

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**  
**Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

**Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa: Aspectos Clínicos,  
Tomográficos e Funcionais. Estudo Comparativo entre  
Crianças e Adolescentes Brasileiros e Franceses**

**NATÁLIA SILVA CHAMPS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Belo Horizonte, Brasil**

**2009**

**NATÁLIA SILVA CHAMPS**

**Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa: Aspectos Clínicos,  
Tomográficos e Funcionais. Estudo Comparativo entre  
Crianças e Adolescentes Brasileiros e Franceses**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar

Co-Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Maria Teresa Mohallen Fonseca

**Belo Horizonte, Brasil**  
**Faculdade de Medicina da UFMG**  
**2009**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**  
**Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

**Reitor:** Prof. Ronaldo Tadêu Pena

**Vice-Reitora:** Prof<sup>ª</sup>. Heloisa Maria Murgel Starling

**Pró-Reitora de Pós-Graduação:** Prof<sup>ª</sup>. Elizabeth Ribeiro da Silva

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

**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. Carlos Faria Santos Amaral

**Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:** João Lúcio dos Santos Jr.

**Chefe do Departamento de Pediatria:** Prof<sup>ª</sup>. Maria Aparecida Martins

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de  
Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:** Prof. Joel Alves Lamounier

**Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Área de  
Concentração em Pediatria:** Prof<sup>ª</sup>. Ana Cristina Simões e Silva

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

Prof<sup>ª</sup>. Ivani Novato Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof<sup>ª</sup>. Lúcia Maria Horta Figueiredo Goulart

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

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof<sup>ª</sup>. Regina Lunardi Rocha

Gustavo Sena Sousa (Repr. Discente)

*Dedico esta dissertação aos pacientes com bronquiolite obliterante, que, através do convívio nos ambulatórios, revelaram suas histórias de vida, dificuldades e limitações, estimulando a mim e outros colegas a estudar o tema e desenvolver esta dissertação.*

## **Agradecimentos**

À todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho, tornando-se de forma indireta parte dele.

À Professora Laura Lasmar, orientadora e amiga, que me encanta com seus exemplos e com capacidade de aliar a pesquisa científica com a clínica, e muito tem me ajudado a definir caminhos e projetos de vida, estando sempre presente mesmo quanto distante.

À Professora Teresa Fonseca, minha co-orientadora, minha gratidão pelo apoio, estímulo e confiança em todo o tempo de convivência, e pelo auxílio não só nesta dissertação, mas em todo momento.

Ao Professor Paulo Camargos, pelos seus ensinamentos, estímulos e todo o carinho dedicado a mim durante o tempo de residência e pós-graduação, transmitindo seu conhecimento e me iniciando nos caminhos da pesquisa, tendo contribuído de maneira decisiva para minha ida a Rouen.

Ao Professor Christophe Marguet, que me recebeu em Rouen com extrema gentileza e me incentivou no caminho da pesquisa e da prática clínica, transmitindo-me sua experiência e ampliando minha visão sobre as variadas formas de abordagem e tratamentos existentes.

À Corinne Imbs, pelo todo o seu apoio na minha preparação para a ida a Rouen e pelo carinho e disposição com que continua me auxiliando nos meus trabalhos.

À Doutora Flávia Fajardo, pelo trabalho incansável de revisar todas as tomografias, estando sempre disposta, mesmo nos momentos de adversidade, e sem cuja colaboração esta dissertação não se tornaria possível.

À Professora Zilda Meira, pela gentileza em realizar os ecocardiogramas dos pacientes brasileiros, anuindo a este pedido com a maior disponibilidade e carinho.

À Stephanie de Freitas, pelo auxílio imprescindível na coleta de dados e pela amizade e carinho com que continua se disponibilizando para ajudar no que seja necessário.

Aos acadêmicos da Faculdade de Medicina da UFMG, Diogo, Eualdo e Laura, que também me ajudaram na coleta de dados, pela grande ajuda e disposição, especialmente no momento em que estive fora, tornando-se peças fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao Grupo de Pneumologia Pediátrica da UFMG, pelo acolhimento com tanto carinho e exemplos de vida. Aos meus olhos cada um possui características que os tornam especiais, tendo-se tornado muito mais do que mestres, mas também amigos.

À Axial Centro de Imagem e em especial à Dra. Maria Luiza Bernardes, por ter se disponibilizado a realizar tomografia de tórax de alguns pacientes com bronquiolite obliterante.

Aos funcionários dos ambulatórios Bias Fortes e São Vicente, do Laboratório de Função Pulmonar e da Pediatria, SAME, Laboratório Central e Radiologia do Hospital das Clínicas, meus agradecimentos por terem se disponibilizado em me auxiliar na coleta de dados.

Aos médicos, enfermeiros e funcionários do Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle, Rouen, França, pelo apoio no período em que estagiei nesta Instituição.

Aos amigos, pelo carinho e compreensão durante a realização desta dissertação.

Aos pais e/ou pacientes que participaram desta pesquisa, por terem concordado em fornecer os dados necessários ao desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus irmãos, Ana e João, pela paciência e apoio constantes em minha vida.

Aos meus pais, pela paciência, compreensão, carinho e amor com que sempre me incentivaram a realizar os meus sonhos.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BD: Broncodilatador

BO : Bronquiolite obliterante

BOOP: Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização

BOPI : Bronquiolite obliterante pós-infecciosa

BVA : Bronquiolite viral aguda

CPT: Capacidade Pulmonar Total

CVF: Capacidade Vital Forçada

DRGE: Doença do refluxo gastroesofágico

FEF<sub>25-75%</sub>: Fluxo expiratório médio entre 25% e 75% da CVF.

FIO<sub>2</sub>: Fração Inspirada de Oxigênio

HAP: Hipertensão arterial pulmonar

IL-6 : Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-1 $\beta$ : Interleucina 1 beta

LBA : Lavado bronco-alveolar

PNM : Pneumonia

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TCAR : Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral alfa

VEF<sub>1</sub>: Volume Expiratório Forçado do primeiro segundo

VM: Ventilação Mecânica

VR: Volume Residual

VRS: Vírus Sincicial Respiratório

## SUMÁRIO

<b>1. Considerações Iniciais.....</b>	<b>10</b>
<b>2. Nota Explicativa.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Artigo 1: Bronquiolite Obliterante Pós-Infeciosa.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1. Resumo.....</b>	<b>13</b>
<b>3.2. Abstract.....</b>	<b>14</b>
<b>3.3. Introdução.....</b>	<b>15</b>
<b>3.4. Histórico.....</b>	<b>15</b>
<b>3.5. Etiologia.....</b>	<b>15</b>
<b>3.6. Epidemiologia.....</b>	<b>17</b>
<b>3.7. Fatores de risco.....</b>	<b>18</b>
<b>3.8. Patogenia.....</b>	<b>18</b>
<b>3.9. Alterações Anátomo-patológicas.....</b>	<b>20</b>
<b>3.10. Manifestações Clínicas.....</b>	<b>21</b>
<b>3.11. Diagnóstico Diferencial.....</b>	<b>22</b>
<b>3.12. Exames Complementares.....</b>	<b>23</b>
<b>3.13. Tratamento.....</b>	<b>36</b>
<b>3.14. Prognóstico.....</b>	<b>39</b>
<b>3.15. Considerações Finais.....</b>	<b>40</b>
<b>3.16. Referências .....</b>	<b>41</b>
<b>4. Artigo 2 : Bronquiolite Obliterante Pós-infeciosa: Aspectos Clínicos, Tomográficos e Funcionais em Crianças e Adolescentes Brasileiros e Franceses.....</b>	<b>45</b>
<b>4.1. Resumo.....</b>	<b>46</b>
<b>4.2. Abstract.....</b>	<b>48</b>
<b>4.3. Introdução.....</b>	<b>50</b>



4.4.	Pacientes e Métodos.....	50
4.5.	Resultados.....	54
4.6.	Discussão.....	59
4.7.	Conclusões.....	64
4.8.	Referências .....	65
5.	Anexo 1 : Protocolo do Estudo.....	68
6.	Anexo 2 : Protocolo para análise das tomografias.....	73
7.	Anexo 3 : Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG e autorização do CHU Charles Nicolle de Rouen.....	74

## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Durante a residência de pneumologia pediátrica, tive a oportunidade de conhecer alguns pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI). Acompanhava estas crianças e adolescentes junto com meus professores e esta doença nos intrigava. Por que depois de um quadro de bronquiolite viral aguda algumas crianças apresentavam tantas lesões pulmonares, com comprometimento de sua vida ao longo do tempo? Por que, apesar de tantas lesões pulmonares identificadas na tomografia de tórax, alguns pacientes relatavam estarem bem, embora com frequência apresentassem alterações no exame físico? Por que muitos deles apresentavam decréscimo tão acentuado de sua função pulmonar, maior do que o observado em outras doenças pulmonares? Como os adolescentes, que hoje têm o máximo de sua capacidade respiratória e, portanto, conseguem se adaptar à essa grave obstrução funcional, passarão pela vida adulta? Essas e outras questões nos estimularam a estudar esses casos. E qual não foi a nossa surpresa ao descobrir um número expressivo de casos e alguns deles em processo de diagnóstico diferencial com asma.

A literatura ainda carece de dados a respeito do tratamento e prognóstico desses pacientes. No momento a maior parte das medidas que se pode tomar ao fazer um diagnóstico de BOPI são suportivas. No entanto, apesar de não se ter à disposição uma opção terapêutica e preventiva comprovadamente eficazes, sabe-se que as medidas de suporte contribuem para minimizar a formação de novas lesões pulmonares e melhorar a qualidade de vida, o que, por si só, justifica o empenho de se compreender melhor esta doença e buscar realizar um diagnóstico mais precoce.

## **2. NOTA EXPLICATIVA**

A presente dissertação foi organizada na forma de dois artigos, de acordo com o regimento do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da UFMG. O primeiro artigo consiste em uma revisão da literatura sobre os aspectos mais relevantes da bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI). Já o segundo teve como objetivo descrever e comparar as principais características clínicas, tomográficas e funcionais de crianças e adolescentes brasileiros e franceses com BOPI.

### **3. ARTIGO 1 : BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA**

### 3.1. Resumo

**Introdução:** A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) é uma doença crônica das pequenas vias aéreas decorrente de uma agressão pulmonar por um agente infeccioso, geralmente viral.

**Objetivos:** Fazer uma revisão dos trabalhos publicados sobre os principais aspectos da BOPI, relacionados com sua história, etiologia, epidemiologia, fatores de risco, patogenia, alterações histológicas, manifestações clínicas, diagnóstico diferencial, exames complementares, tratamento e prognóstico.

**Métodos:** Revisão não sistemática nas bases de dados Medline e Lilacs, selecionando os artigos mais relevantes. Foram revisados 56 artigos incluindo os termos: bronquiolite obliterante, bronquiolite obliterante pós-infecciosa, bronquiolite constrictiva.

**Síntese dos dados :** Na BOPI ocorre lesão do epitélio respiratório e a gravidade clínica está relacionada aos diferentes graus de lesão e ao processo inflamatório. O diagnóstico se baseia no quadro clínico, exclusão dos principais diagnósticos diferenciais e auxílio dos exames complementares. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), principalmente com imagens em inspiração e expiração, possibilita a avaliação das pequenas vias aéreas. As provas de função pulmonar se caracterizam por padrão de obstrução fixa com redução acentuada do FEF<sub>25-75%</sub>. O tratamento não está bem estabelecido e o uso de corticóides tem sido preconizado em forma de pulsoterapia ou por via inalatória em elevadas doses, no entanto, os dados da literatura a respeito de sua eficácia ainda são escassos. O prognóstico a longo prazo é variável, podendo haver melhora clínica ou evolução para insuficiência respiratória crônica.

**Conclusões:** A BOPI é uma doença que cursa com elevada morbidade e deve ser abordada por equipe multidisciplinar, com acompanhamento a longo prazo.

**Palavras chaves:** bronquiolite obliterante, criança, manifestações clínicas, tomografia, espirometria.

### 3.2. Abstract

**Introduction:** Post-infectious bronchiolitis obliterans (PIBO) is a chronic disease of small airways caused by infectious agents, especially by virus.

**Objective:** To review published studies regarding the major aspects of PIBO, related to its history, etiology, epidemiology, risk factors, pathogenesis, histological findings, clinical presentation, differential diagnosis, complementary exams, treatment and prognosis.

**Methods:** Non-systematic review of Medline and Lilacs databases, choosing the most relevant articles. Fifty-six studies were reviewed, including the key words: obliterans bronchiolitis, post-infectious bronchiolitis and constrictive bronchiolitis.

**Summary of the findings:** There is a lesion of respiratory epithelial cells in PIBO and clinical severity is related to different levels of lesions and to inflammatory process. Diagnosis is based on clinical conditions, exclusion of differential diagnosis and complementary exams. High resolution computed tomography (HRCT), especially when inspiratory and expiratory images are obtained, permits the study of small airways. Pulmonary functional tests are characterized by fixed airways obstruction, with a marked decrease of FEF<sub>25-75%</sub>. Treatment is not well established and corticosteroids use has been recommended as pulse therapy or high doses of inhaled steroids. However, there is not much data in the literature concerning its efficacy. Long-term prognosis is variable. Clinical improvement may occur, as well as respiratory chronic insufficiency.

**Conclusions:** PIBO is a disease that carries high morbidity and should be managed by a multidisciplinary team, with a long-term follow-up.

**Key words:** bronchiolitis obliterans, child, signs and symptoms, tomography, spirometry.

### **3.3. Introdução**

A bronquiolite obliterante (BO) é uma síndrome clínica caracterizada por obstrução crônica das pequenas vias aéreas, que por definição apresentam menos de dois milímetros de diâmetro<sup>1,2</sup>. Várias causas de BO já foram descritas (Tabela 1), entre as quais podemos destacar as infecções determinadas por vírus, germes atípicos ou bactérias, aspiração de corpo estranho ou conteúdo gástrico, inalação de toxinas, colagenoses ou após transplante de pulmão ou de medula óssea. Este trabalho teve como objetivo abordar os principais aspectos relacionados à bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI), que é a forma de BO mais comum em crianças<sup>3</sup>.

### **3.4. Histórico**

O termo bronquiolite obliterante foi citado pela primeira vez em 1835, por Reynaud<sup>4</sup> e só voltou a ser utilizado em 1901, por Lange, que descreveu dois pacientes com tosse crônica e dispnéia de origem indeterminada, que evoluíram para o óbito<sup>4,5</sup>.

Em 1953, Swyer e James descreveram um menino de seis anos com uma hiperlucência pulmonar unilateral, volume pulmonar reduzido e diminuição do calibre da artéria pulmonar homolateral<sup>6</sup>. Em 1954, Mc-Leod descreveu esta síndrome em nove pacientes adultos que apresentavam hiperlucência pulmonar unilateral<sup>7</sup>. Atualmente, a síndrome de Swyer-James Mac Leod é considerada uma das formas de apresentação da BOPI.

A partir do final dos anos 80, com o reconhecimento de novos fatores causais e após o advento da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), que permitiu um estudo mais detalhado das pequenas vias aéreas, o interesse pela BO vem crescendo e multiplicando o número de publicações a este respeito.

### **3.5. Etiologia**

A BO é o processo final comum a várias injúrias pulmonares (Tabela 1). No entanto, em mais de um terço dos casos a causa é desconhecida<sup>8</sup>.

Tabela 1: Possíveis etiologias de Bronquiolite Obliterante

Pós-infecciosa	Adenovírus 1, 3, 5, 7 e 21 Influenza Parainfluenza Sarampo Vírus sincicial respiratório Varicela Vírus da imunodeficiência humana <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>
Pós-transplante	Rejeição crônica de transplante de pulmão ou coração/pulmão Doença enxerto versus hospedeiro em transplante de medula óssea
Doenças do tecido conjuntivo	Artrite reumatóide Síndrome de Sjögren Lupus Eritematoso Sistêmico
Inalação de toxinas	Óxido Nítrico Amônia Gás Mostarda Ácido Sulfúrico
Pneumonite de hipersensibilidade crônica	Antígenos aviários Fungos
Aspiração	Conteúdo gástrico: DRGE Corpo estranho
Drogas	Penicilamina Cocaína
Síndrome de Stevens- Johnson	Idiopática Induzida por drogas Relacionada a infecções

Tabela baseada em Colom<sup>5</sup>, Moonnumakal<sup>8</sup> e Hardy<sup>9</sup>.

Os principais agentes infecciosos causadores da BOPI em crianças são os vírus: adenovírus, vírus do sarampo, vírus influenza, parainfluenza e vírus sincicial respiratório (VRS). Dentre eles, o mais comumente associado à BOPI é o adenovírus. Na série descrita por Colom, 72% dos casos de BO foram decorrentes desta infecção<sup>10</sup>. Os sorotipos 3<sup>11</sup>, 7<sup>3,12</sup> e 21<sup>13,14</sup> são descritos como os de maior virulência e, em diferentes casuísticas, observa-se que cerca de 30%<sup>3</sup> a 60%<sup>15</sup> dos casos de infecção por adenovírus evoluem para BOPI.



A infecção por VRS como possível causa de BOPI tem sido questionada, uma vez que apesar de ser o agente mais associado à BVA, existem poucos relatos na literatura de BOPI secundária a VRS<sup>5,8</sup>. No entanto, ela tem sido atribuída como causa de BOPI em até 30% dos casos<sup>15</sup>. Já foi descrito que a ocorrência de infecção simultânea entre adenovírus e VRS pode estar associada à pior evolução<sup>16,17</sup>. A co-infecção entre vírus e bactérias pode estar relacionada à maior chance de lesão pulmonar<sup>3</sup>.

Existem também descrições de BOPI decorrentes de infecção por bactérias (*S. aureus*<sup>9</sup> e *S. pneumoniae*<sup>18</sup>) e germes atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*<sup>19</sup>). A infecção por micoplasma em algumas séries corresponde à segunda etiologia mais freqüente, chegando a 26% dos casos<sup>18,20</sup>.

### 3.6. Epidemiologia

Até o momento não existem dados epidemiológicos disponíveis, no entanto parece existir uma predominância de casos de BOPI no hemisfério sul (Argentina, Brasil, Chile e Nova Zelândia) e uma menor freqüência nos Estados Unidos e na Europa<sup>5</sup>. Outros autores sugerem que descendentes asiáticos seriam mais susceptíveis, uma vez que existem relatos em descendentes da Polinésia na Nova Zelândia, além de relatos na Coreia do Sul e Taiwan<sup>8</sup>.

