

# Post-infectious bronchiolitis obliterans in children

## Bronquiolite obliterante pós-infecciosa em crianças

Natália da Silva Champs<sup>1</sup>, Laura M. L. B. F. Lasmar<sup>2</sup>, Paulo A. M. Camargos<sup>3</sup>,  
Christophe Marguet<sup>4</sup>, Gilberto Bueno Fischer<sup>5</sup>, Helena Teresinha Mocelin<sup>6</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Revisar os trabalhos publicados sobre os principais aspectos da bronquiolite obliterante pós-infecciosa, relacionados com sua história, etiologia, epidemiologia, fatores de risco, patogenia, alterações histológicas, manifestações clínicas, exames complementares, critérios diagnósticos, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico.

**Fonte dos dados:** Realizou-se uma revisão não sistemática nas bases de dados MEDLINE e LILACS, selecionando-se 66 referências mais relevantes.

**Síntese dos dados:** Na bronquiolite obliterante pós-infecciosa ocorre lesão do epitélio respiratório, e a gravidade clínica está relacionada aos diferentes graus de lesão e ao processo inflamatório. O diagnóstico baseia-se no quadro clínico, na exclusão dos principais diagnósticos diferenciais e no auxílio dos exames complementares. A tomografia computadorizada de alta resolução, principalmente com imagens em inspiração e expiração, possibilita a avaliação das pequenas vias aéreas. As provas de função pulmonar caracterizam-se por padrão obstrutivo fixo com redução acentuada do  $FEF_{25-75\%}$ . O tratamento não está bem estabelecido, e o uso de corticoides 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 e óbito.

**Conclusão:** A bronquiolite obliterante pós-infecciosa é uma doença que cursa com elevada morbidade e deve ser abordada por equipe multidisciplinar com acompanhamento em longo prazo.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(3):187-198: Bronquiolite obliterante, diagnóstico, espirometria, tomografia, criança.*

### Abstract

**Objective:** To review publications about the main features of post-infectious bronchiolitis obliterans and its history, etiology, epidemiology, risk factors, pathogenesis, histological findings, clinical presentation, complementary tests, diagnostic criteria, differential diagnosis, treatment and prognosis.

**Sources:** Non-systematic review of MEDLINE and LILACS databases and selection of 66 most relevant studies.

**Summary of the findings:** In the post-infectious bronchiolitis obliterans there is an insult to respiratory epithelial cells, and its clinical severity is associated with the degree of lesion and inflammation. Diagnosis is made according to clinical signs and symptoms, by exclusion of main differential diagnoses and with the aid of complementary tests. High resolution CT, particularly images obtained during inspiration and expiration, provide information for the evaluation of the small airways. Pulmonary function tests show fixed airway obstructions and marked decrease of  $FEF_{25-75\%}$ . Treatment has not been definitely established, and corticoids have been administered as pulse therapy or by inhalation of high doses of steroids. However, data about its efficacy are scarce in the literature. Long-term prognosis is variable, and there might be either clinical improvement or deterioration into respiratory insufficiency and death.

**Conclusion:** Post-infectious bronchiolitis obliterans is a disease with a high morbidity rate; it should be treated by a multidisciplinary team, and patients should be followed up for a long period of time.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(3):187-198: Bronchiolitis obliterans, diagnosis, spirometry, CT, child.*

1. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente. Especialista, Pneumologia Pediátrica. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
2. Doutora. Professora adjunta, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
3. Doutor. Professor titular, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
4. Professor, Unité de Pneumologie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire, Université de Rouen, Rouen, França.
5. Doutor. Professor titular, Pediatria, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS. Professor, Programa de Pós-Graduação em Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Médico, Serviço de Pneumologia Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), Porto Alegre, RS.
6. Doutora. Médica, Serviço de Pneumologia Pediátrica, HCSA, ISCMPA, Porto Alegre, RS.

Não foram declarados conflitos de interesses associados à publicação deste artigo.

Trabalho apresentado como dissertação de mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente do Curso de pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais em novembro de 2009.

**Como citar este artigo:** Champs NS, Lasmar LM, Camargos PA, Marguet C, Fischer GB, Mocelin HT. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(3):187-198.

Artigo submetido em 15.10.10, aceito em 15.12.10.

doi:10.2223/JPED.2083

## Introdução

A bronquiolite obliterante (BO) é uma síndrome clínica caracterizada por obstrução crônica das pequenas vias aéreas, as quais, por definição, apresentam menos de 2 mm de diâmetro<sup>1,2</sup>. Várias causas de BO já foram descritas, destacando-se as infecções determinadas por vírus, germes atípicos ou bactérias, por aspiração de corpo estranho ou conteúdo gástrico, por inalação de toxinas e/ou colagenoses ou após transplante de pulmão ou de medula óssea. Esta revisão 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>.

## Histórico

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

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

A partir do final dos anos 1980, 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 foi crescendo e multiplicou-se o número de publicações a seu respeito. Destaque-se que, nesse período, especialmente na América Latina, surtos de infecção por adenovírus foram identificados nos pacientes que desenvolveram BOPI<sup>5</sup>.

## Etiologia

A BO é o processo final comum a várias injúrias pulmonares, no entanto, em mais de 1/3 dos casos, a causa é desconhecida<sup>8</sup>.

A maioria dos estudos relaciona a BOPI ao adenovírus, embora outros vírus também possam estar associados: vírus do sarampo, vírus influenza, parainfluenza e vírus sincicial respiratório (VRS). O adenovírus já foi identificado como causa de BOPI em até 72% dos casos<sup>9</sup>, e, em diferentes casuísticas, observa-se que cerca de 30% a 60%<sup>10</sup> dos casos de infecção por adenovírus evoluem para BOPI. Os sorotipos 3<sup>11</sup>, 7<sup>3,12</sup>, 11<sup>13</sup> e 21<sup>14,15</sup> são descritos como os de maior virulência.

A infecção por VRS como possível causa de BOPI tem sido questionada, uma vez que, apesar de ser o agente mais associado à bronquiolite viral aguda (BVA), existem poucos relatos na literatura de BOPI secundária por VRS<sup>5,8</sup>. Contudo, esse vírus tem sido identificado em pacientes que evoluem com BOPI em até 30% dos casos<sup>10</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 (*Staphylococcus aureus*<sup>18</sup> e *Streptococcus pneumoniae*<sup>19</sup>) e germes atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*<sup>20</sup>). A infecção por micoplasma, em algumas séries, corresponde à segunda etiologia mais frequente, chegando a 26% dos casos<sup>19,21</sup>.

