
Área sob a curva ROC= 0,817 (esquerda) e 0,815 (direita).

**GRÁFICO 2 – Área sob a curva para score tomográfico, gravidade da bronquiectasia, extensão da bronquiectasia, geração de divisão brônquica, atenuação em mosaico e aprisionamento aéreo**



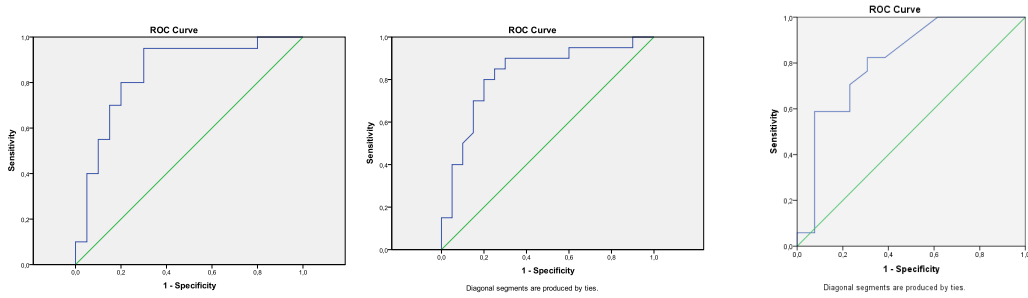
Área sob a curva ROC= 0,994; 0,92; 0,915; 0,93; 0,968 e 0,945 (da esquerda para a direita).

GRÁFICO 3 – Área sob a curva para o FEF<sub>25-75%</sub> em litros, porcentagem e z escore, respectivamente



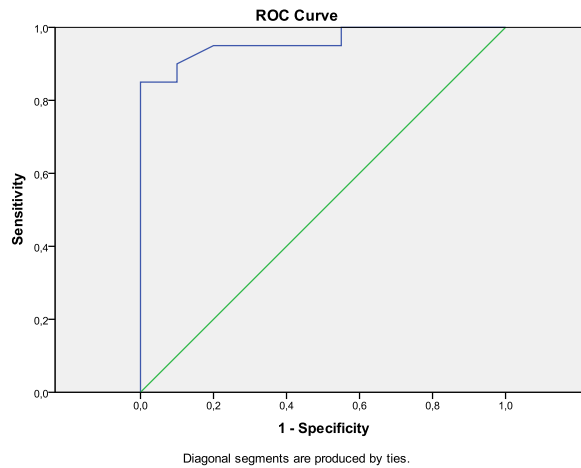
Área sob a curva ROC= 0,884; 0,844; 0,838 (da esquerda para a direita).

GRÁFICO 4 – Área sob a curva para o VEF<sub>1</sub>/CVF em porcentagem e z escore e variação do VEF<sub>1</sub> após corticoide oral, respectivamente



Área sob a curva ROC= 0,843; 0,826; 0,81 (da esquerda para a direita)

GRÁFICO 5 – Área sob a curva para mosaico + FeNO



Área sob a curva ROC= 0,96.

**Anexo A – Parecer ético bronquiolite obliterante**

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.

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**

**Anexo B – Parecer ético asma grave**

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

Parecer nº. ETIC 0449.0.203.000-10

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

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 24 de novembro de 2010, o projeto de pesquisa intitulado "**Asma de difícil controle: aspectos clínicos, funcionais, radiológicos, dos marcadores inflamatórios e da qualidade de vida**" 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

## **Anexo C – 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**":

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

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

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - SAÚDE DA  
CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA RAQUEL VIDICA FERNANDES

Realizou-se, no dia 04 de outubro de 2013, às 15:00 horas, na sala 526 da Faculdade de Medicina - UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada "ASMA GRAVE REFRATÁRIA E BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: COMO DIFERENCIÁ-LAS QUANTO AOS ASPECTOS TOMOGRÁFICOS, FUNCIONAIS E DE MARCADORES NÃO INVASIVOS DO PROCESSO INFLAMATÓRIO?", apresentada por RAQUEL VIDICA FERNANDES, número de registro 2012653116, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos professores doutores: Laura Maria de Lima Belisário Facury Lasmar - Orientadora (UFMG), Paulo Augusto Moreira Camargos (UFSJ), Cristina Gonçalves Alvim (UFMG) e Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho (UFBA).

A Comissão considerou a dissertação:

- Aprovada  
 Aprovada condicionalmente, sujeita a alterações, conforme folha de modificações, anexa  
 Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 04 de outubro de 2013.

*Laura Maria de Lima Belisário Facury Lasmar*  
Prof.<sup>a</sup> Laura Maria de Lima B Facury Lasmar  
Doutora - UFMG

*Paulo Augusto Moreira Camargos*  
Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos  
Doutor - UFSJ

*Cristina Gonçalves Alvim*  
Prof.<sup>a</sup> Cristina Gonçalves Alvim  
Doutora - UFMG

*Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho*  
Prof. Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho  
Doutor - UFBA

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





**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - SAÚDE DA**  
**CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

**UFMG**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**“ASMA GRAVE REFRACTÁRIA E BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-  
 INFECCIOSA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: COMO DIFERENCIÁ-LAS  
 QUANTO AOS ASPECTOS TOMOGRÁFICOS, FUNCIONAIS E DE  
 MARCADORES NÃO INVASIVOS DO PROCESSO INFLAMATÓRIO?”**

**RAQUEL VIDICA FERNANDES**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Ciências da Saúde.

Aprovada em 04 de outubro de 2013, pela banca constituída pelos membros:

*Laura Maria de Lima Belisário Facury Lasmar*

Prof. Laura Maria de Lima Belisário Facury Lasmar - Orientadora  
 UFMG

*Paulo Augusto Moreira Camargos*

Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos  
 UFSJ

*Cristina Gonçalves Alvim*

Prof. Cristina Gonçalves Alvim  
 UFMG

*Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho*

Prof. Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho  
 UFBA

Belo Horizonte, 04 de outubro de 2013.