Alguns estudos descrevem a maior ocorrência de bronquiolite viral aguda (BVA) por adenovírus em populações indígenas<sup>11,14</sup>. Na Argentina foi observada nos pacientes com BOPI uma freqüência aumentada de um alelo representativo da população ameríndia (HLA haplotipo DR8-DQB1\*0302)<sup>5</sup>, o que pode estar relacionado a uma possível predisposição genética<sup>8</sup>. Além disso, estudos epidemiológicos no início dos anos 90 mostraram uma alta prevalência de adenovírus 7h, um sorotipo de alta virulência, na Argentina, Chile e Uruguai, o que pode explicar o maior número de casos descritos no período nessa região<sup>5</sup>.

A BVA pode ocorrer em até 10% das crianças no primeiro ano de vida e estima-se que cerca de 1% dos pacientes com esse quadro pode desenvolver BOPI<sup>21,22</sup>. Esses dados levantam a suspeita de que sua prevalência é possivelmente maior do que se suspeitava anteriormente e que possivelmente existem muitos casos subdiagnosticados. O aumento do número de relatos na literatura nos últimos anos, em diferentes regiões, como Espanha<sup>23</sup>, China<sup>24</sup> e França<sup>25</sup>, corrobora esta hipótese.

### 3.7. Fatores de risco

Ainda não está claro o motivo pelo qual algumas crianças evoluem para BOPI após um episódio de BVA. Especula-se que a carga viral, a resposta imunológica, fatores genéticos e ambientais possam estar relacionados<sup>10</sup>.

Alguns possíveis fatores de risco para a ocorrência de BOPI têm sido sugeridos: BVA por adenovírus (OR=49,9)<sup>10</sup>, duração da hospitalização maior que 30 dias (OR=27,2)<sup>3</sup>, pneumonia multifocal (OR=26,6)<sup>3</sup>, necessidade de ventilação mecânica (OR=11,9)<sup>10</sup> e hipercapnia (OR=5,6)<sup>3</sup>. Crianças com níveis elevados de IgE parecem apresentar um pior prognóstico<sup>26</sup>. Com relação à ventilação mecânica, ainda não está claro se ela é um indicador de gravidade da doença ou se seria responsável, ainda que parcialmente, pela indução direta de lesões nas vias aéreas<sup>10</sup>.

Em relação à idade do evento os dados são controversos. Já foi descrito que, em crianças com pneumonia por adenovírus, quanto mais jovem a criança no momento da pneumonia, maior a chance de apresentar função pulmonar anormal posteriormente<sup>12</sup>. No entanto, em outro estudo foi observado que as crianças com BOPI que permaneceram sintomáticas sofreram a agressão pulmonar em idade mais avançada que as crianças que se tornaram assintomáticas no seguimento (média de cinco e dois meses, respectivamente)<sup>26</sup>.

Ao se comparar crianças com um quadro instalado de BOPI, aquelas que apresentam um acometimento pulmonar bilateral têm maior chance de apresentarem sintomas respiratórios persistentes, episódios recorrentes de pneumonia, desnutrição e baqueteamento digital, em relação às crianças com acometimento unilateral<sup>18</sup>.

### 3.8. Patogenia

Apesar da diversidade de microorganismos envolvidos na etiologia da BOPI, todos têm, em comum, a faculdade de lesar células epiteliais do trato respiratório durante o quadro agudo. Essa lesão leva a necrose do epitélio bronquiolar e infiltrado inflamatório peribronquial, intraepitelial e intersticial<sup>27</sup>.

O papel específico de cada célula na patogênese da BOPI não está completamente esclarecido. Em estudo que objetivou determinar o perfil linfocitário em fragmentos de tecido de biópsia pulmonar de pacientes com BOPI demonstrou que as células CD3+T foram as mais frequentemente encontradas, com a predominância do subtipo de células CD8+T. As células CD8 podem ativar células do epitélio alveolar a produzir citocinas, o que contribui para a intensificação do processo inflamatório e perpetuação da lesão pulmonar<sup>28</sup>.

Em pacientes com pneumonia por adenovírus já foi demonstrada a presença de imunocomplexos contendo o vírus no pulmão<sup>5,8,29</sup>. Além disso, o aumento de IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  esteve associado à maior gravidade da infecção por adenovírus<sup>30</sup>.

No lavado bronco-alveolar (LBA) de pacientes com BOPI observou-se elevação no percentual de neutrófilos (Figura 1) e discreta elevação de linfócitos, além de aumento da dosagem de IL-8, uma quimiocina quimiotática para neutrófilos<sup>31</sup>. Esses achados foram encontrados anos após a injúria pulmonar, sugerindo que existe manutenção do processo inflamatório<sup>32</sup>.

O desenvolvimento de modelos animais da BO pode contribuir para o melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na patogênese desta afecção e facilitar o estudo de possíveis esquemas terapêuticos. Costa et al desenvolveram um modelo de indução de BO em ratos através da instilação intratraqueal de ácido nítrico e observaram alterações histológicas compatíveis com a BO constritiva, sugerindo que este seria adequado para futuros estudos experimentais<sup>33</sup>.

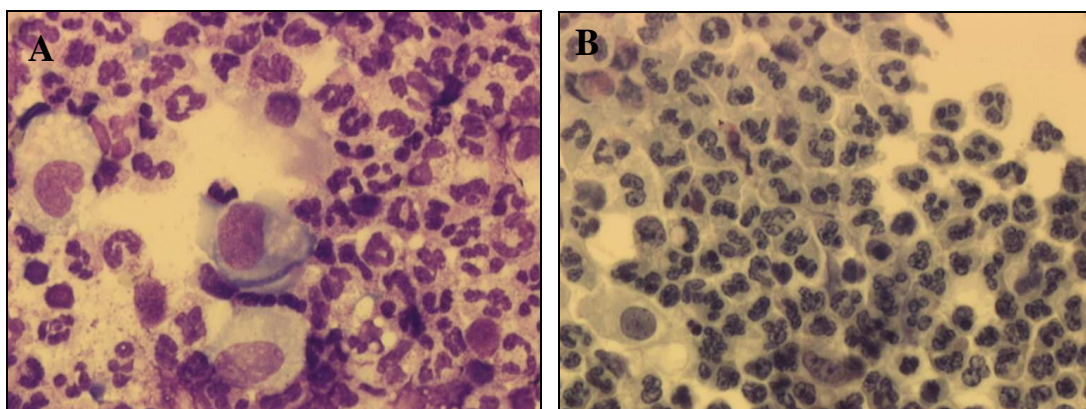


Figura 1: LBA de criança de 8 meses com BOPI, evidenciando alveolite neutrofílica. A) May-Grunwald-Giemsa, 50x; B) Papanicolau, 50x. Imagem reproduzida com autorização do Professor Roussel, do CHU Charles Nicolle, Rouen, França.

### 3.9. Alterações anátomo-patológicas

Os achados histológicos são semelhantes independentemente da etiologia, sugerindo que a BO corresponda a um processo final de resposta a diferentes insultos no epitélio das pequenas vias aéreas, que evolui com cicatrização intraluminal ao invés do processo de reparo normal<sup>5,8</sup>.

Há dois tipos histologicamente bem definidos, a saber, a bronquiolite constrictiva e a bronquiolite proliferativa. A última é caracterizada por tecido de granulação em forma de massa polipóide no interior da via aérea. Quando o tecido de granulação se encontra também no interior dos alvéolos, tem-se a bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP)<sup>34</sup>, que hoje é chamada de Pneumonia em organização criptogênica<sup>8</sup>.

A forma constrictiva corresponde à maior parte dos casos de BOPI, tendo sido identificada em 97% dos casos na série de Mauad et al<sup>34</sup>. A obliteração total dos bronquíolos inicia-se com necrose do epitélio bronquiolar e infiltração inflamatória da mucosa, da submucosa, da área peribronquiolar e da luz bronquiolar, predominantemente nos bronquíolos terminais. O parênquima pulmonar adjacente é poupado ou apresenta comprometimento mínimo. Frequentemente os bronquíolos apresentam-se deformados, com deposição de colágeno e tampões mucosos. No estágio mais avançado ocorre fibrose submucosa, que atinge a luz bronquiolar em padrão concêntrico. À medida que progride o processo fibroso, a luz bronquiolar se reduz progressivamente até a completa obliteração.

Sinais indiretos de obstrução das vias aéreas podem estar presentes, como mucoestase, acúmulo de macrófagos, hiperinsuflação, distorção e dilatação bronquiolar<sup>5,34</sup>. Além das alterações nas pequenas vias aéreas, podem ser observadas alterações nas vias aéreas de maior calibre. O epitélio brônquico pode apresentar hipertrofia ou espessamento e ocasionalmente pode ocorrer oclusão do lúmen de brônquios de maior calibre, levando a um quadro de bronquite obliterante<sup>8,19</sup>.

A Figura 2 mostra a cascata de eventos que desencadeiam a gênese da BO.

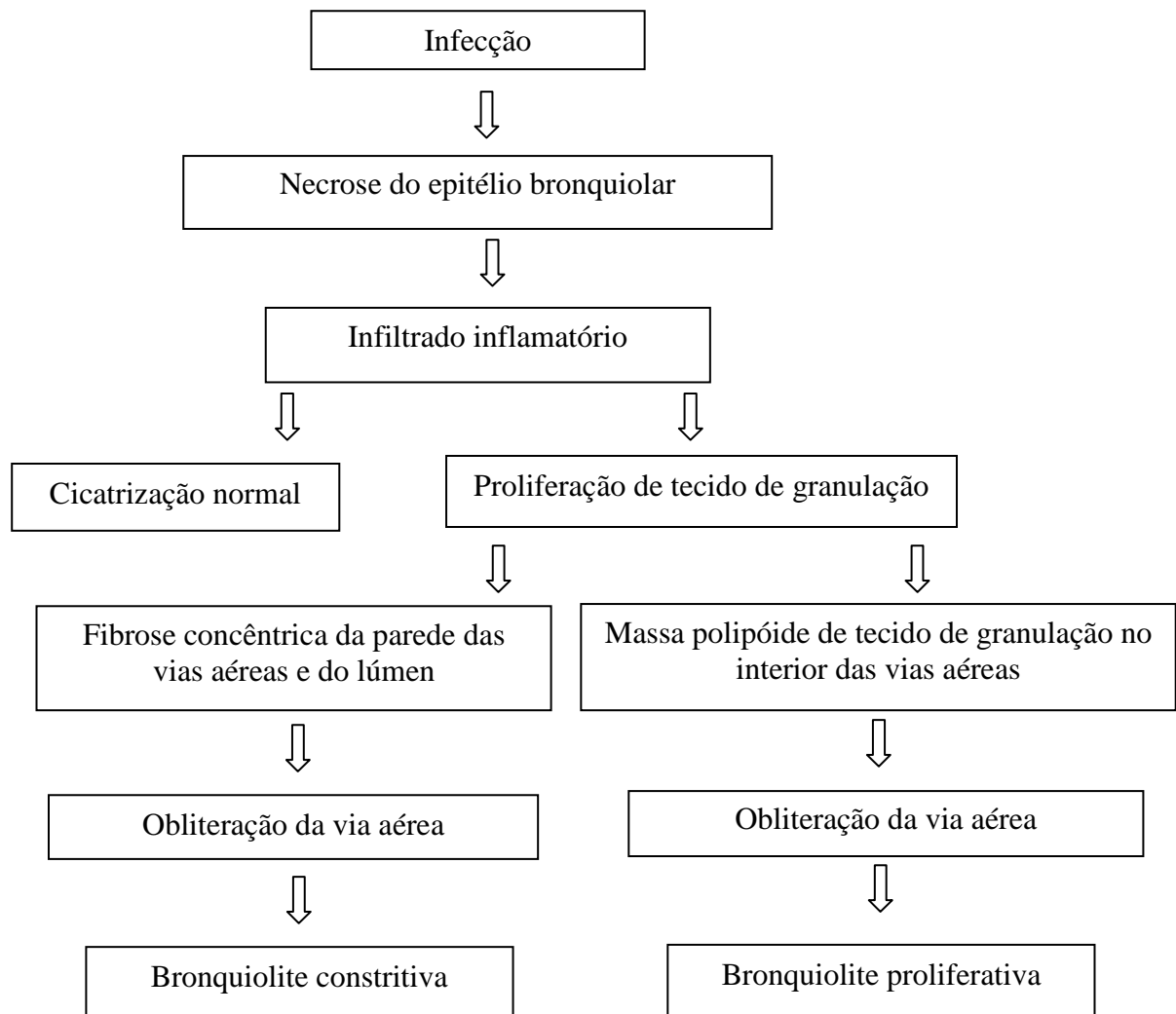


Figura 2 : Cascata de eventos relacionado ao desenvolvimento da BOPI (segundo Kurland G & Michelson P, *Pediatr Pulmonol* 2005, modificado)<sup>35</sup>

### 3.10. Manifestações clínicas

O diagnóstico de BOPI deve sempre ser cogitado quando, em criança previamente sadia, instalar-se um quadro de sintomatologia respiratória crônica por mais de quatro a seis semanas após o episódio de infecção aguda<sup>8,10,15,34,36</sup>.

As manifestações clínicas da BOPI são inespecíficas e tanto a gravidade como a extensão das lesões broncopulmonares variam amplamente, o que pode contribuir para o subdiagnóstico. Apesar das possíveis diferenças étnicas e/ou geográficas, estudo desenvolvido por Kim et al<sup>37</sup> com pacientes coreanos e americanos mostrou que os achados clínicos, radiológicos e funcionais foram semelhantes nos dois países.

Inicialmente, o que chama mais atenção é a persistência de sintomas, como taquipnéia persistente, sibilância e tosse produtiva<sup>5</sup>, apesar do tratamento. Muitos desses

pacientes são seguidos por vários anos com o diagnóstico de asma, no entanto, a resposta insatisfatória a corticóides e broncodilatadores, orais e/ou inalatórios, chama a atenção para a possibilidade de outro diagnóstico<sup>18</sup>. A presença de crepitações ao longo do seguimento é uma alteração marcante no exame físico da maioria dos pacientes<sup>9,18,26</sup>. Deve-se também suspeitar de BOPI em caso de tosse ou expectoração crônicas, diminuição do murmúrio vesicular, pneumonias de repetição, comprometimento do ganho de peso e altura, episódios de hipoxemia e dessaturação secundários a exercícios físicos e/ou durante o sono. A baixa saturação arterial de oxigênio pode ser um indicador de gravidade e a hipoxemia já foi descrita em até metade dos pacientes<sup>37</sup>. Nos casos mais graves pode ocorrer deformidade torácica (Figura 3), baqueteamento digital e sinais e sintomas de hipertensão arterial pulmonar (HAP)<sup>9,17,38</sup>.

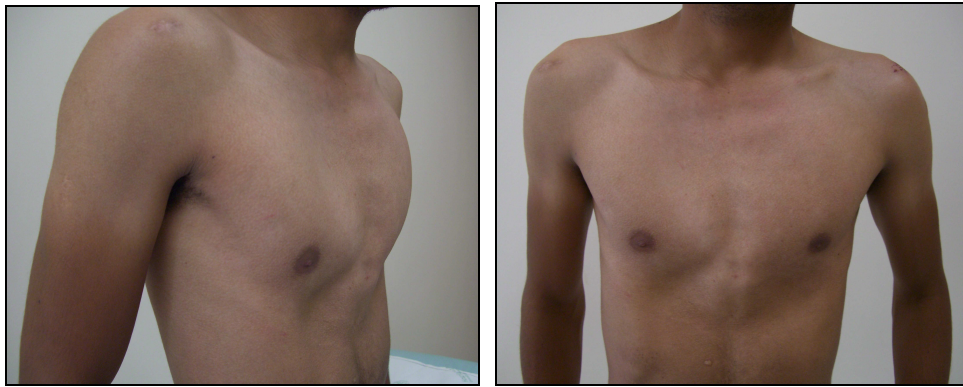


Figura 3: Deformidade torácica em um paciente de 18 anos com diagnóstico de BOPI após um episódio de BVA com cinco meses de vida. Paciente acompanhado no serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, Brasil. Foto reproduzida com autorização do paciente.

### 3.11. Diagnóstico diferencial

Para se firmar o diagnóstico de BOPI, devem ser excluídas outras doenças pulmonares, especialmente aquelas que cursam com obstrução crônica do fluxo aéreo. O diagnóstico diferencial compreende doenças como fibrose cística, doença pulmonar crônica da prematuridade, tuberculose pulmonar, hemossiderose pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, imunodeficiências, deficiência de  $\alpha$ -1 antitripsina, malformações congênitas, SIDA, aspiração de corpo estranho e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Assim, recomenda-se proceder a uma revisão laboratorial que inclua dosagem

de cloretos no suor, teste tuberculínico, imunoglobulinas séricas, dosagem de  $\alpha$ -1 antitripsina, pHmetria, ecocardiograma e broncoscopia.

Como diagnóstico diferencial da Síndrome de Sywer-James-Mc Leod, deve-se considerar enfermidades congênitas, como ausência congênita do músculo peitoral maior, agenesia congênita da artéria pulmonar e lesão no interior dos brônquios que produza obstrução<sup>23</sup>.

Deve-se salientar, no entanto, que o processo de seqüela de infecção viral pode ocorrer em qualquer individuo, seja ele portador de uma doença de base ou não. Em estudos que objetivam pesquisar as alterações relacionadas à BOPI, devem ser excluídos pacientes com outras doenças, para não se introduzir viés de seleção. No entanto, na prática clínica, nada impede que um prematuro ou criança com outra doença crônica apresente um quadro de BVA que deixe seqüelas. Portanto não se pode descartar um quadro de BOPI nas crianças com outras doenças crônicas.

A presença de DRGE não exclui o diagnóstico de BOPI, ao contrário, ela pode ser secundária à BOPI, pelo aumento da pressão intra-abdominal devido à hiperinsuflação pulmonar<sup>39</sup>.

### **3.12. Exames complementares**

#### **Radiografia de tórax**

Idealmente deve-se solicitar uma radiografia simples de tórax em inspiração e expiração. As alterações são inespecíficas, mas podem contribuir para o afastamento das doenças que compõem o diagnóstico diferencial.