## Epidemiologia

Até o momento, não existem dados epidemiológicos da BOPI disponíveis, no entanto, parece existir uma predominância de casos no hemisfério sul (Argentina, Brasil, Chile e Nova Zelândia) e uma menor frequência nos EUA e na Europa<sup>5</sup>. Outros autores sugerem que descendentes asiáticos seriam mais suscetíveis à doença, 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 BVA por adenovírus em populações indígenas<sup>11,15</sup>. Na Argentina, foi observada, nos pacientes com BOPI, uma frequência 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 1990 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 1º ano de vida, e estima-se que cerca de 1% dos pacientes com esse quadro pode desenvolver BOPI<sup>22,23</sup>. Esses dados levantam a suspeita de que sua prevalência é possivelmente maior do que se suspeitava anteriormente e de que, possivelmente, existem muitos casos subdiagnosticados. O aumento do número de relatos na literatura nos últimos anos em diferentes regiões, como Espanha<sup>24</sup>, China<sup>25</sup> e França<sup>26</sup>, corrobora essa hipótese.

Por outro lado, relatos em eventos científicos recentes de vários centros com tradição de atendimento em BOPI indicam que parece haver uma redução de incidência da doença nos últimos anos, provavelmente por redução de microepidemias de infecção grave por adenovírus<sup>27</sup>.

## Fatores de risco

Ainda não está claro o motivo pelo qual algumas crianças evoluem para BOPI após um episódio de BVA. Especula-se que carga viral, resposta imunológica e fatores genéticos e ambientais possam estar relacionados<sup>9</sup>.

Alguns possíveis fatores de risco para a ocorrência de BOPI têm sido sugeridos: BVA por adenovírus [*odds ratio* (OR) = 49,9]<sup>9</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>9</sup> e hipercapnia (OR = 5,6)<sup>3</sup>. Em um estudo isolado, considerou-se que os níveis elevados de IgE estariam associados a pior prognóstico<sup>28</sup>, porém tal dado não foi relatado em nenhum dos estudos com maior número de casos. 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>9</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 em relação às crianças que se tornaram assintomáticas no seguimento (média de 5 e 2 meses, respectivamente)<sup>29</sup>.

O acometimento pulmonar bilateral é o esperado nos casos de BOPI e está associado com maior gravidade. Em um estudo, crianças que apresentam um acometimento pulmonar bilateral tiveram maior chance de apresentar sintomas respiratórios persistentes, episódios recorrentes de pneumonia, desnutrição e baqueteamento digital em relação às crianças com acometimento unilateral<sup>19</sup>.

### 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 à necrose do epitélio bronquiolar e do infiltrado inflamatório peribronquial, intraepitelial e intersticial<sup>30</sup>.

O papel específico de cada célula na patogênese da BOPI não está completamente esclarecido. Um 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 levar as células do epitélio alveolar a produzir citocinas, o que contribui para a intensificação do processo inflamatório e para a perpetuação da lesão pulmonar<sup>30</sup>.

Em pacientes com pneumonia por adenovírus, já foi demonstrada a presença de imunocomplexos contendo o vírus no pulmão<sup>5,8,31</sup>. Além disso, o aumento de IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  esteve associado à maior gravidade da infecção por adenovírus<sup>32</sup>.

No lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes com BOPI, observaram-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>33</sup>. Esses achados foram encontrados anos após a injúria pulmonar, sugerindo que existe manutenção do processo inflamatório<sup>34</sup>.

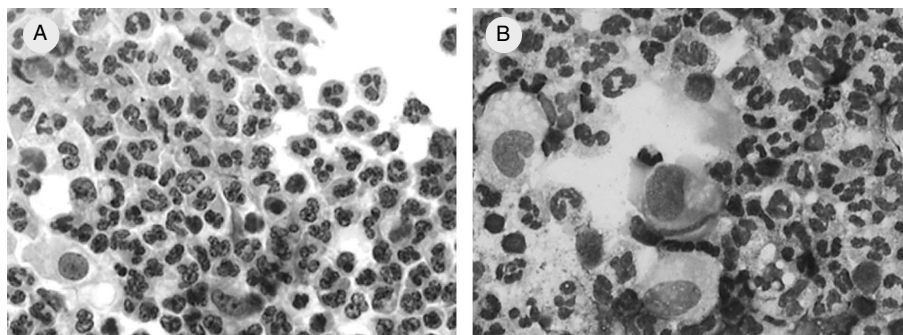
O desenvolvimento de modelos animais da BO pode contribuir para o melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na patogênese dessa afecção e facilitaria o estudo de possíveis esquemas terapêuticos. Um modelo experimental foi desenvolvido através da instilação de ácido nítrico por via intratraqueal em ratos, induzindo alterações histológicas compatíveis com a BO constrictiva e podendo ser adequado para futuros estudos experimentais<sup>35</sup>.

### Alterações anatomopatológicas

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

Há dois tipos histologicamente bem definidos: a bronquiolite constrictiva e a bronquiolite proliferativa. A última é caracterizada por tecido de granulação em forma de massa polipoide no interior da via aérea. Quando o tecido de granulação encontra-se também no interior dos alvéolos, tem-se a bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP)<sup>36</sup>, que atualmente é chamada de pneumonia em organização criptogênica<sup>8</sup>. Esse achado não é encontrado em BOPI.

A forma constrictiva corresponde à maior parte dos casos de BOPI, tendo sido identificada em até 97% dos casos<sup>36</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.



**Figura 1** - Lavado broncoalveolar de criança de 8 meses acompanhada no CHU Charles Nicolle, Rouen, França, com bronquiolite obliterante pós-infecciosa evidenciando alveolite neutrofílica. A) May-Grunwald-Giemsa, 50x; B) Papanicolau, 50x

No estágio mais avançado, ocorre fibrose submucosa, a qual atinge a luz bronquiolar em padrão concêntrico. À medida que progride o processo fibroso, a luz bronquiolar reduz-se progressivamente até a completa obliteração<sup>37</sup>.

Sinais indiretos de obstrução das vias aéreas podem estar presentes, como mucoestase, acúmulo de macrófagos, hiperinsuflação, distorção e dilatação bronquiolar<sup>5,36</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 BO<sup>8,20</sup>.

### **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 4 a 8 semanas após o episódio de infecção aguda, geralmente grave<sup>8-10,36-39</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, um estudo com pacientes coreanos e estadunidenses mostrou que os achados clínicos, radiológicos e funcionais foram semelhantes nos dois países<sup>40</sup>.

Inicialmente, o que chama mais atenção é a persistência de sintomas, como taquipneia 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 corticoides e broncodilatadores, orais e/ou inalatórios, chama a atenção para a possibilidade de outro diagnóstico<sup>19</sup>. A presença de crepitações ao longo do seguimento é uma alteração marcante no exame físico da maioria dos pacientes<sup>18,19,28</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 e episódios de hipoxemia e dessaturação secundários a exercícios físicos e/ou durante o sono<sup>37</sup>. A baixa saturação arterial de oxigênio pode ser um indicador de gravidade, e a hipoxemia já foi descrita em até metade dos pacientes<sup>40</sup>. Nos casos mais graves, pode ocorrer deformidade torácica, baqueteamento digital e sinais e sintomas de hipertensão arterial pulmonar (HAP)<sup>17,18,41</sup>.

Embora a síndrome de Swyer-James ou MacLeod esteja dentro do espectro da BOPI, não há estudos que a diferenciem das formas típicas de BOPI, porém o quadro clínico dessa síndrome parece ser mais brando (Fischer GB, comunicação pessoal).

### **Exames complementares**

#### **Radiografia de tórax**

Idealmente, deve-se solicitar uma radiografia simples de tórax em inspiração e expiração. As alterações são inespecí-

ficas, 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>18,28,38</sup>. As lesões parenquimatosas tendem a ser graves e extensas, principalmente quando o agente etiológico é o adenovírus<sup>15</sup>.

Após o episódio inicial, pode ocorrer a persistência da hiperinsuflação pulmonar e o aprisionamento aéreo generalizado ou predominante em um dos pulmões. A hiperlucência uni ou bilateral parece ser um achado consistente<sup>21,28,40</sup> e já foi descrita em até 50% dos casos<sup>19</sup>. Atelectasias persistentes já foram encontradas em até 30% dos casos<sup>18</sup>. Embora não seja o melhor exame para se avaliar bronquiectasias, em alguns pacientes pode-se identificá-las na radiografia de tórax<sup>28</sup>. Eventualmente podem ser observados cardiomegalia e sinais indiretos de hipertensão pulmonar<sup>37</sup>. 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 parecer normal<sup>19</sup>.

Em um estudo, foram descritos cinco padrões mais frequentemente encontrados na BOPI<sup>21</sup>: 1) hiperlucência unilateral com aumento do volume pulmonar; 2) atelectasia persistente em um ou mais lobos; 3) síndrome de Swyer-James ou 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 neste estudo<sup>21</sup>.

#### **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>5,18,19,21,29</sup>. Não há um achado que seja específico para BOPI, entretanto, quando correlacionada com o quadro clínico, a TCAR do tórax é o exame mais indicado para o diagnóstico de BOPI. Isso porque a TCAR fornece informações sobre lesões brônquicas ou de pequenas vias aéreas<sup>21</sup> por ser mais sensível que a radiografia de tórax e que a cintilografia pulmonar na detecção das anormalidades da via aérea e do parênquima que ocorrem na BOPI.

Os achados da TCAR podem ser divididos em sinais diretos ou indiretos<sup>42</sup>. Os sinais diretos são o espessamento de parede e a obliteração dos bronquíolos, porém, são os achados menos comuns<sup>43</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>29</sup>.

Os sinais mais comumente encontrados em diversos estudos foram perfusão em mosaico, aprisionamento aéreo, rarefação vascular, bronquiectasias e espessamento peribrônquico (Figura 2 e Tabela 1). Os dados da frequência das alterações tomográficas dos pacientes de oito centros podem ser vistos na Tabela 1.

**Tabela 1** - Alterações tomográficas de 250 crianças e adolescentes<sup>27</sup>

Alterações tomográficas	n	%
Perfusão em mosaico	220	88
Aprisionamento aéreo	230	92
Espessamento peribrônquico	195	78
Bronquiectasias	240	96
Atelectasias	165	66
Impactação mucosa em brônquios	145	58

\* Dados reunidos de oito centros.

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>44</sup>. Esse 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>45</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>46</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>.

Poucos estudos avaliam a extensão das lesões por TCAR. Em um estudo, cerca de 64% dos pacientes apresentaram alterações bilaterais, as quais foram associadas à pior evolução clínica<sup>19</sup>. Em outra série, o comprometimento foi bilateral em todos os casos, com aprisionamento aéreo difuso em 55% dos casos e multifocal em 45%. Esses autores não encontraram sinais diretos de lesão bronquiolar nas tomografias avaliadas<sup>29</sup>.

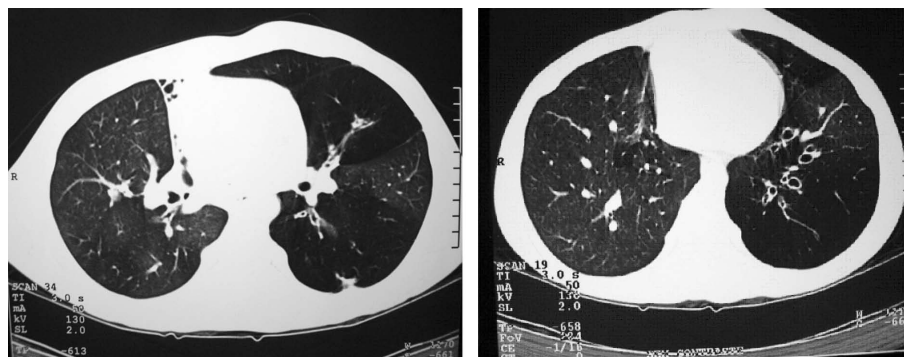
Um outro estudo utilizando a densitovolumetria [técnica de tomografia computadorizada (TC) baseada nas reconstruções tridimensionais do parênquima pulmonar e que permite medir o volume de parênquima pulmonar com densidade normal e também o volume com densidade anormal (não funcionais)] encontrou correlação inversa com testes funcionais [volume de ar exalado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>)% e saturação de oxigênio durante teste de caminhada de 6 minutos]<sup>47</sup>.