Durante o episódio agudo de BVA podem ser observados hiperinsuflação, infiltrado intersticial, espessamento peribrônquico, áreas de atelectasias segmentares ou subsegmentares e consolidações<sup>9,26,36</sup>.

Após o episódio inicial pode ocorrer a persistência da hiperinsuflação pulmonar e aprisionamento aéreo, generalizado ou predominante em um dos pulmões. A hiperlucência uni ou bilateral parece ser um achado consistente<sup>20,26,37</sup> e já foi descrita em até 50% dos casos<sup>18</sup>. Atelectasias persistentes já foram encontradas em até 30% dos casos<sup>9</sup>. Embora não seja o melhor exame para se avaliar bronquiectasias, em alguns pacientes pode-se identificá-las na radiografia de tórax<sup>26</sup>. Eventualmente podem ser observados cardiomegalia e sinais indiretos de hipertensão pulmonar. No entanto,

geralmente as alterações da radiografia do tórax são pobres quando comparadas à sintomatologia clínica e aos achados tomográficos e em alguns casos ela pode ser normal<sup>18</sup>.

Chang et al<sup>20</sup> descreveram cinco padrões mais frequentemente encontrados na BOPI: 1) hiperlucência unilateral com aumento do volume pulmonar; 2) atelectasia persistente em um ou mais lobos; 3) síndrome de Swyer-James MacLeod (pulmão hipertransparente e volume pulmonar normal ou diminuído<sup>6,7</sup>); 4) hiperlucência bilateral; 5) padrão misto de hiperlucência, atelectasia persistente e espessamento peribrônquico. O último padrão foi o mais frequente em seu estudo.

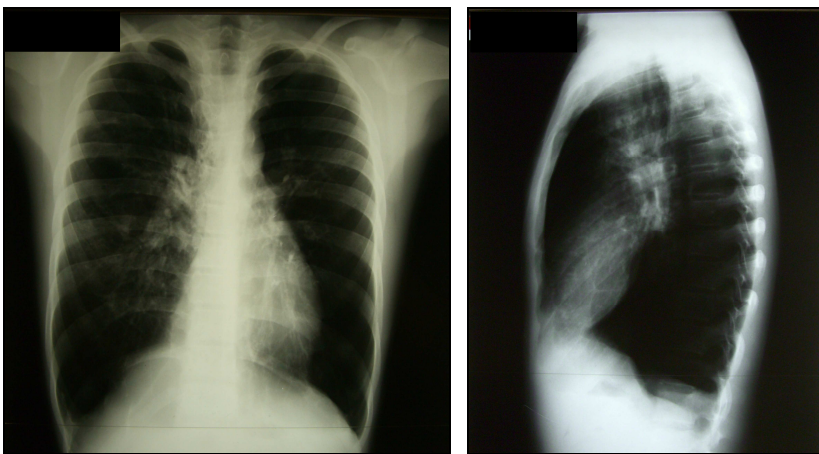


Figura 4: Radiografia de tórax de um paciente de 16 anos com diagnóstico de BOPI, acompanhado no HC-UFMG (Brasil), evidenciando hiperinsuflação bilateral, aumento de volume pulmonar bilateral e espessamento peribrônquico na região central.

### **Tomografia de Tórax de Alta Resolução**

É consenso que o diagnóstico da BOPI pode ser realizado, com boa margem de segurança, com base nos achados clínicos e exames complementares não invasivos<sup>5,9,18,20,27</sup>. A TCAR é o exame mais indicado para o diagnóstico de BOPI, uma vez que fornece informações sobre lesões brônquicas ou de pequenas vias aéreas<sup>20</sup>. A maior parte dos pacientes apresenta anormalidades na TCAR. Ela detecta atelectasias segmentares e subsegmentares, assim como bronquiectasias. A comparação de imagens em inspiração e expiração oferece a possibilidade de combinar informações estruturais e funcionais e permite avaliar a presença de aprisionamento aéreo e vasoconstrição hipóxica, que podem dar o aspecto de áreas mistas de hipo e hiperatenuação (perfusão em mosaico)<sup>39</sup>.



Este achado tem sido relatado como um dos indicadores mais sensíveis de BOPI, embora não seja específico, pois pode estar presente em outras patologias, como doenças vasculares e infiltrativas do parênquima pulmonar<sup>40</sup>. Em cerca de 13 a 18% dos casos as imagens obtidas em inspiração são normais e a heterogeneidade de atenuação só é observada em expiração<sup>41</sup>. A identificação de aprisionamento aéreo nos cortes em expiração também pode ser útil para diferenciar as doenças das vias aéreas de outras causas de perfusão em mosaico<sup>42</sup>.

Os achados da TCAR podem ser divididos em sinais diretos ou indiretos<sup>43</sup>. Os sinais diretos são o espessamento de parede e a obliteração dos bronquíolos, no entanto, são os achados menos comuns<sup>44</sup>. Os sinais indiretos incluiriam bronquiectasias, espessamento da parede brônquica, perfusão em mosaico, aprisionamento aéreo, diminuição de volume pulmonar e diminuição do diâmetro de vasos hilares e periféricos<sup>27</sup>.

Os sinais mais comumente encontrados em diversos estudos foram perfusão em mosaico, aprisionamento aéreo, hiperinsuflação, rarefação vascular e espessamento peribrônquico. As principais alterações na TCAR são demonstradas nas figuras 5 a 13. A frequência dos achados na TCAR varia bastante entre os diversos autores, dependendo da gravidade dos pacientes incluídos nos estudos (Tabela 2).

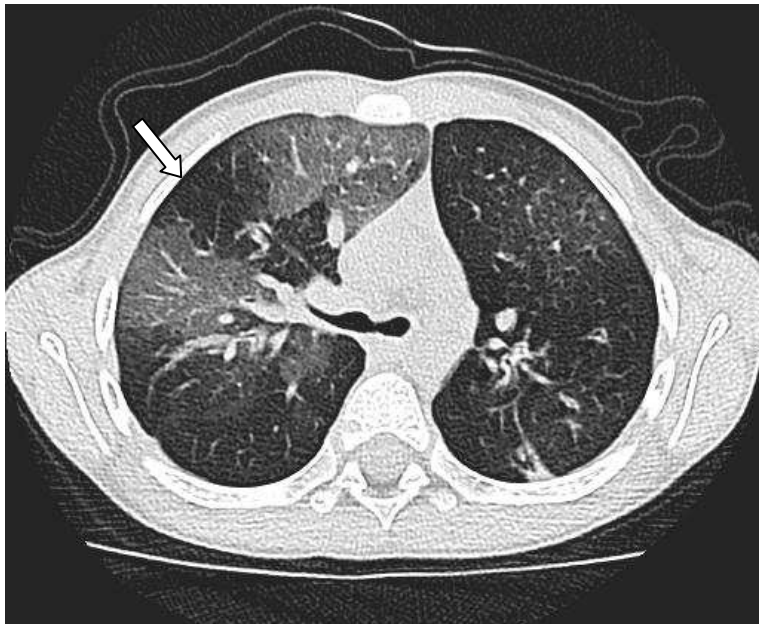


Figura 5: TCAR de criança de cinco anos com diagnóstico de BOPI secundária a infecção por adenovírus, acompanhado no CHU de Rouen (França), evidenciando áreas de perfusão em mosaico (seta), com diminuição de atenuação e rarefação vascular.

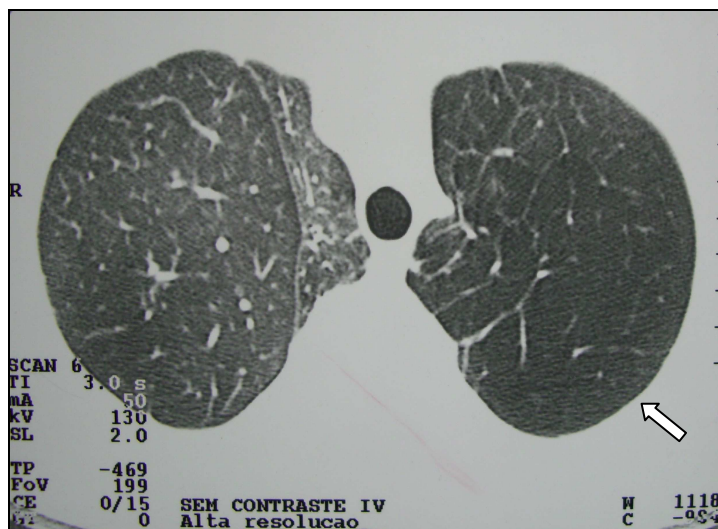


Figura 6: Rarefação vascular em lobo superior esquerdo (seta), em paciente de 14 anos com BOPI, acompanhado no HC-UFMG (Brasil).

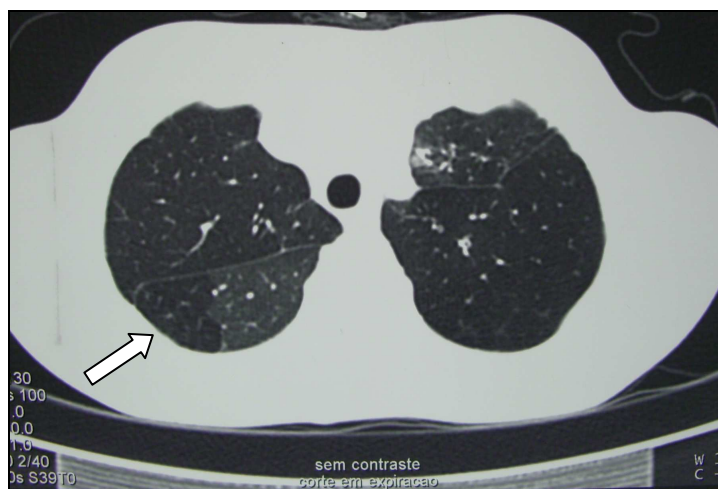


Figura 7: Aprisionamento aéreo bilateral demonstrado nos cortes em expiração em TCAR de uma criança de 10 anos, acompanhada no HC-UFMG (Brasil).

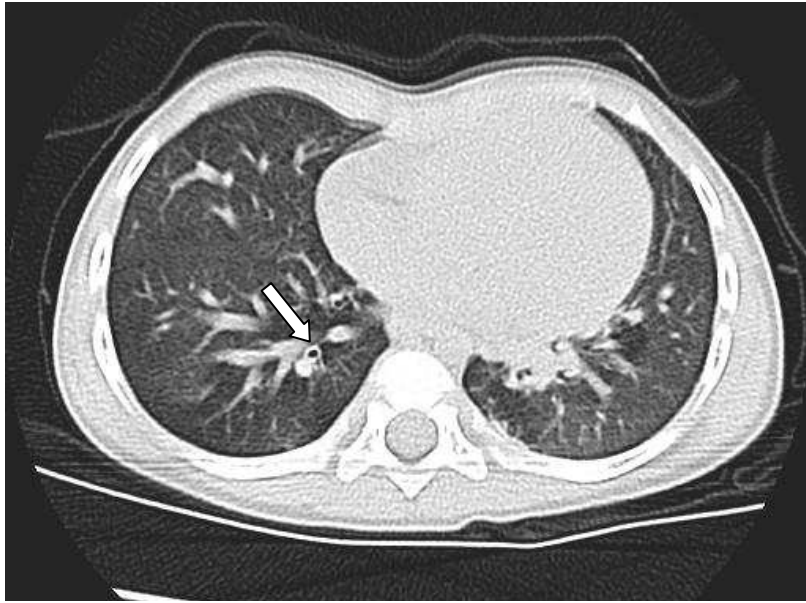


Figura 8: Espessamento peribrônquico em lobo inferior direito (seta), em criança de dois anos, acompanhada no CHU de Rouen (França).

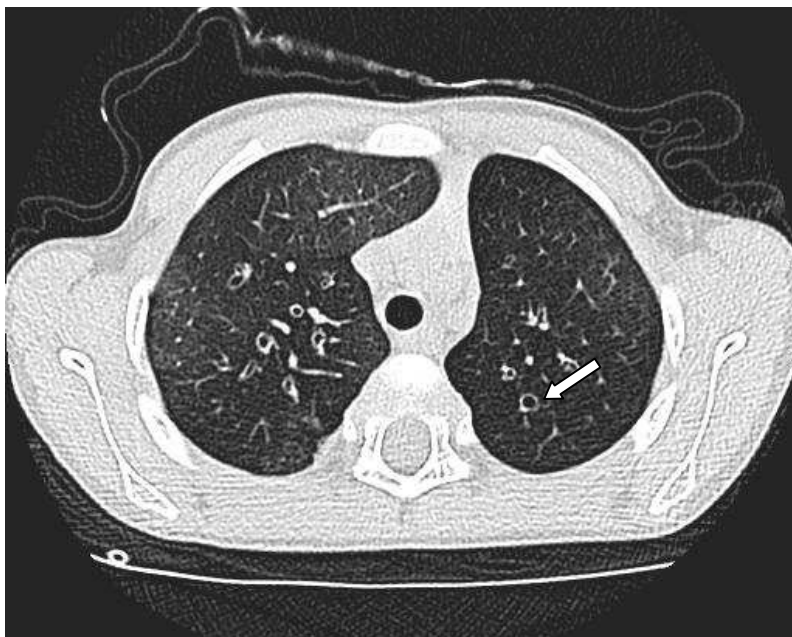


Figura 9: Bronquiectasias cilíndricas em lobos superiores bilateral, com aspecto em anel de sinete (seta), em criança de cinco anos, acompanhada no CHU de Rouen (França).

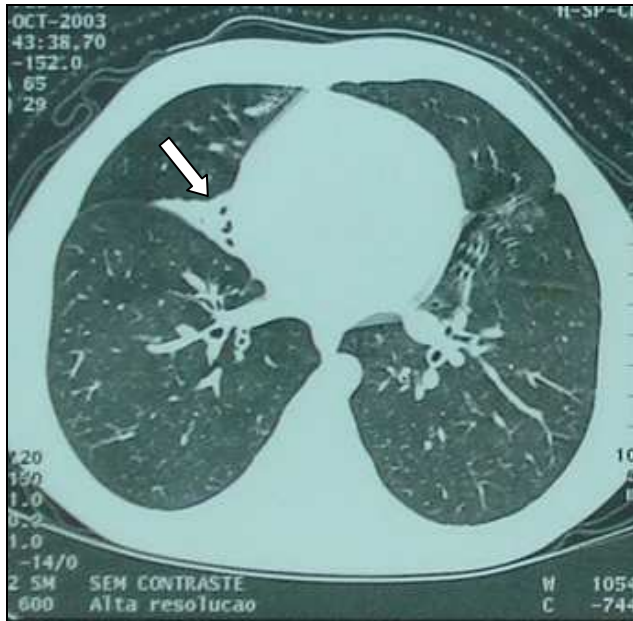


Figura 10: Atelectasia em lobo médio (seta), em uma criança de oito anos, acompanhada no HC-UFMG (Brasil).

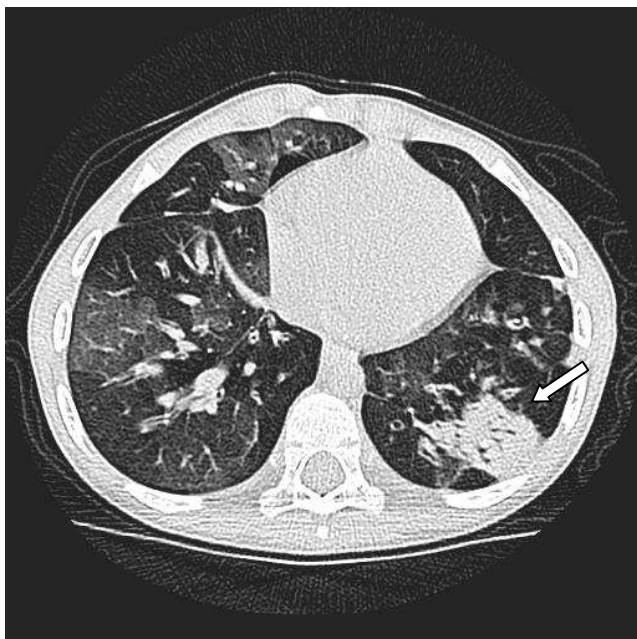


Figura 11: Consolidação com broncograma aéreo em lobo inferior esquerdo (seta), em criança de cinco anos, acompanhada no CHU de Rouen (França).

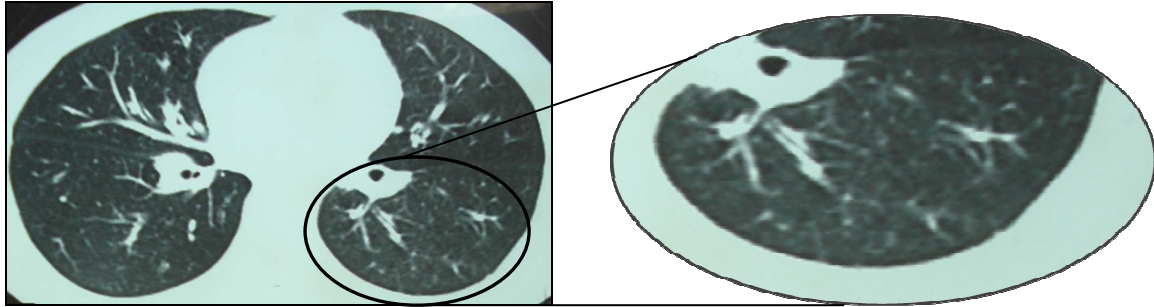


Figura 12: Nódulos centrolobulares em lobo inferior esquerdo, em uma criança de oito anos, acompanhada no HC-UFMG (Brasil).



Figura 13: Impactação mucosa em brônquios em lobo inferior esquerdo (seta), em uma criança de dois anos, acompanhada no HC-UFMG (Brasil).

**Tabela 2: Achados tomográficos mais frequentemente encontrados na literatura.**

Poucos estudos avaliam a extensão das lesões TCAR. Na série de Chan et al<sup>18</sup>, cerca de 64% dos pacientes apresentaram alterações bilaterais, que foram associadas a pior evolução clínica. No estudo de Arce et al<sup>27</sup>, em todos os casos o comprometimento foi bilateral. O aprisionamento aéreo foi difuso em 55% dos casos e multifocal em 45%. Estes autores não encontraram sinais diretos nas tomografias avaliadas.

O diagnóstico diferencial tomográfico entre asma persistente grave e BO é sempre desafiador. Jensen et al<sup>46</sup> compararam os achados tomográficos de pacientes adultos com asma grave ou BO por várias etiologias, com diagnóstico confirmado por biópsia pulmonar. Apenas o achado de padrão em mosaico foi estatisticamente significativo para diferenciar as duas doenças ( $p=0,0006$ ), sendo encontrado em apenas um paciente asmático, em uma área pequena do pulmão. A extensão da perfusão em mosaico foi significativamente maior nos pacientes com BO.

As principais limitações da tomografia são a exposição à radiação, que excede em mais de 100 vezes a radiação de uma radiografia simples de tórax, e as dificuldades de se realizar imagens de qualidade em crianças pequenas, requerendo em muitos casos a sedação ou anestesia geral com intubação endotraqueal. A técnica de decúbito lateral tem sido sugerida como alternativa para a técnica de expiração em crianças pequenas<sup>47</sup>.

### **Cintilografia Perfusional e Inalatória**

As alterações também são inespecíficas, entretanto, a cintilografia fornece informações valiosas, principalmente na avaliação da extensão, distribuição e gravidade do comprometimento pulmonar. Na maioria dos pacientes há distribuição heterogênea de tecnécio<sup>99m</sup> no parênquima pulmonar, tanto na cintilografia inalatória (ou ventilatória) e perfusional. Comparando-se a perfusão pulmonar com a radiografia de tórax, as alterações na cintilografia correspondem às áreas mais afetadas na radiografia, com espessamento peribrônquico e bronquiectasias.<sup>5</sup>

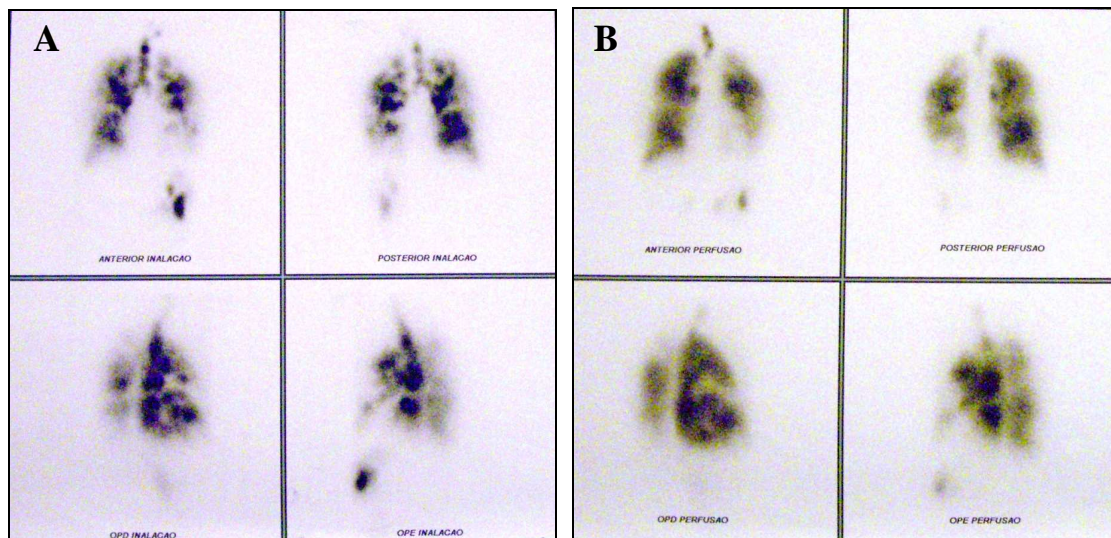


Figura 14: Cintilografia pulmonar com tecnécio<sup>99m</sup> de uma criança de 13 anos, acompanhada no HC-UFGM (Brasil). A) cintilografia inalatória e B) cintilografia perfusional. Observar heterogeneidade da captação das imagens na gama-câmara e virtual exclusão funcional do lobo inferior esquerdo.

## Broncoscopia

Embora a broncoscopia geralmente não revele alterações importantes, ela pode ser útil para se excluir doenças que compõe o diagnóstico diferencial. Ela deve ser realizada em crianças com evidências de comprometimento unilateral, como hiperlucência em um pulmão ou em um lobo, a fim de se excluir corpo estranho ou outras causas localizadas de obstrução<sup>18</sup>.

## Provas de Função Pulmonar

O padrão típico da BOPI é o de um distúrbio ventilatório obstrutivo fixo, de gravidade variável, com redução acentuada dos fluxos terminais, especialmente o FEF<sub>25-75%</sub>. Seu decréscimo acentuado (<30%) é um indicador sensível de BOPI em crianças com quadro clínico compatível<sup>20</sup>. Na BOPI, geralmente o comprometimento das pequenas vias aéreas é mais grave do que o observado em outras patologias, como asma e displasia broncopulmonar<sup>5</sup>. Os índices espirométricos variam bastantes entre os diversos estudos (Tabela 3) e essa diferença pode estar relacionada com as diferenças de cada população e gravidade da doença.



**Tabela 3: Índices espirométricos encontrados em pacientes com BOPI em diferentes populações.**

Autor, país, ano	N	CVF (%)	VEF <sub>1</sub> (%)	FEF <sub>25-75%</sub> (%)	Resposta + a BD (N/%)
Hardy et al, EUA, 1988	7	69	41	44	ND
Chang, Austrália, 1998	9	79	58	ND	0/0
Zhang et al, Brasil, 2000	8	67	64	47	3/37,5
Kim et al, Coreia e EUA, 2001	14	62 (Coreia) 51 (EUA)	35 (Coreia) 31 (EUA)	18 (Coreia) 14 (EUA)	3/21
Mocelin et al, Brasil, 2004	19	75	57	ND	5/26
Linares et al, Chile, 2004	17	59	74	33	2/12
Cazzato et al, Itália, 2008	10	74	64	40	3/30

ND: Não disponível

As curvas expiratórias mostram concavidade típica (Figura 15) e pode haver redução da Capacidade Vital Forçada (CVF) relacionada ao aprisionamento aéreo<sup>39</sup>. Na pletismografia, pode ser observado um aumento do volume residual (VR) e da razão VR/CPT<sup>33</sup>. A maior parte dos pacientes apresenta capacidade pulmonar total (CPT) normal<sup>39</sup>, no entanto ela pode ser aumentada em alguns pacientes<sup>5,8</sup>.

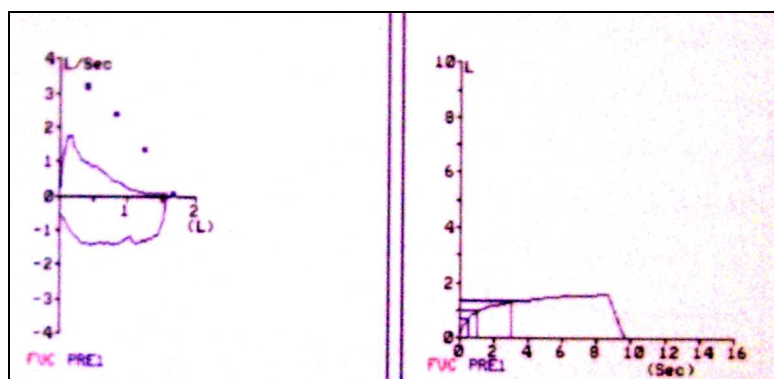


Figura 15: Espirometria de um paciente de 10 anos com BOPI, acompanhado no HC-UFMG (Brasil), com distúrbio ventilatório obstrutivo moderado: CVF 95%, VEF<sub>1</sub> 64%, FEF<sub>25-75%</sub> 17% e VEF<sub>1</sub>/CVF 56,96 em relação ao valor previsto.

O padrão obstrutivo é observado precocemente na BOPI. Estudos funcionais em lactentes revelam que as manobras expiratórias forçadas apresentam marcada concavidade e redução dos fluxos expiratórios, especialmente dos fluxos telexpiratórios<sup>48</sup>. Além disso, foi observada diminuição da distensibilidade e aumento da resistência das vias aéreas.

Alguns pacientes apresentam resposta positiva a broncodilatador de forma intermitente, embora continuem com obstrução acentuada<sup>37,20</sup>. Quando ocorre, a hiperreatividade brônquica difere daquela observada em pacientes asmáticos. A maior parte dos pacientes com BOPI apresenta hiperreatividade à metacolina, mas não à adenosina 5-monofosfato, enquanto que os pacientes asmáticos habitualmente respondem às duas substâncias<sup>49</sup>.

No teste da caminhada de seis minutos, observa-se uma redução da distância percorrida, queda da saturação de oxigênio e sensação aumentada de dispnéia<sup>50,51</sup>.

### **Biópsia pulmonar**

O exame histológico de um fragmento adequado, obtido através de biópsia pulmonar permanece o método mais acurado para o diagnóstico de BOPI<sup>36</sup>. A biópsia pode ser realizada a céu aberto<sup>9,26,37</sup>, retirando-se fragmentos da línula ou da área supostamente mais alterada.

Embora a biópsia pulmonar seja considerada como definitiva para o diagnóstico de BOPI, as lesões são distribuídas de maneira heterogênea e pode-se retirar tecido pulmonar não afetado, levando a resultados falso-negativos. Portanto, a ausência de alterações características no fragmento analisado não exclui o diagnóstico de BOPI. Existe relato de que a biópsia pode ser não diagnóstica em até 30% dos casos<sup>8</sup>.

Além disso, muitas vezes as alterações encontradas são leves, dependendo do estágio da doença na região em que se retirou o fragmento. Nos estágios iniciais, pode ser observada necrose do epitélio bronquiolar e processo inflamatório, mas ainda com resposta fibroblástica mínima<sup>9</sup>. Em estágios mais avançados, o tecido pulmonar pode estar tão destruído a ponto de dificultar o reconhecimento dos bronquíolos<sup>9</sup>. Pequenas alterações que possam sugerir obstrução das vias aéreas devem ser, portanto, valorizadas<sup>34</sup>.

Atualmente questiona-se a necessidade de se realizar a biópsia pulmonar para se fazer o diagnóstico de BOPI, considerando as limitações descritas acima e os riscos do procedimento<sup>9,20,26,36</sup>. Com o advento da TCAR, método de escolha para se avaliar as

pequenas vias aéreas<sup>21</sup>, a biópsia pulmonar tem ficado reservada para casos selecionados, em que os achados da TCAR não estão disponíveis ou são inconclusivos<sup>20</sup>. A maior parte dos diagnósticos diferenciais pode ser excluída com exames não invasivos, no entanto, nos casos de evolução grave, com deterioração progressiva apesar do tratamento, a biópsia pode ser útil para confirmação do diagnóstico<sup>21</sup>.

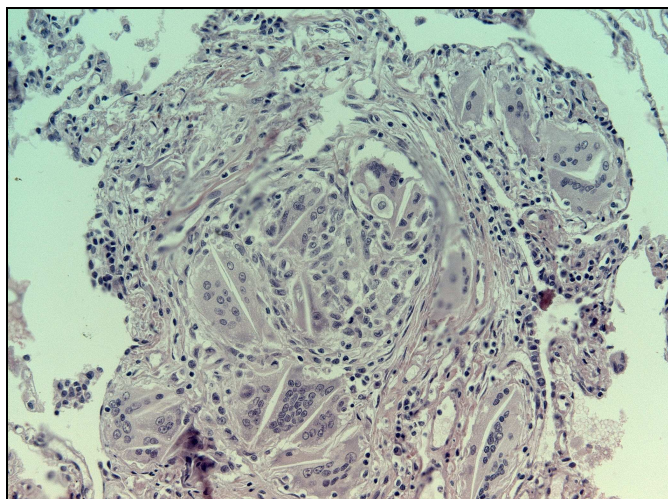


Figura 16: Paciente de 14 anos com história de pneumonia grave aos dois meses de vida, que evoluiu com sintomas respiratórios persistentes e piora progressiva apesar do tratamento com corticóide e  $\beta$ 2-agonista. Biópsia pulmonar revela obliteração bronquiolar por células inflamatórias e tecido fibroso. Imagem de um paciente acompanhado no Hospital das Clínicas e cedida pelo serviço de anatomia patológica da Faculdade de Medicina da UFMG, Brasil.

### **Exploração cardio-vascular**

A hipoxemia crônica, especialmente no período do sono ou de exercícios físicos, quando não identificada precocemente, pode resultar em HAP e cor pulmonale. Foi observada HAP secundária à BOPI em 6,5% a 15% dos pacientes<sup>17,36,37</sup> (Figura 17). Em crianças com quadro pulmonar crônico, com evidências de hipoxemia, deve-se considerar uma investigação cardiovascular, com exame clínico, eletrocardiograma, ecocardiograma e cateterismo cardíaco, se necessário, a fim de identificar precocemente pacientes com HAP.

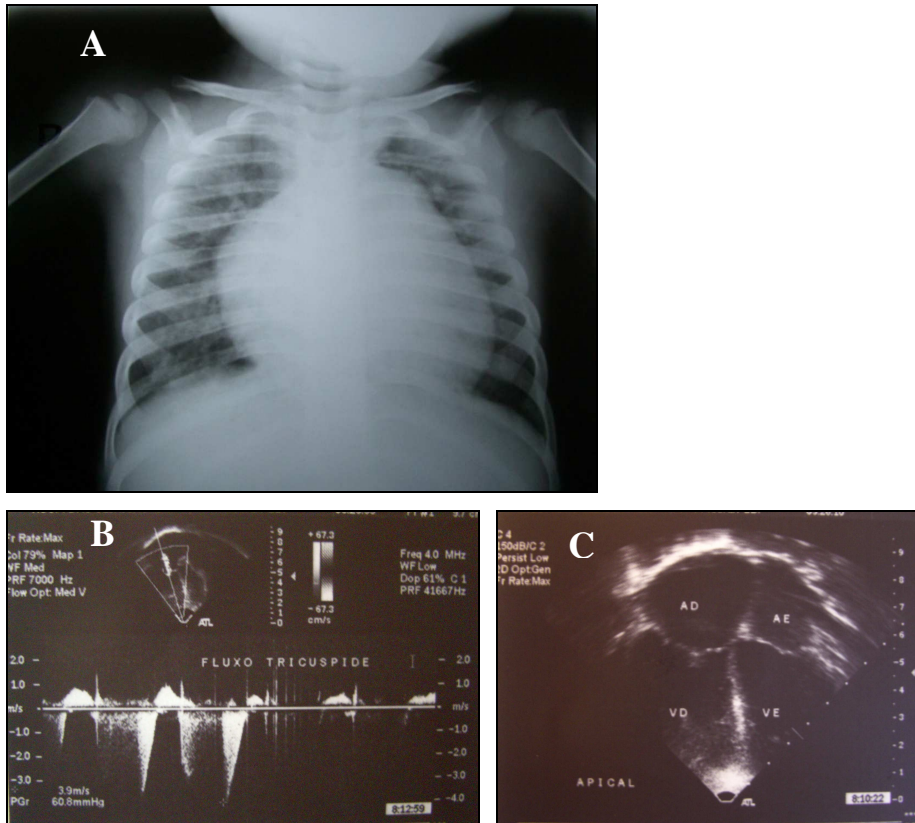


Figura 17 : Criança com história de BVA com um mês de vida, seguida de episódios repetidos de pneumonia com necessidade de internação em UTI. Com dois anos e meio de idade, apresentou quadro de desconforto respiratório e insuficiência cardíaca congestiva. Na radiografia de tórax (A) observa-se hiperinsuflação, abaulamento do arco médio e cardiomegalia. Ecocardiograma (B e C) revelou pressão estimada de artéria pulmonar de 75,8 mmHg (para pressão em átrio direito presumida de 15 mmHg) e aumento leve a moderado de câmaras direitas. Cateterismo cardíaco confirmou hipertensão pulmonar grave. Imagem do ecocardiograma cedida pela Dr<sup>a</sup> Zilda Meira, do Hospital das Clínicas da UFMG, Brasil.

### 3.13. Tratamento

O tratamento da BO ainda não está bem estabelecido na literatura. Além das dificuldades de ordem clínica, metodológica e ética, são escassos os estudos com animais de laboratório, tanto na indução e patogenia, como também para o conhecimento de alternativas terapêuticas. Também são raros os estudos controlados e por isso as abordagens farmacológicas são muitas vezes baseadas na experiência clínica de diferentes profissionais.

De preferência, os pacientes devem ser assistidos por equipe multidisciplinar mínima, composta por pneumopediatra, cardiopediatra, fisioterapeuta, nutricionista, psicólogo e assistente social.

### **Medidas gerais de suporte**

O uso de oxigênio domiciliar é necessário em alguns pacientes, às vezes por períodos prolongados, por meses ou anos após a infecção aguda. Em uma série de 117 crianças com BO secundária à adenovírus, 87% deles necessitaram de oxigênio após alta hospitalar, por um período médio de 33 meses<sup>3</sup>. A saturação deve ser medida também durante o sono, pois alguns pacientes podem manter boa saturação em vigília, mas com queda significativa durante o sono. Geralmente, a concentração de oxigênio necessária para manter a saturação de oxigênio acima de 94% é baixa (FIO<sub>2</sub> de 25 a 40%)<sup>39</sup>.

A fisioterapia respiratória deve ser indicada para minimizar o processo inflamação crônica - infecção recorrente e auxiliar a mobilização de secreção. Ao lado da fisioterapia e à semelhança da doença pulmonar crônica obstrutiva do adulto é recomendável um programa de reabilitação pulmonar a longo prazo.

Suporte nutricional adequado é importante para compensar o aumento da perda calórica pelo trabalho respiratório aumentado.

Além disso, é recomendável a adoção de medidas preventivas gerais, tais como a vacinação antipneumocócica e contra influenza e a diminuição da exposição ao tabagismo ativo e passivo.

### **Corticóides**

Embora frequentemente utilizados na prática clínica, o uso de corticóides na BOPI é controverso, pois ainda não existem ensaios clínicos que comprovem sua eficácia<sup>26</sup>.