O diagnóstico diferencial tomográfico entre asma persistente grave e BO é sempre desafiador. Em um estudo que comparou 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 ( $p = 0,0006$ ). A extensão da perfusão em mosaico foi significativamente maior nos pacientes com BO, sendo encontrado em apenas um paciente asmático e em uma área pequena do pulmão<sup>48</sup>. A prova de função pulmonar tende a diferenciar as duas condições, uma vez que o padrão de obstrução fixa da BOPI apresenta-se de maneira oposta em asmáticos, com obstrução reversível.

As principais limitações da tomografia são a exposição à radiação e as dificuldades de se realizar imagens de qualidade em crianças pequenas, requerendo, em muitos casos, a sedação ou anestesia geral com intubação endotraqueal. Protocolos com utilização de baixas doses de radiação têm sido utilizados sem prejuízo significativo na qualidade das imagens e devem ser sempre considerados quando se realiza TC em crianças<sup>49</sup>. A técnica de decúbito lateral tem sido sugerida como alternativa para a técnica de expiração em crianças pequenas<sup>50</sup>.

### Cintilografia perfusional e inalatória

As alterações também são inespecíficas, entretanto, a cintilografia fornece informações valiosas, principalmente na avaliação da extensão, da distribuição e da gravidade do comprometimento pulmonar. Na maioria dos pacientes, há distribuição heterogênea de tecnécio-<sup>99m</sup> no parênquima pulmonar, como na cintilografia inalatória (ou ventilatória) e



**Figura 2** - Paciente acompanhado no Hospital de Clínicas da UFMG, com história de bronquiolite viral aguda grave aos 5 meses, com necessidade de ventilação mecânica, e que evoluiu com exacerbações pulmonares frequentes e sintomatologia persistente. Aos 17 anos, a tomografia computadorizada de alta resolução mostra áreas de perfusão em mosaico, rarefação vascular e bronquiectasias

perfusional. Zhang et al. encontraram defeitos de perfusão em todos os pacientes com BO estudados<sup>28</sup>. Comparando 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>. Os pacientes com mais defeitos de perfusão na cintilografia também tendem a ter maior morbidade, tendo sido observado que a extensão dos defeitos de perfusão correlaciona-se com o número de exacerbações e com a duração da hospitalização ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,00$ )<sup>51</sup>.

### Broncoscopia

Embora a broncoscopia geralmente não revele alterações significativas, ela pode ser útil para excluir doenças que compõem 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 serem excluídos 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 fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% (FEF<sub>25-75%</sub>). Seu decréscimo acentuado (< 30%) é um indicador sensível de BOPI em crianças com quadro clínico compatível<sup>21</sup>. Na BOPI, geralmente o comprometimento das pequenas vias aéreas é mais grave do que o observado em outras doenças, como asma e displasia broncopulmonar<sup>5</sup>. Os índices espirométricos variam bastante entre os diversos estudos (Tabela 2), e essa diferença pode estar relacionada às diferenças de cada população e à gravidade da doença. As curvas expiratórias mostram concavidade

acentuada (Figura 3), e pode haver redução da capacidade vital forçada (CVF) relacionada ao aprisionamento aéreo<sup>44</sup>.

Na pletismografia, a maior parte dos pacientes apresenta capacidade pulmonar total (CPT) normal<sup>44</sup>, no entanto, ela pode ser aumentada em alguns casos<sup>5,8</sup>, e pode ser observado um aumento do volume residual (VR) e da razão VR/CPT<sup>34</sup>. Em um estudo com crianças brasileiras e chilenas, observou-se uma diminuição importante de VEF<sub>1</sub> e FEF<sub>25-75%</sub>, assim como um aumento de VR e resistência específica das vias aéreas (sRaw). Os parâmetros mais afetados e as médias percentuais dos valores previstos foram VEF<sub>1</sub> = 45,9%; FEF<sub>25-75%</sub> = 21,5%; VR = 281,1%; VR/CPT = 236,2%; e sRaw = 665,3%<sup>52</sup>.

Na técnica de oscilação forçada, os pacientes com BOPI apresentaram um aumento da resistência das vias aéreas mais acentuado do que pacientes que também apresentaram pneumonia por adenovírus, mas não desenvolveram BOPI<sup>41</sup>.

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>53</sup>. Além disso, foi observada diminuição da complacência e aumento da resistência das vias aéreas<sup>53</sup>.

A avaliação de função pulmonar em lactentes não está amplamente disponível em todos os centros. Existem evidências de que as alterações tomográficas em menores de 3 anos podem prever o comprometimento futuro da função pulmonar<sup>54</sup>.

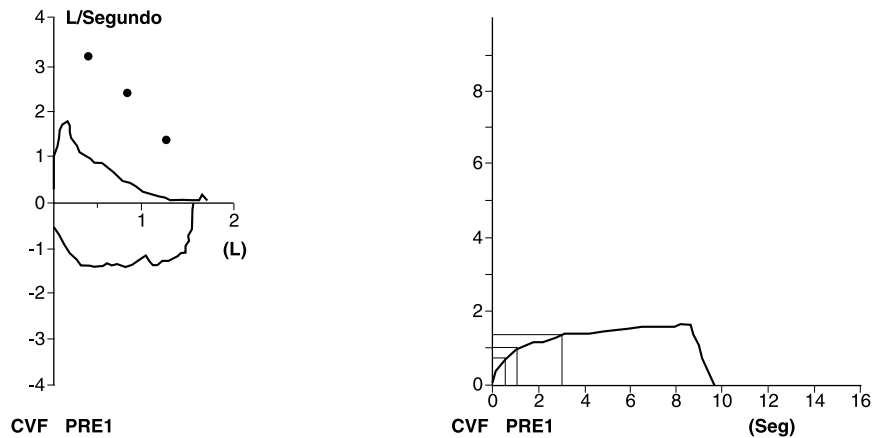
Alguns pacientes apresentam resposta positiva a broncodilatador de forma intermitente, embora continuem com obstrução acentuada<sup>21,40</sup>. Quando ocorre, a hiper-reatividade brônquica difere daquela observada em pacientes asmáticos.