Alguns autores recomendam esta opção terapêutica nas fases iniciais da doença, antes que o processo de fibrose esteja estabelecido<sup>8,9</sup>. Kim et al observaram melhora clínica baseada em redução dos sintomas ou aumento da saturação de oxigênio em 64,7% dos pacientes com BOPI em uso de corticóide oral por pelo menos um mês<sup>37</sup>. No entanto, este benefício não foi encontrado em outros estudos<sup>9,17</sup>.

Existem relatos de efeitos benéficos da pulsoterapia com metilprednisolona (25-30 mg/kg/dia por 3 dias) em BVA por adenovírus<sup>52</sup> e em crianças com BOPI<sup>37</sup>, no entanto os trabalhos ainda são escassos.

## **Broncodilatadores**

O uso de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos é controverso e deve ser baseado na resposta positiva ao broncodilatador nas provas de função pulmonar e em critérios clínicos<sup>37,39</sup>. Estima-se que cerca de 25% dos pacientes possam se beneficiar desse tratamento<sup>37</sup>.

## **Antibióticos**

Nos pacientes que apresentam bronquiectasias, o emprego de antibióticos é muitas vezes utilizado, especialmente nas exacerbações, para minimizar a chance de novas lesões pulmonares. Os germes mais frequentemente encontrados são o *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *S. pneumoniae*<sup>53</sup>, mas a escolha do antibiótico deve se basear na cultura e antibiograma de escarro, aspirado traqueal e LBA.

Estudos em pacientes com BO pós-transplante pulmonar indicam que a azitromicina pode ter um efeito benéfico, devido à sua ação anti-inflamatória, relacionada à redução *in vitro* de IL-8, IL-6 e TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ <sup>54</sup>. Nesses pacientes foi observada uma melhora da função pulmonar após três a quatro meses de uso deste macrolídeo em dias alternados<sup>54,55</sup>. Baseado nesses resultados, a azitromicina tem sido recomendada por alguns autores para pacientes com BOPI<sup>8</sup>, embora não existam estudos até o momento.

## **Outros medicamentos**

Como a maior parte das evidências indica que a BOPI é mediada por imunidade, as intervenções terapêuticas têm sido orientadas a reduzir a resposta inflamatória<sup>5</sup>. Além dos corticóides, existem relatos de uso de cloroquina e hidroxicloroquina<sup>17,37</sup>, sem resultados satisfatórios. No entanto, a administração empírica de imunoglobulina endovenosa mensal tem sido descrita como uma opção terapêutica em alguns casos<sup>8,37</sup>.

Existe também um relato de melhora da sintomatologia após o uso de anticorpo monoclonal contra TNF- $\alpha$  (infliximab) em criança com BO pós-transplante de medula óssea<sup>56</sup>, mas ainda não existem estudos em BOPI.

## **Cirurgia e transplante pulmonar**

Nos pacientes que apresentam áreas de bronquiectasias localizadas, com secreção purulenta persistente e destruição do parênquima pulmonar ou atelectasia crônica, pode ser necessária a ressecção cirúrgica da área afetada. Existe um relato na literatura de evolução satisfatória, após cirurgia de redução do volume pulmonar, em paciente com hiperinsuflação importante<sup>57</sup>.

As formas mais graves, com dependência contínua de oxigênio, limitação física importante, função pulmonar com redução grave de fluxos expiratórios, constituem indicação para o transplante pulmonar. Na série de Kim et al, três pacientes foram submetidos a transplante pulmonar, com evolução clínica satisfatória e melhora da função pulmonar<sup>37</sup>.

### **3.14. Prognóstico**

Os estudos de série de casos demonstraram que a evolução da BOPI é variável. Na maioria dos casos ela parece ter um curso crônico, não progressivo, ao contrário da BO pós Stevens-Johnson ou pós transplante de medula óssea<sup>8</sup>. A maioria dos pacientes com BOPI apresenta tendência à melhora lenta e progressiva, no entanto esta melhora clínica pode estar relacionada ao crescimento das vias aéreas, sem necessariamente significar resolução do processo inflamatório<sup>21</sup>. Além disso, esta melhora é parcial para a maior parte dos pacientes e eles continuam apresentando sintomas leves, especialmente aos exercícios físicos, e alterações ao exame clínico. Na série de Zhang et al<sup>26</sup>, 9,7% dos pacientes evoluíram para óbito e 67,7% mantiveram sintomas ou sinais ao exame físico durante um acompanhamento médio de 3,5 anos. A morbidade da BOPI é elevada. Chang et al encontraram episódios recorrentes de sibilância em 42% dos pacientes, bronquiectasias em 32% e deformidade torácica em 21%<sup>20</sup>.

Alguns pacientes evoluem para insuficiência respiratória crônica e óbito. Diferentes estudos relatam taxas de mortalidade que variam de 3,2%<sup>37</sup> a 16,7%<sup>9</sup>, o que possivelmente está relacionado à diferença de gravidade dos pacientes incluídos em cada estudo.

O prognóstico geral da função pulmonar foi ruim na maioria dos estudos de coorte publicados<sup>5,10,26,38</sup>. A maioria dos relatos revela que a espirometria dos pacientes seguidos a longo prazo apresenta o mesmo perfil de doença obstrutiva fixa de gravidade moderada a severa sem resposta aos broncodilatadores. Em estudo que avaliou crianças que apresentaram pneumonia por adenovírus, 65% apresentaram padrão obstrutivo na espirometria após cerca de 13 anos<sup>12</sup>.

A evolução da função pulmonar é ainda incerta. Existem relatos de manutenção do padrão obstrutivo, de forma inalterada ao longo do tempo<sup>26</sup>, mas também de queda lenta e progressiva dos valores espirométricos<sup>32</sup>. Cazzato et al observaram uma queda do VEF<sub>1</sub>/CVF em 1,02% ao ano, do VEF<sub>1</sub> em 1,01% ao ano e do FEF<sub>25-75%</sub> em 1,04% ao ano<sup>32</sup>.

Alguns autores defendem a idéia de que ocorre uma manutenção do processo inflamatório após a lesão aguda nas vias aéreas, o que justificaria a persistência dos sintomas<sup>26</sup>, recorrência das anormalidades radiológicas<sup>27</sup> e alteração da função pulmonar<sup>32</sup>.

Embora a primeira descrição de BO date de mais de um século, a maior parte dos estudos foi conduzida nos últimos 20 anos e ainda não existem estudos longitudinais que permitam a definição do prognóstico a longo prazo. No entanto, sabe-se que o tratamento de suporte contribui para reduzir as exacerbações e minimizar o surgimento de novas lesões pulmonares, permitindo que as crianças cheguem à idade adulta com melhor qualidade de vida.

### **3.15. Considerações Finais**

A BOPI parece ser mais frequente do que se pensava no passado e existem muitos casos subdiagnosticados. Uma parcela significativa das crianças evolui com sintomas persistentes e obstrução nas provas de função pulmonar. Ensaio clínicos delineados com o objetivo de avaliar possíveis tratamentos, como a pulsoterapia, podem auxiliar na minimização as lesões pulmonares e melhorar o prognóstico desses pacientes, especialmente quando aplicados na fase precoce da doença, com o objetivo de se reduzir o processo inflamatório agudo. Como as casuísticas em geral são pequenas, os estudos multicêntricos devem ser estimulados, para se compreender melhor o processo inflamatório, os fatores de risco e a abordagem terapêutica mais adequada.



### 3.16. Referências

1. Schlesinger C, Meyer CA, Veeraraghavan S, Koss MN. Constrictive (obliterative) bronchiolitis: diagnosis, etiology, and a critical review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 1998;2(5):321-34.
2. Shaw RJ, Djukanovic R, Tashkin DP, Millar AB, du Bois RM, Orr PA. The role of small airways in lung disease. *Respir Med.* 2002;96(2):67-80.
3. Murtagh P, Giubergia V, Viale D, Bauer G, Pena HG. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(5):450-6.
4. Gosink BB, Friedman PJ, Liebow AA. Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1973;117(4):816-32.
5. Colom AJ, Teper AM. Postinfectious bronchiolitis obliterans. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):160-7.
6. Swyer PR, James GCW. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax.* 1953; 8:133-6.
7. MacLeod VVM. Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax.* 1954; 9:147-53.
8. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(3):272-8.
9. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest.* 1988;93:460-6.
10. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax,* 2006;61:503–6.
11. Wenman WM, Pagtakhan RD, Reed MH, Chernick V, Albritton W. Adenovirus bronchiolitis in Manitoba: epidemiologic, clinical, and radiologic features. *Chest* 1982;81;605-9.
12. Sly PD, Soto-Quiros ME, Landau LI, Hudson I, Newton-John H. Factors predisposing to abnormal pulmonary function after adenovirus type 7 pneumonia. *Arch Dis Child.* 1984;59:935–9.
13. Becroft DMO. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol.* 1971;24:72–82.
14. Lang WR, Howdent CW, Laws J, Burton JF. Bronchopneumonia with Serious Sequelae in Children with Evidence of Adenovirus Type 21 Infection. *Brit Med J.* 1969;1:73-9.
15. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, et al. Pos-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Rev Port Pneumol.* 2007;13:495–509.
16. Hirschheimer M, Silva P, Giudici R, et al. Simultaneous viral infection and childhood bronchiolitis obliterans. *Braz J Infect Dis.* 2002; 6:146-8.
17. Yalçın E, Doğru D, Haliloğlu M, Özçelik U, Kiper N, Göçmen A. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration.* 2003;70:371–5.
18. Chan PWK, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology.* 2000; 5:369-75.
19. Leong MA, Nachajon R, Ruchelli E, Allen JL. Bronchitis obliterans due to *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:375-38.
20. Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol.* 1998;28:23-9.

21. Zhang L, Silva FA. Bronquiolite obliterante em crianças. *J. pediatr. (Rio J.)*. 2000; 76(3): 185-92.
22. Milner AD, Murray M. Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. *Thorax*. 1989; 44:1-5.
23. Tortajada M, Gracia M, García E, Hernández R. Diagnostic considerations in unilateral hyperlucency of the lung (Swyer-James-MacLeod Syndrome). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32(5):265-70.
24. Wang W, Shen KL, Zeng JJ. Clinical studies of children with bronchiolitis obliterans. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2008;46(10):732-8.
25. Sulaiman A, Cavaille A, Vaunois B, Tiffet O. Swyer-James-MacLeod syndrome; repeated chest drainages in a patient misdiagnosed with pneumothorax. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8(4):482-4.
26. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:341-50.
27. Arce JD, Mondaca R, Mardones R, Velozo LF, Parra G. Secuelas post-infección por adenovirus en niños: Evaluación con tomografía computada. *Rev Chil Radiol*. 2002; 8:154-63.
28. Mauad T, van Schadewijk A, Schrupf J, Hack CE, Fernezlian S, Garippo AL et al. Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(3):233-9.
29. Mistchenko AS, Lenzi HL, Thompson FM, Mota EM, Vidaurreta S, Navari C et al. Participation of immune complexes in adenovirus infection. *Acta Paediatr*. 1992; 81:983-8.
30. Mistchenko AS, Diez RA, Mariani AL, Robaldo J, Maffey AF, Bayley-Bustamante G, et al. Cytokines in adenoviral disease in children: association of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcome. *J Pediatr*. 1994;124:714-20.
31. Koh YY, Jung DE, Koh JY, Kim JY, Yoo Y, Kim CK. Bronchoalveolar Cellularity and Interleukin-8 Levels in Measles Bronchiolitis Obliterans. *Chest*. 2007;131(5):1454-60.
32. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Loroni L, Bertelli L, Colonna S et al. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:381-90.
33. Costa CLB, Spilborghs GMGT, Martins MA, Saldiva PHN, Mauad T. Nitric Acid-Induced Bronchiolitis in Rats Mimics Childhood Bronchiolitis obliterans. *Respiration* 2005;72:642-9.
34. Mauad T, Dolhnikoff M and São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*, 2002, 33:466-74.
35. Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(3):193-208.
36. Chiu CY, Wong KS, Huang YC, Lin TY. Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *J Paediatr Child Health*, 2008,44:129-33.
37. 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; 120:1101-6.

38. 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;41:947-53.
39. Teper A, Fischer GB, Jones MH. Sequelas respiratórias de doenças virais: do diagnóstico ao tratamento. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78 (Supl.2):S187-S194.
40. Worthy SA, Muller NL, Hartman TE, Swensen SJ, Padley SPC, Hansell DM. Mosaic attenuation pattern on thin-section CT scans of the lung: differentiation among infiltrative lung, airway, and vascular diseases as a cause. *Radiology.* 1997;205:465-70.
41. Arakawa H, Webb WR. Air trapping on expiratory high-resolution CT scans in the absence of inspiratory scan abnormalities: correlation with pulmonary function tests and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(5):1349-53.
42. Hansell DM, Rubens MB, Padley ST, Wells A.U. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airway disease and functional correlation. *Radiology* 1997;203:721-6.
43. Teel GS, Engeler CE, Tashjian JH, duCret RP. Imaging of small airways disease. *Radiographics.* 1996;16(1):27-41.
44. Yang CF, Wu MT, Chiang AA, Lai RS, Chen C, Tiao WM. Correlation of high-resolution CT and pulmonary function in bronchiolitis obliterans: a study based on 24 patients associated with consumption of *Sauropus androgynus*. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(4):1045-50.
45. Linares M, Meyer R, Soto G. Assesment of bronchodilator response in post-adenovirus infection patients. *Rev Chil Pediatr.* 2004;75;S37-S44.
46. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, Wenzel SE, Newell JD. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol.* 2002;57(12):1078-85.
47. Soo-Jung Choi, Byeong-Kyoo Choi, Hyeon Joo Kim, Soo Hyun Lee, Seong Hoon Choi, Sang Joon Park et al. Lateral decubitus HRCT: a simple technique to replace expiratory CT in children with air trapping. *Pediatr Radiol.* 2002;32:179-82.
48. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr.* 1999;134:730-3.
49. Yoo Y, Yu J, Kim DK, Choi SH, Kim CK, Koh YY. Methacholine and adenosine 59-monophosphate challenges in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J.* 2006;27:36-41.
50. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer JB, Mocelin HT, Barreto SSM et al. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J),* 2008, 84:337-343.
51. Mocelin HT, Fischer GB, Iriar KL, Cunha LS. A clinical follow-up on Bronchiolitis Obliterans in children. *Rev Chil Pediatr.* 2004 ;75:S12-S17.
52. Takahashi I, Takahashi T, Tsuchida S, Mikami T, Saito H, Hatazawa C, Takada G. Pulse methylprednisolone therapy in type 3 adenovirus pneumonia with hypercytokinemia. *Tohoku J Exp Med.* 2006;209(1):69-73.
53. Santos RV, Rosário NA, Riedi CA. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças. *J Bras Pneumol;* 2004,30:20-5.
54. Gerhardt S, McDyer J, Girgis R, et al. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. Results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:121-5.

55. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, Ward C, Rutherford RM, Fisher AJ et al. Azithromycin Reverses Airflow Obstruction in Established Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:772-5.
56. Fullmer J, Fan L, Dishop M, et al. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade. *Pediatrics.* 2005;116:767-70.
57. Bloch KE, Weder W, Boehler A, Zalunardo MP, Russi EW. Successful lung volume reduction surgery in a child with severe airflow obstruction and hyperinflation due to constrictive bronchiolitis. *Chest.* 2002;122(2):747-50.

**4. Artigo 2: Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa: Aspectos Clínicos, Tomográficos e Funcionais em Crianças e Adolescentes Brasileiros e Franceses**

#### 4.1. Resumo

**Introdução:** A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) é uma doença obstrutiva crônica das pequenas vias aéreas, que ocorre geralmente após um quadro de bronquiolite viral aguda (BVA) ou pneumonia (PNM). Ainda existem poucos estudos a respeito de BOPI na região sudeste do Brasil e na França.

**Objetivos:** Descrever e comparar as principais alterações clínicas, tomográficas e funcionais de um grupo de crianças e adolescentes brasileiros e franceses com BOPI.

**Métodos:** Realizou-se um estudo transversal, envolvendo 33 pacientes com o diagnóstico de BOPI (22 do sexo masculino e 11 do sexo feminino), acompanhados por uma mediana de tempo de seis anos no Hospital das Clínicas de Belo Horizonte, Brasil, e quatro anos no Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle, em Rouen, França. Alguns dados foram coletados retrospectivamente, mas o diagnóstico foi revisto em 2009, através de exame clínico e laboratorial. As tomografias computadorizadas foram analisadas por um único radiologista para a identificação das alterações mais frequentes.

**Resultados:** Os dois grupos apresentaram características demográficas e clínicas semelhantes. O evento possivelmente desencadeador da lesão pulmonar ocorreu em uma idade mediana de três e cinco meses para crianças brasileiras e francesas, respectivamente. Todas as crianças apresentavam sintomas ou alterações ao exame físico ao final do seguimento, sendo leves em 25 a 30% dos casos. Dentre as alterações tomográficas, uma proporção maior de brasileiros apresentaram perfusão em mosaico ( $p=0,004$ ), rarefação vascular ( $p=0,004$ ) e nódulos centrolobulares ( $p=0,01$ ) em relação aos franceses. O comprometimento da função pulmonar foi mais acentuado nas crianças brasileiras, que apresentaram valores significativamente mais baixos de  $VEF_1$ ,  $FEF_{25-75\%}$  e  $VEF_1/CVF$ , na primeira e última espirometrias realizadas.

**Discussão:** Apesar das diferenças étnicas e geográficas o curso clínico da BOPI foi grave nos dois países. Entretanto, o comprometimento tomográfico e funcional foi mais acentuado nas crianças brasileiras. Esta divergência pode ter sido decorrente de diferenças na susceptibilidade genética, na virulência do agente infeccioso, na idade do diagnóstico ou na abordagem terapêutica entre os dois países.

**Conclusões:** São necessários estudos que visem definir critérios clínicos para a realização de TCAR em lactentes jovens, assim como a avaliação de opções terapêuticas e critérios para sua indicação.

**Palavras chaves:** bronquiolite obliterante, criança, manifestações clínicas, tomografia, espirometria.

## 4.2. Abstract

**Introduction:** Post-infectious bronchiolitis obliterans (PIBO) is a chronic obstructive disease of small airways, that occurs especially after an episode of acute viral bronchiolitis (AVB) or pneumonia (PNM). There are few studies about PIBO in the southeast of Brazil and in France.

**Objectives:** To describe and compare the major clinical, tomographic and functional characteristics of a Brazilian and French group of children and adolescents with the diagnosis of PIBO.

**Methods:** A transversal study was carried out including 33 patients with the diagnosis of PIBO (22 male and 11 female), who were followed up during a median time of six years in Clinical Hospital, Belo Horizonte, Brazil, or during a median time of 4 years, at the Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle, Rouen, France. Some data was collected retrospectively, but diagnosis was reviewed in 2009 by clinical and laboratorial exam. Each computed tomography was analyzed by a single radiologist, in order to identify the most common alterations.

**Results:** Both groups presented similar demographical and clinical characteristics. The acute event possibly responsible for pulmonary lesion occurred in a median age of three and five months for Brazilian and French children, respectively. All children presented symptoms or sighs in physical exam in the end of follow-up, which were mild from 25 to 30% of cases. Among tomographic findings, a larger proportions of Brazilians presented mosaic perfusion ( $p=0.004$ ), vascular attenuation ( $p=0.004$ ) and centrolobular nodules ( $p=0.01$ ) compared to French patients. Pulmonary compromise was more important in Brazilian children, who presented significantly lower values of FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75%</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC in the first and last spirometry.

**Discussion:** Despite ethical and geographic differences, clinical course of PIBO was severe in both counties. Nevertheless, tomographic and functional compromise was more important in Brazilian patients. This difference might be caused by variations in genetic susceptibility, virulence of infectious agent, age of diagnosis or treatment between both countries.

**Conclusions:** Studies with the objective of definition of clinical criteria for HRCT in young infants and evaluation of treatment options and their criteria for indication are necessary.



**Key words:** bronchiolitis obliterans, child, signs and symptoms, tomography, spirometry.

### **4.3. Introdução**

A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) é uma doença pulmonar crônica decorrente de uma lesão nas pequenas vias aéreas, que ocorre geralmente após um quadro de bronquiolite viral aguda (BVA) ou pneumonia (PNM). O padrão histológico típico é o de bronquiolite constrictiva, com obliteração concêntrica da luz bronquiolar e subsequente aprisionamento aéreo e vasoconstricção hipóxica. As crianças podem evoluir com sintomas obstrutivos persistentes<sup>1</sup> e grave comprometimento da função pulmonar<sup>2</sup>.

A maior parte dos estudos publicados sobre a BOPI é proveniente da América do Sul, principalmente da Argentina<sup>3,4</sup>, Chile<sup>5,6,7</sup> e Brasil<sup>1,8,9</sup>. As descrições de casos na Europa são escassas<sup>10</sup>, entretanto, aumentaram nos últimos anos, com relatos na Espanha<sup>11</sup>, Itália<sup>2</sup> e França<sup>12</sup>. Estas diferenças na prevalência podem estar relacionadas a variações na susceptibilidade genética ou virulência dos agentes infecciosos<sup>13</sup>. Embora ainda não existam dados epidemiológicos consistentes, estima-se que a BOPI possa estar subdiagnosticada e sua prevalência possa ser maior do que se imaginava no passado<sup>14</sup>.

No Brasil, a maior parte dos estudos foi realizada na região sul do país e ainda existem poucos casos relatados na região sudeste<sup>15</sup>. Na revisão realizada, encontraram-se apenas três publicações em pacientes franceses<sup>12,16,17</sup>, sendo apenas uma em pediatria.

O objetivo do presente estudo foi descrever e comparar as principais alterações clínicas, tomográficas e funcionais de crianças e adolescentes brasileiros e franceses com diagnóstico de BOPI.

### **4.4. Pacientes e métodos**

Foi realizado um estudo envolvendo 33 pacientes com diagnóstico de BOPI, acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil ou no Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle, em Rouen, França, no período compreendido entre 1995 e 2009. Os dois hospitais são considerados serviços de referência para crianças com doenças pulmonares. Este estudo foi transversal, com coleta de dados retrospectivos (dados em relação ao evento, etiologia, sintomas e alterações no exame no momento da admissão no ambulatório de pneumologia, evolução clínica, alguns exames laboratoriais, provas de função pulmonar e tratamentos realizados) e dados atuais, coletados diretamente com os responsáveis pela criança. O diagnóstico de BOPI foi confirmado em 2009, através de dados clínicos, laboratoriais e tomográficos.

### **Critérios de inclusão**

Antes das crianças serem admitidas no estudo, o diagnóstico de BOPI foi revisto, baseando-se nas informações retiradas dos prontuários médicos e no exame clínico atual. O critério para o diagnóstico de BOPI foi história progressiva de episódio de BVA ou PNM, em criança previamente sadia, com sintomas persistentes por no mínimo oito semanas, apesar do tratamento instituído, e que apresentava uma ou mais alterações compatíveis na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR): áreas de perfusão em mosaico, diminuição de atenuação pulmonar, aprisionamento aéreo, rarefação vascular, espessamento peribrônquico, bronquiectasias, atelectasias, consolidações, impactação mucosa em brônquios ou nódulos centrolobulares.

### **Critérios de exclusão**

Foram excluídas crianças com fibrose cística, tuberculose pulmonar, deficiência de  $\alpha$ -1-antitripsina, cardiopatias, doenças neurológicas, prematuridade (idade gestacional menor que 37 semanas) ou com BO por outras etiologias através de exames clínicos e laboratoriais.

### **Procedimentos**

Um protocolo padronizado foi elaborado e aplicado da mesma forma para os pacientes dos dois serviços, contendo informações sobre o provável evento causador da lesão pulmonar, a evolução clínica, exames laboratoriais e tratamentos realizados (Anexo 1).

#### **- Definições Operacionais**

O evento foi classificado, por meio de informações obtidas nos prontuários médicos, em PNM ou BVA.

Para a avaliação da evolução ao final do seguimento, foi considerado como sintomas ou sinais leves quando não havia queixas espontâneas, mas encontravam-se alterações ao exame físico (crepitações ou sibilos) e/ou limitação aos esforços; e como sintomas ou sinais frequentes quando os pacientes mantinham queixas respiratórias e/ou alterações ao exame físico de forma contínua e/ou apresentavam quadros repetidos de broncoespasmo ou infecções.

#### **- Exames Realizados**

A identificação viral foi realizada no serviço francês, através da análise de aspirados nasofaríngeos, utilizando-se a técnica de imunofluorescência direta.

Para o diagnóstico da atopia, alguns pacientes realizaram teste alérgico para aeroalérgenos, ao longo do acompanhamento e o diagnóstico foi realizado utilizando-se a técnica de punção. Como critério de positividade, foi considerada a presença de pápula de diâmetro maior ou igual a três milímetros<sup>18</sup>, comparada ao controle negativo para pelo menos um dos aeroalérgenos. No Brasil, foram testados: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata*, leite mix, clara de ovo, *Blatella germanica* e *Periplaneta americana*, utilizando os extratos alergênicos produzidos pela *International Pharmaceutical Immunology* (IPI-ASAC, Madri, Espanha). Na França, foram testados: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, pólen de gramíneas, fungos, amendoim, fâneros de cachorro e gato, além de outros extratos testados individualmente dependendo da clínica. Foram utilizados extratos alergênicos produzidos pelos laboratórios Stallergenes e Allerbio.

Com relação aos valores de IgE Total, foram considerados os valores de referência para a faixa etária em cada serviço, de acordo com o fabricante.

#### - Tomografias Computadorizadas

Para a análise das tomografias um radiologista brasileiro que desconhecia as características clínicas de cada paciente revisou a primeira tomografia disponível de cada paciente dos dois países, através de um protocolo específico (Anexo 2). Utilizou-se um escore adaptado<sup>19</sup>, no qual se identificou a presença das alterações descritas nos critérios de inclusão nos cinco lobos pulmonares e na língua (para os propósitos do presente estudo a língua foi considerada como um lobo separado). Após esta análise, pontuou-se cada uma das dez alterações de acordo com sua distribuição: 1 ponto = em apenas um lobo; 2 pontos = em mais de um lobo, mas unilateral; 3 pontos = bilateral, mas não difuso; 4 pontos = difuso. O volume pulmonar foi pontuado da seguinte forma: 1 ponto = Inalterado; 2 pontos = Aumento unilateral; 3 pontos = Diminuição unilateral; 4 pontos = Aumento unilateral com diminuição contralateral; 5 = Aumento bilateral. Por fim, procedeu-se à soma total de pontos do escore, que poderia variar de zero a 45 pontos.

No presente estudo analisaram-se as tomografias que os pacientes fizeram ao longo do acompanhamento. A maioria delas foi obtida nos respectivos serviços de referência, através dos equipamentos SIEMENS (Modelo Somaton ART) ou TOSHIBA (Modelo Auklet) no Brasil e Console Roentgen ou Console Hounsfield na França. Quando não foi

possível confirmar o diagnóstico com a tomografia disponível, um novo exame foi solicitado e realizado com cortes em inspiração e expiração.

Para a análise das alterações tomográficas utilizou-se as definições de Lucaya e Le Pointe<sup>20</sup>.

#### - Provas de função pulmonar

Como a maior parte dos pacientes realizou mais de um teste de função pulmonar ao longo do seguimento, analisaram-se os valores da primeira e última espirometria. Os testes foram realizados através dos equipamentos Medikro Windows Spirometer na França e KoKo Spirometer no Brasil. Os testes de função pulmonar foram analisados segundo as recomendações da *American Thoracic Society*<sup>21</sup>. As equações de Polgar e Promadhat<sup>22</sup>, foram utilizadas como valores de referência.

Considerou-se como significativo um aumento maior ou igual a 12% no VEF<sub>1</sub> após o uso de broncodilatador<sup>23</sup>.

Para análise da correlação entre os achados tomográficos e funcionais utilizou-se o teste funcional com data mais próxima da realização da tomografia.

#### - Avaliação cardiológica

O ecocardiograma foi realizado na maioria dos pacientes brasileiros e em alguns pacientes franceses por cardiologista pediátrico que desconhecia o quadro clínico do paciente.

### **Análise Estatística**

Os Testes do Qui-quadrado e Exato de Fisher foram utilizados para a distribuição de frequências. Para as comparações entre médias e medianas utilizou-se os testes T não pareado e de Mann-Whitney, respectivamente. A correlação entre o escore da TCAR e parâmetros dos testes de função pulmonar, foi analisada através do Teste de Correlação de Spearman. O valor de significância considerado foi  $p < 0,05$ .

### **Aspectos Éticos**

O protocolo de estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e os dados dos pacientes franceses foram obtidos com autorização da Instituição (Anexo 3).

## 4.5. Resultados

A tabela 1 traz as características demográficas e clínicas das crianças brasileiras e francesas.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes brasileiros e franceses.

Variável	Brasil (N=23)	França (N=10)	p
	N(%)	N(%)	
<b>Sexo Masculino</b>	16 (69,6)	6 (60,0)	0,7
<b>Evento inicial</b>			
PNM	6 (26,1)	1 (10,0)	0,4
BVA	17(73,9)	9 (90,0)	
<b>Etiologia</b>			
Adenovírus	-	1(10,0)	NA
VRS	-	4 (40,0)	
Bactéria	1 (4,3)	1 (10,0)	
Não identificado	-	3 (30,0)	
Sem pesquisa viral	23 (95,7)	1 (10,0)	
<b>VM no evento</b>	7 (30,4)	3 (30,0)	1,0
<b>Presença de sintomas/alterações no exame na 1º consulta</b>	22 (95,7)	10 (100,0)	NA
<b>Crepitações ao exame no seguimento</b>	19 (82,6)	8 (80,0)	0,6
<b>Evolução final</b>			
Sintomas/sinais leves	6 (26,1)	3 (30,0)	NA
Sintomas/sinais frequentes	16 (69,6)	7 (70,0)	
Óbito	1 (4,3)	-	
<b>Exames</b>			
Teste alérgico positivo	13/15 (86,7)	3/6 (50,0)	0,1
IgE Total aumentada	8/16 (50,0)	2/9 (22,2)	0,23
pHmetria alterada	7/10 (70,0)	2/2 (100,0)	NA
Ecocardiograma (HAP)	3/19 (15,8)	1/6 (16,7)	1,0
<b>Tratamento</b>			
Corticóide inalatório	23 (100,0)	10 (100,0)	NA
Pulsoterapia no seguimento	3 (13,0)	5 (50,0)	0,04
Pulsoterapia no evento	1 (4,3)	2 (20,0)	0,2
	<b>Média ± SD</b>	<b>Média ± SD</b>	
<b>Peso de nascimento (kg)</b>	3,0±0,1	3,3±0,2	0,3
<b>Idade ao final do seguimento (anos)</b>	11,0±1,2	6,6±1,3	0,02
	<b>Mediana (Amplitude)</b>	<b>Mediana (Amplitude)</b>	
<b>Idade do evento (meses)</b>	3,0 (0,3-39,0)	5,0 (0,5-36,0)	0,4
<b>Idade ao diagnóstico (anos)</b>	5,7 (0,4-15,3)	2,1 (0,2-10,0)	0,04
<b>Nº internações antes da admissão na Pneumologia</b>	4 (1-14)	2 (1-6)	0,1
<b>Tempo de seguimento (anos)</b>	6,4 (0,2-19,7)	4,0 (0,2-10,3)	0,7
<b>Peso inicial (z escore)</b>	-0,97 (-3,1-2,8)	-0,6 (-1,6-0,4)	0,8
<b>Peso final (z escore)</b>	-0,84 (-2,9- 2,0)	-0,3 (-2,0-0,9)	0,2

NA: Não se aplica.

Observa-se que os dois grupos estudados foram semelhantes para a maioria das variáveis analisadas. Houve diferenças estatisticamente significantes com relação à idade ao diagnóstico (5,7 e 2,1 anos para brasileiros e franceses, respectivamente, p=0,04), idade ao final do seguimento (11,0 e 6,6, respectivamente, p=0,02) e realização de pulsoterapia durante o acompanhamento (13% e 50%, respectivamente, p=0,04).

O evento inicial ocorreu precocemente, aos três e cinco meses de vida, respectivamente, e foi decorrente de um quadro de BVA na maior parte dos casos (73,9% e 90,0%, respectivamente).

Dentre as crianças francesas, o VRS foi o agente viral mais freqüentemente isolado (40% dos casos). A pesquisa de identificação viral não foi realizada em nenhuma criança brasileira, uma vez que todas as crianças foram admitidas no ambulatório de pneumologia após o evento inicial. Uma criança brasileira apresentou pneumonia por *Staphylococcus aureus* e um paciente francês apresentou um quadro de BVA com infecção secundária por *Haemophilus influenzae* e *Klebsiella pneumoniae*. Cerca de 30% das crianças nos dois grupos necessitaram de ventilação mecânica no evento.

Uma grande parte das crianças foi encaminhada para o ambulatório de pneumologia com o diagnóstico de asma (35% dos brasileiros e 90% dos franceses, respectivamente). Um dado relevante é que, entre os brasileiros, cerca de 35% deles foram encaminhados devido a um quadro de pneumonia de repetição (dados não demonstrados na tabela).

A tabela 1 demonstra ainda que quase todas as crianças apresentavam sintomas ou alterações no exame clínico na primeira consulta na pneumologia (principalmente sibilos, crepitações, taquipnéia, tosse e intolerância a esforço físico). Cerca de 80% dos pacientes nos dois grupos apresentaram crepitações ao longo do seguimento.

A maior parte das crianças passou por mais de uma internação até a admissão no ambulatório de pneumologia (mediana de quatro e duas internações para brasileiros e franceses, respectivamente). Alguns pacientes foram hospitalizados várias vezes, chegando até a seis hospitalizações em um paciente francês e 14 internações em um brasileiro.

Observa-se ainda na tabela 1 que, apesar da diferença de idade ao final do seguimento entre brasileiros e franceses, todas as crianças apresentavam sintomas ou alterações no exame físico na última consulta, sendo frequentes em cerca de 70% dos casos. Uma criança brasileira evoluiu para óbito.

Metade dos pacientes franceses e quase 87% dos brasileiros apresentaram pelo menos uma reação positiva a aeroalérgenos e os antígenos mais reatores entre os brasileiros foram *Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides pteronyssinus* e entre os franceses foram fâneros de gato.

Onze pacientes brasileiros (47,8%) e sete franceses (70,0%) apresentaram clínica compatível com Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) ao longo do seguimento

(dados não demonstrados na tabela). Dos 12 pacientes que realizaram pHmetria, a maior parte apresentou refluxo gastroesofágico (RGE) patológico, correspondendo a 70% das crianças brasileiras e 100% das francesas. Cerca de 16% das crianças nos dois serviços apresentaram sinais de hipertensão arterial pulmonar (HAP) ao ecocardiograma.

Todas as crianças usaram corticoide inalatório ao longo do seguimento (Tabela 1). A maior parte das crianças também fez uso de broncodilatadores ou corticoide oral em cursos repetidos ou por tempo prolongado. Outros tratamentos realizados foram azitromicina três vezes por semana, antibioticoterapia alternada, montelucaste e fisioterapia respiratória. Três crianças brasileiras (13%) e duas francesas (20%) fizeram uso de oxigênio domiciliar (dados não demonstrados na tabela).

Metade das crianças francesas e 13% das brasileiras receberam pulsoterapia durante o acompanhamento. Este tratamento foi realizado na internação relacionada ao evento em 20% dos casos na França e 4,3% no Brasil.

A figura 1 demonstra a idade do evento inicial e do diagnóstico de BOPI nos dois países.