**Tabela 2** - Índices espirométricos encontrados em pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa em diferentes populações

Estudo	n	CVF (%)	VEF <sub>1</sub> (%)	FEF <sub>25-75%</sub> (%)	Resposta + a BD*
Hardy et al. <sup>18</sup> (EUA, 1988)	7	69	41	44	ND
Chang et al. <sup>21</sup> (Austrália, 1998)	9	79	58	ND	0 (0)
Zhang et al. <sup>28</sup> (Brasil, 2000)	8	67	64	47	3 (37,5)
Kim et al. <sup>40</sup> (Coreia e EUA, 2001)	14	62 (Coreia) 51 (EUA)	35 (Coreia) 31 (EUA)	18 (Coreia) 14 (EUA)	3 (21)
Mocelin et al. <sup>57</sup> (Brasil, 2004)	19	75	57	ND	5 (26)
Linares et al. <sup>66</sup> (Chile, 2004)	17	59	74	33	2 (12)
Cazzato et al. <sup>34</sup> (Itália, 2008)	10	74	64	40	3 (30)
Mattiello et al. <sup>56</sup> (Brasil e Chile, 2010)	41 (Brasil) 36 (Chile)	61,7 (Brasil) 72,5 (Chile)	42,5 (Brasil) 49,7 (Chile)	19,9 (Brasil) 23,4 (Chile)	ND

BD = broncodilatador; CVF = capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75%</sub> = fluxo expiratório forçado entre 25 e 75%; ND = não disponível; VEF<sub>1</sub> = volume de ar exalado no primeiro segundo.

\* n (%).



**Figura 3** - Espirometria de um paciente de 10 anos com bronquiolite obliterante pós-infecciosa, acompanhado no Hospital de Clínicas da UFMG, com distúrbio ventilatório obstrutivo moderado: capacidade vital forçada (CVF) = 95%, volume de ar exalado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) = 64%, fluxo expiratório forçado entre 25-75% ( $FEF_{25-75\%}$ ) = 17% e  $VEF_1/CVF = 56,96$  em relação ao valor previsto

A maior parte dos pacientes com BOPI apresenta hiper-reatividade à metacolina, mas não à adenosina 5-monofosfato, enquanto que os pacientes asmáticos habitualmente respondem às duas substâncias<sup>55</sup>.

Crianças com BOPI que foram submetidas ao teste de exercício cardiopulmonar e ao teste da caminhada de 6 minutos apresentaram capacidade de exercício reduzida em ambos. No teste da caminhada de 6 minutos, observou-se redução da distância percorrida, queda da saturação de oxigênio e sensação aumentada de dispneia<sup>56,57</sup>. Esse teste é facilmente aplicável e benéfico como triagem, principalmente em locais onde o teste cardiopulmonar não está disponível<sup>27</sup>.

Há algumas controvérsias entre os autores em relação a achados de função pulmonar em crianças com BOPI. Alguns consideram que crianças com distúrbio ventilatório leve ou moderado não devem receber o diagnóstico de BOPI, e a maioria dos autores considera que a resposta a broncodilatador é de grau variável, mas não atinge a reversibilidade completa, já que a obstrução da via aérea é fixa<sup>10,28,34,41,52</sup>. A maioria dos centros considera indispensável, nos critérios diagnósticos de BOPI, a demonstração de obstrução fixa de vias aéreas com a tendência de exclusão diagnóstica nos casos com função pulmonar normal<sup>27</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>38</sup>. A biópsia pode ser realizada a céu aberto<sup>18,28,40</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

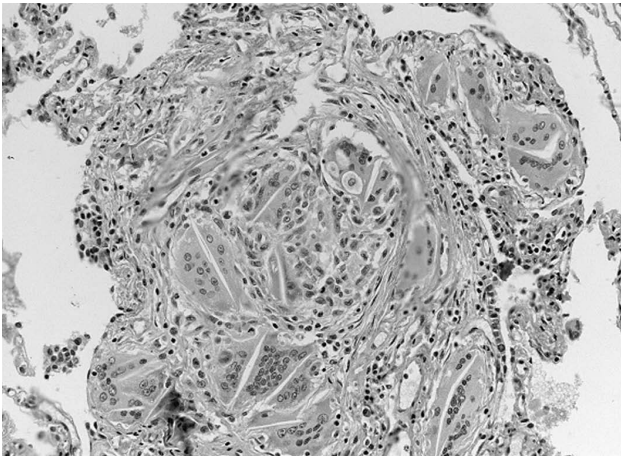
não afetado, levando a resultados falso-negativos. Portanto, a ausência de alterações características no fragmento analisado não exclui o diagnóstico de BOPI<sup>37</sup>. Existe relato de que a biópsia pode ser não diagnóstica em até 30% dos casos<sup>8</sup>.

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>18</sup>. Em estágios mais avançados, o tecido pulmonar pode estar tão destruído que pode dificultar o reconhecimento dos bronquíolos<sup>18</sup>. Pequenas alterações que possam sugerir obstrução das vias aéreas devem ser, portanto, valorizadas<sup>36</sup>.

Atualmente, considerando as limitações descritas acima e os riscos do procedimento, questiona-se a necessidade de se realizar a biópsia pulmonar para se fazer o diagnóstico de BOPI<sup>18,21,28,38</sup>. Com o advento da TCAR, método de escolha para se avaliar as pequenas vias aéreas<sup>22</sup>, a biópsia pulmonar tem ficado reservada para casos selecionados em que os achados da TCAR não estão disponíveis ou são inconclusivos<sup>21</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>22</sup> (Figura 4).

### Avaliação cardiovascular

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 em diferentes séries<sup>17,38,40</sup>. A oximetria noturna pode ser uma avaliação útil em pacientes com BOPI grave que tenham utilizado oxigênio



**Figura 4** - Imagem histológica de uma biópsia pulmonar de um paciente de 14 anos, acompanhado no Hospital das Clínicas da UFMG, com história de pneumonia grave aos 2 meses de vida que evoluiu com sintomas respiratórios persistentes e piora progressiva apesar do tratamento com corticoide e  $\beta$ 2-agonista. Biópsia pulmonar revela obliteração bronquiolar por células inflamatórias e tecido fibroso

contínuo, a fim de avaliar a hipoxemia noturna e prevenir o *cor pulmonale*. Nas crianças 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<sup>37</sup>. Na Figura 5, observa-se o caso de uma criança de 2 anos e meio de idade com um quadro de HAP grave secundária à BOPI.

### Crítérios diagnósticos

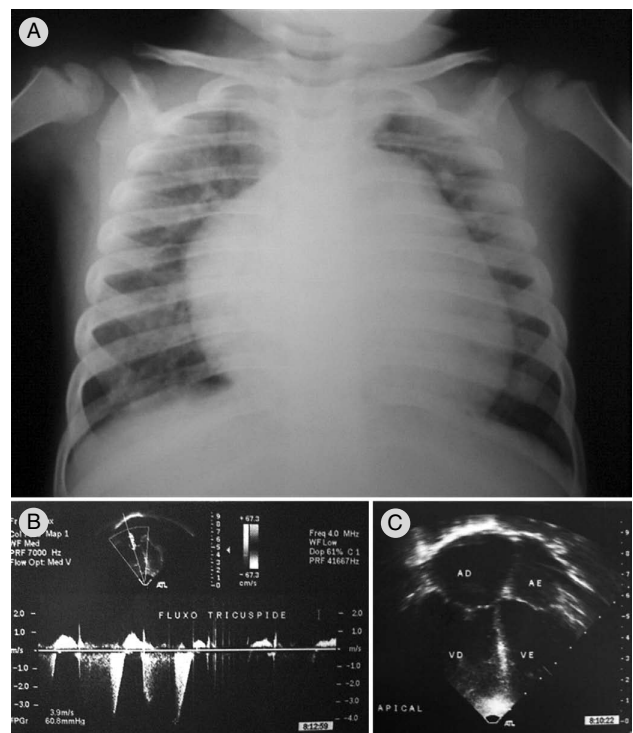
A história clínica e as alterações nos exames complementares descritas acima sugerem o diagnóstico de BOPI, no entanto, até o momento não existe um exame específico para o diagnóstico. Assim, alguns critérios têm sido sugeridos para facilitar a realização de um diagnóstico mais acurado. A maioria dos autores considera, para o diagnóstico, a história clínica e as alterações funcionais e radiológicas sugestivas e a exclusão de outras doenças pulmonares. Os critérios utilizados no diagnóstico de BOPI podem ser os seguintes<sup>27</sup>:

- história de bronquiolite/pneumonia viral aguda grave em uma criança previamente saudável antes dos 3 anos de vida;
- evidência de obstrução persistente de via aérea após o evento agudo, identificada por exame físico e/ou função pulmonar. Essa obstrução é não responsiva a, no mínimo, 2 semanas de corticoide sistêmico associado a broncodilatador;
- achados radiológicos de doença pulmonar obstrutiva tais como hiperinsuflação, atelectasias, espessamento brônquico e bronquiectasias;
- padrão de perfusão em mosaico e aprisionamento aéreo na tomografia computadorizada de tórax;

- exclusão de outras doenças pulmonares crônicas que evoluem com sintomas respiratórios persistentes, incluindo tuberculose, fibrose cística, displasia broncopulmonar, imunodeficiências, asma grave e deficiência de  $\alpha$ -1 antitripsina.

Um estudo com 125 crianças argentinas menores de 2 anos de idade aplicou um escore para a predição de BOPI, incluindo as seguintes variáveis: história clínica típica (4 pontos), infecção por adenovírus (3 pontos) e TCAR com padrão de perfusão em mosaico (4 pontos). Um escore  $\geq 7$  pode prever o diagnóstico de BOPI com especificidade de 100% e sensibilidade de 67%. Deve-se considerar que nesse estudo foram incluídos apenas pacientes com formas graves da doença<sup>39</sup>.

Embora seja importante a busca por critérios mais acurados para o diagnóstico de BOPI, o não preenchimento desses critérios não deve atrasar a adoção de medidas de suporte para os pacientes, pois terão papel importante para melhorar seu prognóstico e sua qualidade de vida. Muitos pacientes ainda são encaminhados tardiamente para os centros especializados. Estudo realizado na unidade de pneumologia pediátrica do Hospital das Clínicas



**Figura 5** - Criança com história de bronquiolite viral aguda com 1 mês de vida, seguida de episódios repetidos de pneumonia com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva. Com 2 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



da UFMG, com acompanhamento de 23 crianças por um tempo médio de 6 anos (máximo de 19 anos), demonstrou que, embora a idade do insulto pulmonar tenha sido antes dos 12 meses em 69% dos casos, e os pacientes tenham mantido sintomas persistentes após esse insulto, a média de idade ao diagnóstico foi de 5,7 anos ( $p < 0,001$ ). A maioria dos pacientes foi encaminhada ao ambulatório de pneumologia pediátrica da UFMG com diagnóstico de asma ou pneumonia de repetição<sup>58</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Para se firmar o diagnóstico de BOPI, outras doenças pulmonares devem ser excluídas, 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, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), aspiração de corpo estranho e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). 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 Swyer-James ou MacLeod, 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>24</sup>.

Deve-se salientar, no entanto, que o processo de seqüela de infecção viral pode ocorrer em qualquer indivíduo, 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 uma 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>44</sup>.

Uma maneira prática de diferenciar o diagnóstico de BOPI em pacientes com BVA é que, nesta o quadro predominante na fase aguda é de acometimento de vias aéreas, enquanto na BOPI há pneumonia grave associada (Fischer GB, comunicação pessoal).

### 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

não encontramos, na literatura, ensaios clínicos 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 (meses ou anos) após a infecção aguda. Em uma série de 117 crianças com BOPI secundária ao adenovírus, 87% delas necessitaram de oxigênio após a 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 [fração inspirada de oxigênio (FIO<sub>2</sub>) de 25 a 40%]<sup>44</sup>.

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

O suporte nutricional adequado é importante para compensar o aumento da perda calórica pelo trabalho respiratório aumentado. Em um estudo que avaliou o estado nutricional, encontrou-se algum grau de desnutrição em torno de 20% dos pacientes<sup>57</sup>. Outro estudo, que, além do estado nutricional, avaliou a composição corporal, encontrou baixa reserva de massa muscular em 51% dos pacientes (33% em pacientes classificados como eutróficos)<sup>59</sup>.

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<sup>37</sup>.

### Corticoides

Embora frequentemente utilizados na prática clínica, o uso de corticoides na BOPI é controverso, pois ainda não existem ensaios clínicos que comprovem sua eficácia<sup>28</sup>.

Alguns autores recomendam essa opção terapêutica nas fases iniciais da doença, antes que o processo de fibrose esteja estabelecido<sup>8,18</sup>. Em um estudo, corticoide sistêmico foi administrado por pelo menos 1 mês em 17 pacientes com BO, sendo observada melhora clínica em 64,7% dos casos, com redução dos sintomas ou aumento da saturação de oxigênio<sup>40</sup>. No entanto, esse benefício não foi encontrado em outros estudos<sup>17,18</sup>.

Existem relatos de efeitos benéficos da pulsoterapia com metilprednisolona (25 a 30 mg/kg/dia por 3 dias) em BVA por adenovírus<sup>60</sup> e em crianças com BOPI<sup>37</sup>. No último caso, houve normalização da saturação de oxigênio após 6 meses de administração mensal de metilprednisolona<sup>40</sup>. No entanto, os trabalhos ainda são escassos e não encontramos

nenhum ensaio clínico que avalie a eficácia da pulsoterapia em crianças com BOPI.

### **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>40,44</sup>. Estima-se que cerca de 25% dos pacientes possam beneficiar-se desse tratamento<sup>40</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 *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *S. pneumoniae*<sup>61</sup>, mas a escolha do antibiótico deve basear-se na cultura e antibiograma de escarro, aspirado traqueal e LBA. A maior indicação está nos pacientes com bronquiectasias não localizadas, que não têm indicação cirúrgica, nos quais o controle das exacerbações infecciosas pode ser crítico na prevenção de progressão do dano pulmonar. Cursos de antibioticoterapia por demanda nas exacerbações é preferível ao uso contínuo pelo risco de emergência de formas bacterianas resistentes. No grupo de Porto Alegre (RS), observou-se tendência de colonização e infecção por pseudomonas em pacientes em que se usou a estratégia de uso contínuo de antibióticos. No mesmo grupo, observou-se a necessidade de uso de antibioticoterapia inalatória nos infectados por pseudomonas (Fischer GB, comunicação pessoal).

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 3 a 4 meses de uso desse macrolídeo em dias alternados<sup>62,63</sup>. Baseado nesses resultados, a azitromicina tem sido recomendada por alguns autores para pacientes com BOPI<sup>8</sup>, embora não existam estudos que avaliem sua eficácia nesse grupo até o momento.

### **Outros medicamentos**

Como a maior parte das evidências indica que a BOPI é mediada por mecanismos imunológicos, as intervenções terapêuticas têm sido orientadas a reduzir a resposta inflamatória<sup>5</sup>. Além dos corticoides, 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 utilizada como uma opção terapêutica em alguns casos<sup>8,40</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>64</sup>, mas ainda não existem estudos em pacientes com 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, sem controle com tratamento clínico, pode ser necessária a ressecção cirúrgica da área afetada.

As formas mais graves, com dependência contínua de oxigênio, limitação física importante e função pulmonar com redução grave de fluxos expiratórios, constituem indicação para o transplante pulmonar. Existe relato de evolução clínica satisfatória e melhora da função pulmonar em três pacientes que foram submetidos a transplante pulmonar<sup>40</sup>.

### **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, essa melhora clínica pode estar relacionada ao crescimento das vias aéreas, sem necessariamente significar resolução do processo inflamatório<sup>22</sup>. Além disso, essa melhora é parcial para a maior parte dos pacientes e eles continuam apresentando sintomas leves, especialmente aos exercícios físicos, e alterações ao exame clínico. Em uma série de 31 crianças acompanhadas por um tempo médio de 3,5 anos, 9,7% dos pacientes evoluíram para óbito e 67,7% mantiveram sintomas ou sinais ao exame físico<sup>28</sup>. A morbidade da BOPI é elevada. Episódios recorrentes de sibilância foram encontrados em 42% dos pacientes em outro estudo, além de bronquiectasias em 32% e deformidade torácica em 21%<sup>21</sup>.

Alguns pacientes evoluem para insuficiência respiratória crônica e óbito. Diferentes estudos relatam taxas de mortalidade que variam de 3,2<sup>40</sup> a 16,7%<sup>18</sup>, o que possivelmente está relacionado à diferença de gravidade dos pacientes incluídos em cada estudo.

A evolução da função pulmonar é ainda incerta. O prognóstico geral da função pulmonar foi ruim na maioria dos estudos publicados<sup>5,9,28,41</sup>. A maioria dos relatos revela que a espirometria dos pacientes seguidos em 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>. Existem relatos de manutenção do padrão obstrutivo de forma inalterada ao longo do tempo<sup>28</sup>, mas também de queda lenta e progressiva dos valores espirométricos<sup>34</sup>. Em um estudo com 11 crianças com BOPI, foi observada uma queda de 1,02% ao ano do valor de VEF<sub>1</sub>/CVF, de 1,01% ao ano do VEF<sub>1</sub> e de 1,04% ao ano do FEF<sub>25-75%</sub><sup>34</sup>.

Alguns autores defendem a ideia de que ocorre uma manutenção do processo inflamatório após a lesão aguda nas vias aéreas, o que justificaria a persistência dos sintomas<sup>28</sup>, a recorrência das anormalidades radiológicas<sup>29</sup> e a alteração persistente da função pulmonar<sup>34</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 prospectivos que permitam a definição do prognóstico em 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. Em um estudo realizado em Porto Alegre, observou-se semelhança no questionário de qualidade de vida (*pediatric quality of life inventory*, PedsQL) entre pacientes com BOPI e controles, provavelmente porque o grupo com BOPI tem um acompanhamento multidisciplinar contínuo. Pacientes excluídos do estudo por falta de acompanhamento regular tiveram comprometimento severo de suas atividades e pior evolução<sup>27</sup>.

### 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 das 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. Uma iniciativa em curso chamada BOLAT (Bronquiolite Obliterante na América Latina) está buscando preencher a lacuna de comparar dados de diferentes centros latino-americanos e propondo realizar estudos cooperativos de intervenção.

### Agradecimentos

À Dra. Zilda Meira, do Hospital das Clínicas da UFMG, ao Professor Roussel, do CHU Charles Nicolle, Rouen, França, e ao serviço de anatomia patológica da Faculdade de Medicina da UFMG, que cederam algumas das imagens apresentadas.

### Referências

- Schlesinger C, Meyer CA, Veerarahavan S, Koss MN. Constrictive (obliterative) bronchiolitis: diagnosis, etiology, and a critical review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. 1998;2:321-34.
- Shaw RJ, Djukanovic R, Tashkin DP, Millar AB, du Bois RM, Orr PA. The role of small airways in lung disease. *Respir Med*. 2002;96:67-80.
- 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;44:450-6.
- Gosink BB, Friedman PJ, Liebow AA. Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1973;117:816-32.
- Colom AJ, Teper AM. Postinfectious bronchiolitis obliterans. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107:160-7.
- Swyer PR, James GC. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax*. 1953;8:133-6.
- MacLeod WM. Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax*. 1954;9:147-53.
- Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:272-8.
- 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.
- Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, Azevedo I, Vaz LG. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Rev Port Pneumol*. 2007;13:495-509.
- Wenman WM, Pagtakhan RD, Reed MH, Chernick V, Albritton W. Adenovirus bronchiolitis in Manitoba: epidemiologic, clinical, and radiologic features. *Chest*. 1982;81:605-9.
- 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.
- Kajon AE, Mistchenko AS, Videla C, Hortal M, Wadell G, Avendaño LF. Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol*. 1996;48:151-6.
- Becroft DM. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol*. 1971;24:72-82.
- Lang WR, Howden CW, Laws J, Burton JF. Bronchopneumonia with serious sequelae in children with evidence of adenovirus type 21 infection. *Br Med J*. 1969;1:73-9.
- Hirschheimer M, Silva PS, Giudici R, Carrilho M, Mauad T, Ishida M. Simultaneous viral infection and childhood bronchiolitis obliterans. *Braz J Infect Dis*. 2002;6:146-8.
- 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.
- Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest*. 1988;93:460-6.
- Chan PW, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology*. 2000;5:369-75.
- Leong MA, Nachajon R, Ruchelli E, Allen JL. Bronchitis obliterans due to *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23:375-81.
- Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*. 1998;28:23-9.
- Zhang L, Silva FA. Bronquiolite obliterante em crianças. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76:185-92.
- Milner AD, Murray M. Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. *Thorax*. 1989;44:1-5.
- Tortajada M, Gracia M, García E, Hernández R. Diagnostic considerations in unilateral hyperlucency of the lung (Swyer-James-MacLeod Syndrome). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32:265-70.
- Wang W, Shen KL, Zeng JJ. Clinical studies of children with bronchiolitis obliterans. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2008;46:732-8.
- 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;8:482-4.
- Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11:233-9.
- Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:341-50.

29. 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.
30. Mauad T, van Schadewijk A, Schrupf J, Hack CE, Fernezlian S, Garippo AL, et al. Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:233-9.
31. 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.
32. 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.
33. Koh YY, Jung DE, Koh JY, Kim JY, Yoo Y, Kim CK. Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans. *Chest.* 2007;131:1454-60.
34. 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.
35. Costa CL, Spilborghs GM, Martins MA, Saldiva PH, Mauad T. Nitric acid-induced bronchiolitis in rats mimics childhood bronchiolitis obliterans. *Respiration* 2005;72:642-9.
36. Mauad T, Dolhnikoff M; São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:466-74.
37. Camargos P, Champs N, Lasmar L, Fonseca MT, Fischer G. Bronchiolite obliterante post-infectieuse. In: de Blic J, editor. *Pneumologie Pédiatrique.* Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2009. p. 72-76.
38. 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.
39. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44:1065-9.
40. 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.
41. Castro-Rodriguez JA, Daszencies 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.
42. Teel GS, Engeler CE, Tashjian JH, duCret RP. Imaging of small airways disease. *Radiographics.* 1996;16:27-41.
43. Yang CF, Wu MT, Chiang AA, Lai RS, Chen C, Tiao WM, et al. 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;168:1045-50.
44. Teper A, Fischer GB, Jones MH. Sequelas respiratórias de doenças virais: do diagnóstico ao tratamento. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78 Suppl 2:S187-94.
45. 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;170:1349-53.
46. Hansell DM, Rubens MB, Padley ST, Wells AU. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airway disease and functional correlation. *Radiology.* 1997;203:721-6.
47. Mocelin H, Fischer GB, Irion K. Densitovolumetry- correlation with pulmonary function test in children with bronchiolitis obliterans. *Eur Resp J.* 2004;24:A258.
48. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, Wenzel SE, Newell JD. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol.* 2002;57:1078-85.
49. Brody AS. Computed Tomography of Pediatric Small Airways Disease. In: Boiselle PM, Lynch DA, editors. *CT of the Airways.* Totowa: Humana Press; 2008. p. 381-404.
50. Choi SJ, Choi BK, Kim HJ, Lee SH, Choi SH, Park SJ, et al. Lateral decubitus HRCT: a simple technique to replace expiratory CT in children with air trapping. *Pediatr Radiol.* 2002;32:179-82.
51. Yüksel H, Yılmaz O, Urk V, Yüksel D, Göktaş C, Savaş R, et al. Clinical significance of lung perfusion defects in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Tuberk Toraks.* 2009;57:376-82.
52. Mattiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol.* 2010;36:453-9.
53. 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.
54. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fischer GB, Mocelin H, Bello R, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function? *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:315-9.
55. Yoo Y, Yu J, Kim DK, Choi SH, Kim CK, Koh YY. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J.* 2006;27:36-41.
56. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, et al. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84:337-43.
57. Mocelin HT, Fischer GB, Iriar KL, Cunha LS. A clinical follow-up on Bronchiolitis Obliterans in children. *Rev Chil Pediatr.* 2004;75: S12-17.
58. Champs NS. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos, tomográficos e funcionais; estudo comparativo entre crianças e adolescentes brasileiros e franceses. [Dissertação]. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Saúde da criança e do adolescente: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
59. Bosa VL, Mello ED, Mocelin HT, Benedetti FJ, Fischer GB. Assessment of nutritional status in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84:323-30.
60. Takahashi I, Takahashi T, Tsuchida S, Mikami T, Saito H, Hatazawa C, et al. Pulse methylprednisolone therapy in type 3 adenovirus pneumonia with hypercytokinemia. *Tohoku J Exp Med.* 2006;209:69-73.
61. Santos RV, Rosário NA, Ried CA. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças. *J Bras Pneumol.* 2004;30:20-5.
62. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:121-5.
63. 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.
64. Fullmer JJ, Fan LL, Dishop MK, Rodgers C, Krance R. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade. *Pediatrics.* 2005;116:767-70.
65. Furlan SP. Qualidade de vida em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa [Dissertação]. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - Pediatria: UFRGS; 2007.
66. Linares M, Meyer R, Soto G. Assessment of bronchodilator response in post- adenovirus infection patients. *Rev Chil Pediatr.* 2004;75:S37-44.

## Correspondência:

Laura Maria Belizário Lasmar  
 Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG  
 Av. Alfredo Balena, 190, Sala 4061  
 CEP 30130-100 – Belo Horizonte, MG  
 Tel.: (31) 3292.0309  
 Fax: (31) 3409.5664, (31) 3248.9664  
 E-mail: laurabl@medicina.ufmg.br