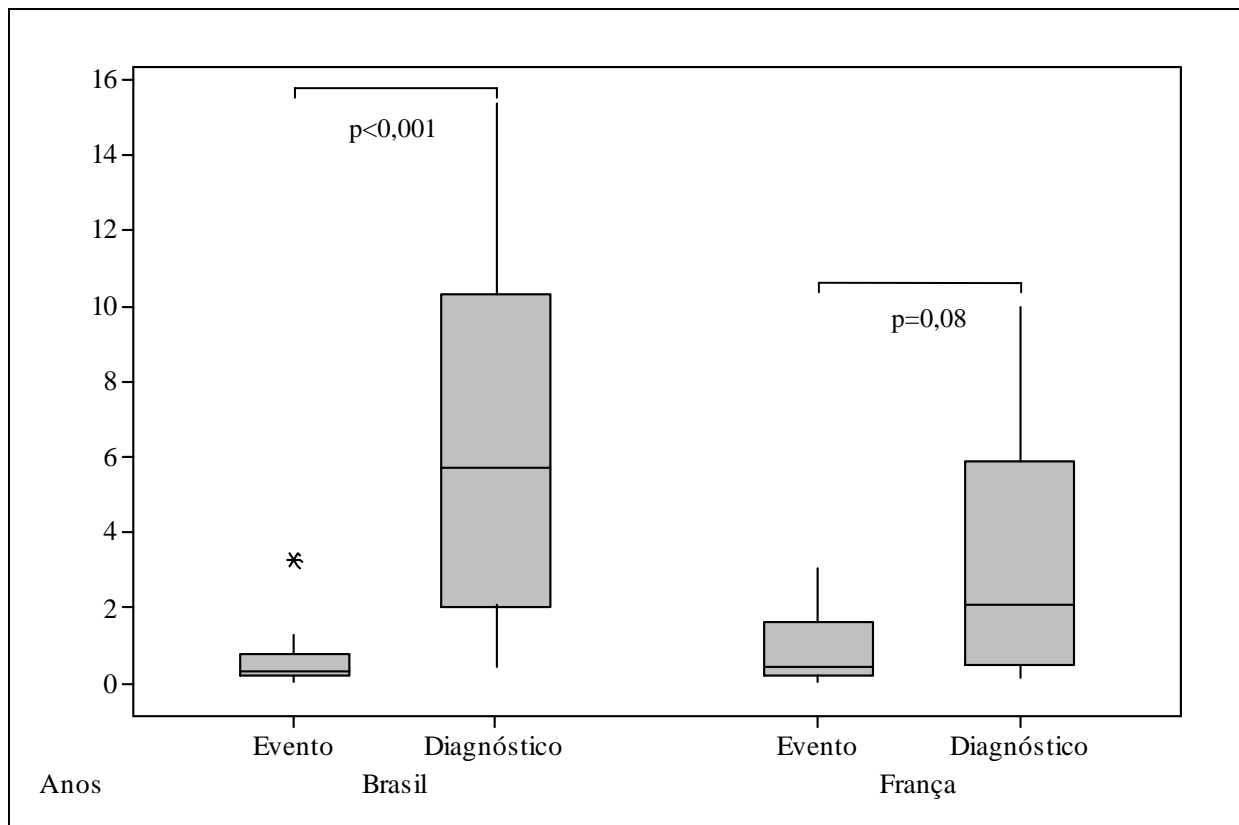


Figura 1: Distribuição da idade do evento e idade do diagnóstico em anos para os pacientes brasileiros e franceses.



Nota-se que houve diferença estatisticamente significativa entre a idade do evento e do diagnóstico apenas para o grupo brasileiro ( $p < 0,001$ ).

A tabela 2 traz a avaliação dos pacientes quanto à primeira tomografia pulmonar.

Tabela 2 – Avaliação dos pacientes brasileiros e franceses à primeira tomografia pulmonar.

Variável	Brasil, N(%)	França, N(%)	p
<b>Idade da primeira tomografia (anos), média ± SD</b>	5,8±1,0	2,8±0,9	0,03
<b>Escore TCAR, média ± SD</b>	16,0±1,5	8,4±1,9	0,01
<b>Alterações, N/Total (%)</b>			
Perfusão em mosaico	21/23 (91,3)	4/10 (40,0)	0,004
Diminuição da atenuação	22/23 (95,7)	8/10 (80,0)	0,21
Aprisionamento aéreo	9/11 (81,8)	1/1 (100,0)	NA
Rarefação vascular	21/23 (91,3)	4/10 (40,0)	0,004
Espessamento peribrônquico	13/23 (56,5)	5/10 (50,0)	1,0
Bronquiectasias	12/23 (52,2)	3/10 (30,0)	0,3
Atelectasia	13/23 (56,5)	2/10 (20,0)	0,06
Consolidação	9/23 (39,1)	5/10 (50,0)	0,7
Impactação mucosa em brônquios	2/23 (8,7)	1/10 (10,0)	1,0
Nódulos centrolobulares	14/23 (60,9)	1/10 (10,0)	0,01
<b>Volume pulmonar, N/Total (%)</b>			
Inalterado	12/23 (52,2)	9/10 (90,0)	NA
Aumento unilateral	3/23 (13,0)	-	
Redução unilateral	2/23 (8,7)	-	
Aumento bilateral	6/23 (26,1)	1/10 (10,0)	
<b>Tomografia em expiração, N/Total (%)</b>	10/23 (43,5)	1/10(10,0)	0,1

NA: Não se aplica.

Os pacientes franceses realizaram a TCAR mais precocemente que os brasileiros (2,8 e 5,8 anos, respectivamente,  $p=0,03$ ). Os brasileiros apresentaram um escore tomográfico mais elevado que os franceses (16,0 e 8,4, respectivamente,  $p=0,01$ ). Houve diferenças estatisticamente significantes nas alterações tomográficas entre os dois grupos, com uma maior proporção de pacientes brasileiros que apresentavam: perfusão em mosaico ( $p=0,004$ ), rarefação vascular ( $p=0,004$ ) e nódulos centrolobulares ( $p=0,01$ ).

Quanto à tomografia em expiração, 43,5% dos brasileiros e 10% dos franceses realizaram cortes em expiração, que permitiram a identificação de aprisionamento aéreo em 80 a 100% dos casos.

A figura 2 mostra uma TCAR de um paciente brasileiro com perfusão em mosaico, rarefação vascular e bronquiectasias.

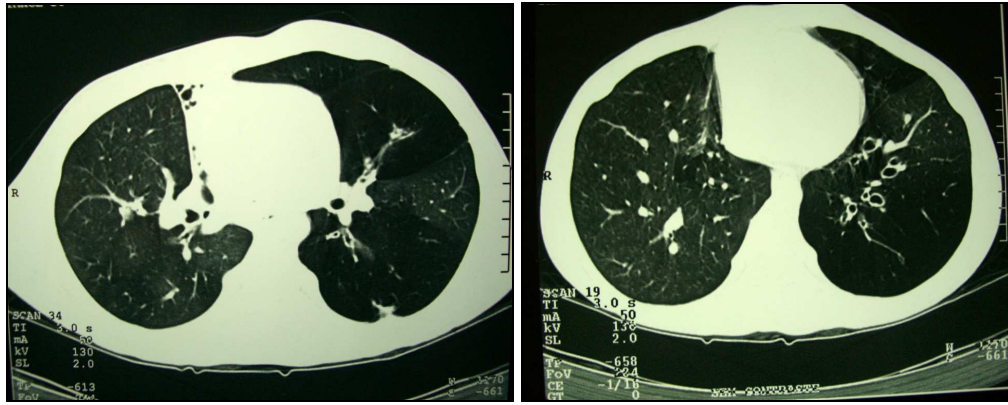


Figura 2: Paciente acompanhado no HC-UFMG (Brasil), com história de bronquiolite viral aguda grave aos cinco meses com necessidade de ventilação mecânica, que evoluiu com exacerbações pulmonares frequentes e sintomatologia persistente. Aos 17 anos, TCAR mostra áreas de perfusão em mosaico, rarefação vascular e bronquiectasias.

A tabela 3 traz a avaliação funcional dos pacientes à primeira e última espirometria.

Tabela 3 – Análise das características funcionais de brasileiros e franceses à primeira e última espirometria.

Variável	Brasil	França	p
	Media ± SD	Media ± SD	
CVF (%) inicial	69,8±4,8*	80,6±5,7*	0,2
CVF (%) final	78,4±4,8	74,1±4,8	0,5
VEF <sub>1</sub> (%) inicial	52,6±5,7†	94,3±4,7†	<0,001
VEF <sub>1</sub> (%) final	51,4±5,3	75,6±6,9	0,015
FEF <sub>25/75%</sub> (%) inicial	31,6±9,4**	112,9±12,0**	<0,001
FEF <sub>25/75%</sub> (%) final	30,2±5,7	77,4±14,0	0,015
VEF/CVF inicial	64,1±3,2††	95,5±3,1††	<0,001
VEF/CVF final	57,4±3,2	86,9±4,4	<0,001
BD >12% inicial, N/Total (%)	3/17 (18%)	0/2(0%)	0,6
BD >12% final, N/Total (%)	0/17(0%)	0/5(0%)	
Idade da 1ª espirometria	8,5±0,7	5,1±0,6	0,001
Idade da última espirometria	13,8±1,1	8,1±0,8	0,001

Varição intragrupo entre primeira e última espirometria:

Para brasileiros: \* p=0,2; † p=0,9; \*\*p=0,5; †† p=0,1.

Para franceses: \* p=0,7; † p=0,1; \*\*p=0,06; †† p=0,08.

As crianças francesas eram mais novas que as brasileiras quando realizaram a primeira espirometria (5,1 e 8,5 anos, respectivamente, p=0,001). Os valores percentuais de VEF<sub>1</sub> e FEF<sub>25-75%</sub> foram significativamente mais baixos nas crianças brasileiras, assim como a relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Cerca de 18% dos pacientes brasileiros apresentaram aumento significativo de VEF<sub>1</sub> após o uso de broncodilatador na primeira espirometria, sem obter a normalização dos valores espirométricos.

Os pacientes que realizaram pulsoterapia no evento ou no seguimento apresentaram um valor mediano de VEF<sub>1</sub> de 91% (68-114), enquanto os que não receberam este tratamento tiveram um VEF<sub>1</sub> mediano de 50% (14-101), p=0,03 (dados não demonstrados na tabela).

A tabela 4 traz a correlação entre as alterações tomográficas e funcionais do grupo como um todo.

Tabela 4: Correlação entre as alterações da TCAR e os parâmetros analisados de função pulmonar.

Função pulmonar	Perfusão em mosaico		Diminuição da atenuação		Rarefação vascular	
	p	r	p	r	p	r
CVF (%)	1,0	0,004	0,7	0,072	1,0	-0,012
VEF <sub>1</sub> (%)	0,2	-0,284	0,4	-0,200	0,2	-0,307
FEF <sub>25/75%</sub> (%)	0,047	-0,409	0,051	-0,402	0,039	-0,424
VEF <sub>1</sub> /CVF	0,028	-0,458	0,030	-0,452	0,021	-0,480

Quando se analisa o grupo total de crianças, encontra-se uma correlação inversa moderada dos valores de FEF<sub>25-75%</sub> com relação à perfusão em mosaico (r=-0,4090, p=0,047) e rarefação vascular (r=-0,424, p=0,039), assim como dos valores de VEF<sub>1</sub>/CVF com relação à perfusão em mosaico (r=-0,458, p=0,028), diminuição de atenuação pulmonar (r=-0,452, p=0,030) e rarefação vascular (r=-0,480, p=0,021).

#### 4.6. Discussão

O presente estudo demonstrou que os pacientes com BOPI apresentaram elevada morbidade e que, ao final do seguimento, a maioria mantinha sintomas. Entretanto os pacientes brasileiros apresentaram mais alterações tomográficas e maior comprometimento da função pulmonar.

Optou-se por incluir crianças com sintomas persistentes por pelo menos oito semanas após o evento e que apresentassem uma ou mais alterações compatíveis na TCAR<sup>24</sup>. O ponto de corte para se considerar o diagnóstico varia bastante entre os estudos, de duas semanas<sup>14</sup> a três meses<sup>8,25</sup>.

A maior parte dos autores recomenda que se suspeite de BOPI após quatro a seis semanas de persistência do quadro<sup>3,15,26,27,28</sup> e em alguns estudos o diagnóstico foi baseado apenas em critérios clínicos<sup>3,8</sup>. Entretanto, no presente estudo, escolheu-se um ponto de corte mais longo e a inclusão do critério tomográfico<sup>24</sup> para assegurar o diagnóstico de

BOPI. Este critério mais estrito pode ter contribuído para que se excluíssem crianças com quadros leves, que teriam pouca ou nenhuma alteração à TCAR.

Ao contrário de outros autores<sup>26,29,30,31</sup> no presente estudo não foram incluídas crianças com BO por outras etiologias. Embora a pesquisa de identificação viral não tenha sido realizada nas crianças brasileiras, por terem sido admitidas na pneumologia após o evento, a história clínica de sintomas persistentes após um episódio de BVA ou PNM ficou bem estabelecida em todos os pacientes ao longo do seguimento.

A maior parte das crianças apresentou clínica compatível com DRGE e pHmetria alterada (Tabela 1). A aspiração de conteúdo gástrico, favorecida pelo RGE, é sabidamente uma das causas de BO, no entanto pode também ser decorrente desta, pelo aumento da pressão intra-abdominal devido à hiperinsuflação pulmonar<sup>10</sup>. Neste estudo, mesmo as crianças com um quadro típico de DRGE apresentavam uma história compatível com infecção respiratória nos primeiros meses de vida, anterior à sintomatologia do RGE, corroborando com a hipótese mais provável de etiologia pós-infecciosa como causa primária da BO.

Apesar das diferenças étnicas e geográficas, as crianças brasileiras e francesas apresentaram comportamentos semelhantes do ponto de vista clínico (Tabela 1). O evento agudo ocorreu nos primeiros meses de vida e um quadro de BVA foi responsável pela BOPI em 26 casos (79%) no total. Apesar de sete crianças (21%) terem tido o diagnóstico de PNM no evento, agentes bacterianos foram identificados em apenas dois casos. Sabe-se que a infecção por adenovírus pode cursar com febre, leucocitose e consolidação, simulando uma infecção bacteriana<sup>32</sup>. Apesar de não se ter informação sobre identificação viral nas crianças brasileiras, é possível supor que pelo menos parte delas possa ter apresentado uma infecção por adenovírus, que desencadeou o quadro de BOPI.

A identificação do agente etiológico é importante no manejo dessas crianças, uma vez que cerca de 60% dos casos de pneumonia por adenovírus pode evoluir para BOPI<sup>33</sup> e a identificação precoce desse risco pode contribuir para a adoção de medidas preventivas de novas lesões pulmonares.

O VRS foi o agente viral em 40% dos pacientes franceses (Tabela1). A infecção por VRS como possível causa de BOPI tem sido questionada, uma vez que apesar de ser o agente mais associado à BVA, existem poucos relatos na literatura de BOPI secundária a VRS<sup>13,28</sup>. Pode-se supor que esta elevada frequência de VRS no grupo francês possa estar relacionada aos achados tomográficos e funcionais de menor gravidade.

Cerca de 30% das crianças nos dois países (Tabela 1) necessitaram de ventilação mecânica no evento, que pode ser um possível fator de risco para o desenvolvimento de BOPI, embora esta relação causal ainda não esteja bem estabelecida<sup>3</sup>.

A morbidade foi elevada, especialmente nos primeiros anos de vida. Cerca de 35% das crianças brasileiras foram encaminhadas com o diagnóstico de pneumonias de repetição, indicando que muitas crianças apresentaram várias exacerbações, que podem ter contribuído para a formação de mais lesões pulmonares.

A evolução foi variável no grupo em geral (Tabela 1), com sintomas frequentes em cerca de 70% dos casos, sinais de hipertensão pulmonar em 16% e um óbito. Esta criança apresentou sintomas respiratórios persistentes após quadro de pneumonia grave aos dois meses de vida e evoluiu com piora progressiva, insuficiência respiratória crônica, dependência de oxigênio e obstrução grave à espirometria ( $VEF_1$ : 25% do valor previsto). Aos 16 anos, foi encaminhada para o transplante pulmonar, mas faleceu em decorrência de complicações. Esta prevalência de 3% de óbitos é consistente com os dados da literatura<sup>30</sup>.

Houve melhora dos sintomas clínicos em cerca de 25 a 30% dos pacientes, embora mantivessem sintomas leves aos exercícios físicos ou alterações à ausculta pulmonar (Tabela 1). A maior parte dos pacientes, nos dois grupos, foi conduzida como asma antes do diagnóstico de BOPI e recebeu tratamento com corticoide inalatório e broncodilatadores. A presença de crepitações em cerca de 80% dos pacientes no presente estudo é consistente com a literatura<sup>1,29,31</sup> e deve levantar a suspeita de BOPI em crianças que tenham recebido um diagnóstico inicial de asma e que não apresentem melhora significativa com o tratamento.

A maior parte dos pacientes brasileiros e 50% dos franceses apresentaram pelo menos uma reação positiva aos extratos alergênicos testados (Tabela 1), constituindo-se um indício de atopia. Com relação à IgE total, metade das crianças brasileiras e cerca de 22% das francesas apresentou aumento de IgE para a idade. Já foi sugerido que a atopia (identificada pelo aumento da IgE total) pode predispor a um pior prognóstico na BOPI<sup>1</sup>.

A avaliação clínica nem sempre reflete a gravidade da doença. Ao longo do tempo, alguns pacientes podem se adaptar a certo grau de limitação em suas atividades diárias e não relatam queixas, dando a impressão de um bom controle clínico. Esta aparente melhora clínica pode estar relacionada à diminuição da resistência pulmonar pelo aumento do diâmetro das vias aéreas à medida que a criança cresce<sup>14</sup>. A intensidade das alterações tomográficas e funcionais observadas no presente estudo evidencia a extensão

do comprometimento pulmonar e levanta o questionamento em relação ao prognóstico a longo prazo, com a perda esperada da função pulmonar em decorrência da idade.

A frequência das alterações tomográficas varia bastante entre os estudos, o que pode estar relacionado aos diferentes graus de gravidade dos pacientes incluídos e ao volume do tecido afetado<sup>29</sup>. A maior parte dos estudos que utilizam o critério tomográfico incluem apenas crianças com alterações significativas, como pulmão hiperlucente unilateral ou uma combinação de perfusão em mosaico, bronquiectasias, rarefação vascular e espessamento peribrônquico<sup>2,34,35,36</sup>. Estes estudos possivelmente incluíram casos mais graves.

No presente estudo utilizou-se um escore adaptado<sup>19</sup> para a avaliação das alterações tomográficas. Não se utilizou o escore de Bhalla<sup>37</sup> ou outros escores aplicados habitualmente para pacientes com fibrose cística<sup>38</sup>, uma vez que a fisiopatologia das duas doenças é diferente, assim como a frequência e intensidade dos achados na TCAR.

Encontrou-se apenas um estudo que utilizou escore para a avaliação de TCAR em crianças com BOPI, no entanto foram analisados apenas dois parâmetros tomográficos (perfusão em mosaico e bronquiectasias)<sup>39</sup>. Por este motivo o presente estudo optou pelo escore aplicado por De Jong como referência<sup>19</sup>, uma vez que ele avalia seis achados tomográficos em cada lobo pulmonar. Seria importante que futuros trabalhos padronizassem um escore para a avaliação das imagens tomográficas na BOPI, que abordasse as alterações comumente encontradas com aplicabilidade na prática clínica cotidiana.

Para minimizar um possível viés de interpretação, as tomografias dos dois países foram avaliadas por um único radiologista, com um protocolo específico elaborado especialmente para este estudo, que desconhecia o quadro clínico dos pacientes.

Observou-se que 95,7% e 80,0% dos brasileiros e franceses, respectivamente, apresentaram diminuição de atenuação pulmonar (Tabela 2), que pode estar relacionada à rarefação vascular ou aprisionamento aéreo<sup>40</sup>. Em relação à perfusão em mosaico, uma maior proporção de crianças brasileiras apresentou este padrão tomográfico. Por sua vez, foi observada rarefação vascular em 40% dos franceses, sugerindo a possibilidade de que a redução de atenuação pulmonar das outras crianças francesas possa ter sido decorrente de aprisionamento aéreo, sem que haja ainda vasoconstrição hipóxica, não caracterizando a perfusão em mosaico. O aprisionamento aéreo foi encontrado em 81,8% e 100% das crianças brasileiras e francesas, respectivamente, em que foram realizados cortes em expiração.

Outra diferença estatisticamente significativa foi em relação aos nódulos centrolobulares (tabela 2), que foram observados mais frequentemente entre os brasileiros e constituem um sinal direto de lesão bronquiolar. A frequência de cada alteração varia muito entre os diversos autores. Os nódulos centrolobulares já foram descritos em 21% a 84% dos casos em dois estudos diferentes conduzidos no Chile<sup>6,7</sup>, mostrando que até em populações com características semelhantes pode-se encontrar variações.

Em estudo com 17 pacientes com o diagnóstico de BOPI que utilizou um escore modificado de BO pós-transplante, foi encontrada correlação forte entre mosaico e VEF<sub>1</sub> ( $r=0,86$ )<sup>38</sup>. No presente estudo não foi observada correlação do VEF<sub>1</sub> com nenhum achado tomográfico. No entanto foi encontrada uma correlação inversa e moderada quando se analisou a razão VEF<sub>1</sub>/CVF e FEF<sub>25-75%</sub> em relação à perfusão em mosaico, diminuição de atenuação pulmonar e rarefação vascular (Tabela 4). Estes dados apontam que a obstrução na prova de função pulmonar se agrava à medida que aumenta o comprometimento das pequenas vias aéreas, com aumento da área de aprisionamento aéreo e vasoconstrição hipóxica. A correlação inversa entre as alterações tomográficas e o FEF<sub>25-75%</sub> corrobora a importância do comprometimento das pequenas vias aéreas na BOPI.

Classicamente, a obstrução da BOPI é fixa, no entanto, uma hiperreatividade brônquica já foi descrita por alguns autores<sup>7,41</sup>. O padrão obstrutivo fixo com redução acentuada do FEF<sub>25-75%</sub> foi marcante, especialmente nos pacientes brasileiros (Tabela 3). Dentre eles, alguns apresentaram resposta positiva ao broncodilatador (BD) na primeira espirometria, embora continuassem apresentando um padrão obstrutivo.

O prognóstico da função pulmonar varia entre os estudos, com relatos de manutenção do padrão obstrutivo<sup>1</sup> ou queda dos valores ao longo dos anos<sup>2</sup>. É importante ressaltar que, no presente estudo, a despeito do tratamento adotado, os valores de função pulmonar não melhoraram ao longo do tempo (Tabela 3) e entre os pacientes franceses houve redução do FEF<sub>25-75%</sub> entre a primeira e última espirometria, embora não tenha alcançado resultado estatisticamente significativo ( $p=0,06$ ).

As crianças brasileiras apresentaram, em geral, mais alterações na TCAR e um padrão obstrutivo mais acentuado. O desenho do presente estudo não permite que se determinem os fatores preditores desta pior evolução, mas possivelmente a causa possa ser multifatorial.

As tomografias e provas de função pulmonar foram realizadas mais tardiamente nas crianças brasileiras. O grande intervalo de tempo entre o evento e o diagnóstico (Figura 1) pode estar relacionado à ocorrência de maior número de exacerbações, lesões

pulmonares e piora funcional progressiva. Não se pode descartar também a possibilidade de maior virulência do agente agressor, embora não se tenha esta informação sobre as crianças brasileiras. Alguns estudos indicam que determinadas populações parecem ter uma predisposição genética para o desenvolvimento de BOPI<sup>13</sup>, o que pode também estar relacionado com esta diferença de resultados. O agente etiológico mais prevalente no grupo francês foi VRS, que foi encontrado em até 30% dos casos de BOPI por alguns autores<sup>27</sup>. Acredita-se que a maior gravidade possa ser atribuída a co-infecção entre o VRS e adenovírus<sup>42</sup>, que não foi encontrada nos pacientes franceses do presente estudo.

Um achado que necessita ser interpretado com cautela, uma vez que apenas um delineamento específico poderia esclarecer, é que os pacientes que fizeram pulsoterapia, seja no evento ou no seguimento, apresentaram um VEF<sub>1</sub> mediano de 91% (68-114), muito superior em relação aos que não realizaram este tratamento, que tiveram um VEF<sub>1</sub> mediano de 50% (14-101), p=0,03. Estes resultados apontam a necessidade de se realizar estudos, ensaios clínicos placebo controlado duplo cego e randomizados, visando esclarecer o papel da pulsoterapia no processo inflamatório da BOPI.

#### **4.7. Conclusões**

O presente estudo demonstrou que a BOPI é uma doença grave independente da etnia, que cursa com elevada morbidade, comprometimento da função pulmonar e da qualidade de vida. Não se sabe qual é o prognóstico a longo prazo e o tratamento até o momento não está bem estabelecido. Este estudo revela a necessidade de se desenvolver estudos que visem avaliar opções terapêuticas, a fim de se minimizar o dano pulmonar e o processo inflamatório, especialmente na fase inicial da doença, o que enfatiza a importância do diagnóstico precoce. Assim, é necessário que se definam critérios clínicos para a realização de TCAR em lactentes jovens, considerando-se a dificuldade técnica de se obter imagens de qualidade nesta faixa etária e os efeitos deletérios da radiação. Além disso, salienta-se a importância de estudos que avaliem critérios clínicos e/ou tomográficos para se indicar tratamentos, com o objetivo de alterar a evolução natural da doença.



#### 4.8. Referências

1. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29:341-50.
2. 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;43:381-90.
3. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax,* 2006;61:503–6.
4. Murtagh P, Giubergia V, Viale D, Bauer G, Pena HG. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(5):450-6.
5. 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;41:947-53.
6. Arce JD, Mondaca R, Mardones R, Velozo LF, Parra G. Secuelas post-infección por adenovirus en niños: Evaluación con tomografía computada. *Rev Chil Radiol.* 2002; 8:154-63.
7. Linares M, Meyer R, Soto G. Assesment of bronchodilator response in post-adenovirus infection patients. *Rev Chil Pediatr.* 2004;75;S37-S44.
8. Santos RV, Rosário NA, Riedi CA. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças. *J Bras Pneumol;* 2004,30:20-5.
9. Mocelin HT, Fischer GB, Iriar KL, Cunha LS. A clinical follow-up on Bronchiolitis Obliterans in children. *Rev Chil Pediatr.* 2004 ;75:S12-S17.
10. Teper A, Fischer GB, Jones MH. Seqüelas respiratórias de doenças virais: do diagnóstico ao tratamento. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78:S187-S194.
11. Tortajada M, Gracia M, García E, Hernández R. Diagnostic considerations in unilateral hyperlucency of the lung (Swyer-James-MacLeod Syndrome). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2004;32(5):265-70.
12. Sulaiman A, Cavaille A, Vaunois B, Tiffet O. Swyer-James-MacLeod syndrome; repeated chest drainages in a patient misdiagnosed with pneumothorax. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;8(4):482-4.
13. Colom AJ, Teper AM. Postinfectious bronchiolitis obliterans. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):160-7.
14. Zhang L, Silva FA. Bronquiolite obliterante em crianças. *J. pediatr. (Rio J).* 2000; 76(3): 185-92.
15. Mauad T, van Schadewijk A, Schrupf J, Hack CE, Fernezlian S, Garippo AL et al. Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(3):233-9.
16. Laurent M, Dalloz JC, Nezelof C. Obliterating bronchiolitis. A propos of a case in a 10-month-old infant. *Arch Anat Pathol (Paris).* 1966;14(4):253-9.
17. Zenone T, Isaac S, Souquet PJ, Grange C, Loubeyre P, Durieu I, Vital Durand D. Constrictive bronchiolitis obliterans. A propos of a case. *Rev Med Interne.* 1999;20(2):164-7.

18. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Position Paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy*. 1993;48(suppl.14 ):48–82.
19. de Jong PA, Dodd JD, Coxson HO, Storness-Bliss C, Paré PD, Mayo JR, Levy RD. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation: early detection using computed tomographic scanning. *Thorax*. 2006;61(9):799-804.
20. Lucaya J, Le Pointe HD. High-Resolution CT of the Lung in Children. Indications, Anatomy and Features of Lung Disease. In: Lucaya J, Strife JL, editors. *Pediatric Chest Imaging*. 2<sup>ND</sup> Revised Edition. New York: Springer; 2008. 78-122.
21. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107–36.
22. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1971.
23. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2008. NIH publication. Available at: <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp?i1=2&i2=0>
24. Zhang L, Irion K, da Silva Porto N, Abreu e Silva F. High-resolution computed tomography in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Thorac Imaging*. 1999;14(2):85-9.
25. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2002; 3(4):298-302.
26. Chiu CY, Wong KS, Huang YC, Lin TY. Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *J Paediatr Child Health*, 2008,44:129-33.
27. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, et al. Pos-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Rev Port Pneumol*. 2007;13:495–509.
28. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(3):272-8.
29. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest*. 1988;93:460-6.
30. 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; 120:1101-6.
31. Chan PWK, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology*. 2000;5:369-75.
32. Chuang YY, Chiu CH, Wong KS, Huang JG, Huang YC, Chang LY et al. Severe adenovirus infection in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003;36(1):37-40.
33. Lang WR, Howdent CW, Laws J, Burton JF. Bronchopneumonia with Serious Sequelae in Children with Evidence of Adenovirus Type 21 Infection. *Brit Med J*. 1969;1:73-9.
34. 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; 120:1101-6.
35. Koh YY, Jung DE, Koh JY, Kim JY, Yoo Y, Kim CK. Bronchoalveolar Cellularity and Interleukin-8 Levels in Measles Bronchiolitis Obliterans. *Chest*. 2007;131(5):1454-60.
36. Yalçın E, Doğru D, Haliloğlu M, Özçelik U, Kiper N, Göçmen A. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration*. 2003;70:371–5.
37. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991;179(3):783-8.

38. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, Lequin MH, Hop WC, Hendriks JJ, Paré PD, Tiddens HA. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology*. 2004;231(2):434-9.
39. Soto G, Gloria; Linares P, Marcela; Díaz P, Juan C, Escaffi J et al. Tomografía Computada de Alta Resolución en niños con daño pulmonar por adenovirus: caracterización y correlación con función pulmonar. *Rev. chil. radiol.* 8(4):149-53.
40. Hansell DM, Rubens MB, Padley ST, Wells A.U. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airway disease and functional correlation. *Radiology* 1997;203:721-6.
41. Yoo Y, Yu J, Kim DK, Choi SH, Kim CK, Koh YY. Methacholine and adenosine 59-monophosphate challenges in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J.* 2006;27:36-41.
42. Hirschheimer M, Silva P, Giudici R, et al. Simultaneous viral infection and childhood bronchiolitis obliterans. *Braz J Infect Dis.* 2002; 6:146-8.

## Anexo 1 : Protocolo do Estudo

### PROCOLO DE PESQUISA

BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA: ASPECTOS CLÍNICOS, FUNCIONAIS,  
RADIOLÓGICOS E DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS NÃO INVASIVOS

#### I - Identificação:

1. Nome: \_\_\_\_\_
2. Número da Pesquisa: \_\_\_\_\_
3. Número de registro no SAME: \_\_\_\_\_
4. Gênero: (1) Masculino (2) Feminino
5. Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
6. Procedência (Nome Serviço): \_\_\_\_\_
7. Data de Admissão no Serviço de Pneumo/HC: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
8. Idade à admissão no Serviço de Pneumo/HC: \_\_\_\_\_
9. Diagnóstico de encaminhamento: \_\_\_\_\_
10. Endereço atual: \_\_\_\_\_
11. Telefone: \_\_\_\_\_

#### II – Exame Inicial no Serviço de Pneumologia Pediátrica:

1. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
2. Idade de início dos sintomas respiratórios (meses): \_\_\_\_\_
3. Provável doença responsável por injúria pulmonar:  
(1) Pneumonia (2) Bronquiolite viral (3) Crise de broncoespasmo (8) Outros
4. Peso (gramas): \_\_\_\_\_ Estatura (cm): \_\_\_\_\_
5. Sintomas \_\_\_\_\_
6. Exame físico: \_\_\_\_\_

#### III – História Progressiva:

1. Intercorrências na gestação: (1) Sim \_\_\_\_\_ (2) Não
2. Tabagismo materno na gravidez: (1) Sim - N° Cigarros/dia \_\_\_\_\_ (2) Não
3. Idade Gestacional (semanas): \_\_\_\_\_
4. Parto: (1) Normal (2) Cesária – Motivo \_\_\_\_\_
5. Peso de nascimento (gramas): \_\_\_\_\_
6. Apgar 5' \_\_\_\_\_

7. Ventilação mecânica no período neonatal: (1) Sim – Idade \_\_\_\_\_ (2) Não
8. Aleitamento materno: (1) Sim – Duração: \_\_\_\_\_ (2) Não
9. Número de internações no primeiro ano de vida: \_\_\_\_\_
10. Internações em UTI no primeiro ano de vida: (1) Sim (2) Não
11. Internações:

Idade	Diagnóstico	Tratamento

12. Comorbidades: (1) Outras pneumopatias (2) Cardiopatias (3) Doença do RGE (4) Rinite alérgica (5) Hipertrofia de adenóide (6) Dermatite (7) Outros
13. Varicela: (1) Sim – Idade \_\_\_\_\_ (2) Não
14. Frequência à creche no início da doença: (1) Sim (2) Não
15. Idade de início de frequência à creche: \_\_\_\_\_
16. História familiar: \_\_\_\_\_

#### IV – Acompanhamento no ambulatório de Pneumologia Pediátrica:

1. Sintomas e exame físico:

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


2. Antropometria:

Data	Peso	Altura

3. Tratamento:

Data	Tratamento	Melhora (1) Sim (2) Não

4. Tomografias de tórax

Data	Expiração	(1) Mosaico (2) Espessamento peribrônquico (3) Aprisionamento aéreo (4) Atelectasia (5) Rarefação vascular (6) Bronquiectasias (7) Consolidação (8) Outros	(1) Bilateral (2) Unilateral	Volume (1) Normal (2) Diminuído (3) Aumentado

5. Propedêutica:

Exame	Data	Resultado
<b>Radiografia de tórax</b>		
<b>Cintilografia</b>		
<b>PPD</b>		
<b>Teste do suor</b>		
<b>Imunoglobulinas</b>		
<b>HIV</b>		
<b>IgE</b>		
<b>pHmetria</b>		
<b><math>\alpha</math>1-antitripsina</b>		
<b>Cultura de escarro</b>		
<b>Teste alérgico</b>		
<b>Hemograma</b>		
<b>Broncoscopia</b>		
<b>Teste de caminhada</b>		
<b>ECG</b>		
<b>ECO</b>		
<b>Outros</b>		

6. Radiografia de tórax do evento inicial:

(1) Normal (2) Alterada \_\_\_\_\_

7. Espirometrias

Data	CVF	%	VEF1	%	FEF	%	VEF1/ CVF	FEF/ CVF	BD VEF1	SatO2	PFE

**V. Última Consulta no Ambulatório**

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

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura \_\_\_\_\_

Sintomas:

Exame físico:



## Anexo 2 : Protocolo para análise das Tomografias

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Expiração Sim ( ) Não ( )

<b>Alterações</b>	<b>LSD</b>	<b>LID</b>	<b>LM</b>	<b>LSE</b>	<b>LIE</b>	<b>Língua</b>
Diminuição da atenuação pulmonar						
Diminuição do calibre e nº de vasos						
Perfusão em mosaico						
Aprisionamento aéreo (TC expiração)						
Espessamento de paredes brônquicas						
Bronquiectasias						
Nódulos centrolobulares (tree in bud)						
Impactação mucosa em brônquios						
Atelectasia						
Consolidação						
Volume pulmonar						

Data: \_\_\_\_\_ Expiração Sim ( ) Não ( )

<b>Alterações</b>	<b>LSD</b>	<b>LID</b>	<b>LM</b>	<b>LSE</b>	<b>LIE</b>	<b>Língua</b>
Diminuição da atenuação pulmonar						
Diminuição do calibre e nº de vasos						
Perfusão em mosaico						
Aprisionamento aéreo (TC expiração)						
Espessamento de paredes brônquicas						
Bronquiectasias						
Nódulos centrolobulares (tree in bud)						
Impactação mucosa em brônquios						
Atelectasia						
Consolidação						
Volume pulmonar						

Data: \_\_\_\_\_ Expiração Sim ( ) Não ( )

<b>Alterações</b>	<b>LSD</b>	<b>LID</b>	<b>LM</b>	<b>LSE</b>	<b>LIE</b>	<b>Língua</b>
Diminuição da atenuação pulmonar						
Diminuição do calibre e nº de vasos						
Perfusão em mosaico						
Aprisionamento aéreo (TC expiração)						
Espessamento de paredes brônquicas						
Bronquiectasias						
Nódulos centrolobulares (tree in bud)						
Impactação mucosa em brônquios						
Atelectasia						
Consolidação						
Volume pulmonar						

**Anexo 3 : Carta de aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG**