



## Avaliação clínica, funcional e da citologia de escarro em bronquiolite obliterante pós-infecciosa: é possível a coexistência com asma?

Sarah Angélica Maia<sup>1,a</sup>, Denise Eli<sup>2,b</sup>, Roberta Cunha<sup>2,c</sup>, Elessandra Bitencourt<sup>2,d</sup>, Carlos Antônio Riedi<sup>1,e</sup>, Herberto José Chong Neto<sup>1,f</sup>, Débora Carla Chong e Silva<sup>1,g</sup>, Nelson Augusto Rosário Filho<sup>1,h</sup>

### AO EDITOR,

A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) é uma doença pulmonar obstrutiva crônica, associada a alterações inflamatórias das vias aéreas inferiores que se iniciam após um quadro de bronquiolite infecciosa, causada por vírus, germes atípicos, especialmente o *Mycoplasma pneumoniae*, e outras bactérias.<sup>(1,2)</sup> Embora a BOPI possua um espectro amplo de manifestações clínicas, sua principal característica é apresentar sinais e sintomas de obstrução de vias aéreas inferiores graves e persistentes.<sup>(2)</sup>

O objetivo do presente estudo foi avaliar a apresentação clínica, função pulmonar, achados tomográficos e celularidade do escarro em pacientes com BOPI, assim como correlacionar o padrão de escarro com resultados de espirometria e de exames de imagem, expressão clínica e presença de atopia nesses pacientes.

Estudo analítico transversal com pacientes com diagnóstico de BOPI em acompanhamento no Serviço de Pneumologia Pediátrica do Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba (PR). Os participantes incluídos no estudo tinham idade abaixo de 21 anos; diagnóstico de BOPI por história de bronquiolite viral grave antes do início dos sintomas respiratórios; investigação que excluísse outras doenças pulmonares, como fibrose cística, imunodeficiências primárias ou secundárias e outras doenças crônicas pulmonares; e exame de imagem com achados radiológicos compatíveis com o comprometimento de pequenas vias aéreas e/ou espirometria caracterizando distúrbio obstrutivo.

Após a seleção, os participantes foram submetidos à avaliação clínica inicial, seguida de espirometria completa, de acordo com as exigências de aceitabilidade e reprodutibilidade em diretrizes internacionais,<sup>(3)</sup> e avaliação após o uso de broncodilatador (salbutamol, 400 µg). A classificação da gravidade dos distúrbios ventilatórios obstrutivos em leve e moderado seguiram a orientação da *American Thoracic Society*,<sup>(4)</sup> e a prova broncodilatadora foi considerada positiva quando a diferença do VEF<sub>1</sub> foi maior que 12% do predito, conforme preconizado pela *Global Initiative for Asthma*.<sup>(5)</sup> A indução do escarro foi realizada com assistência de um

fisioterapeuta por meio da inalação de solução salina hipertônica, usando-se um torpedão de oxigênio com fluxo de 2 l/min. O processo teve duração mínima de 20 min por paciente, utilizando-se sequencialmente solução salina hipertônica a 3%, 5% e 7%, quando necessário. Após o período mínimo, os pacientes foram estimulados a tossir e expectorar a secreção em um frasco estéril. A técnica de indução do escarro, bem como o processamento da amostra, seguiu a técnica laboratorial descrita por Pizzichini et al.<sup>(6)</sup> Somente amostras com viabilidade celular maior que 50% foram consideradas na análise.<sup>(7)</sup> Os padrões encontrados foram divididos em padrão eosinofílico (eosinófilos > 2,5% e neutrófilos ≤ 54%), neutrofilico (eosinófilos ≤ 2,5%, neutrófilos > 54%) ou misto (eosinofílico/neutrofilico, com eosinófilos > 2,5% e neutrófilos > 54%).<sup>(8)</sup> O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo no. 2.062.062), e todos os responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A amostra foi inicialmente composta por 23 pacientes com diagnóstico clínico e radiológico de BOPI que preencheram os critérios de inclusão. Desses, 1 paciente se recusou a participar, e 9 não conseguiram ser contatados. Portanto, 13 pacientes foram envolvidos (8 do sexo masculino), com mediana de idade de 12,1 anos (variação: 7-20 anos). Todos os 13 pacientes (100%) foram internados no primeiro ano de vida por quadro compatível com bronquiolite viral aguda. Além disso, 8 (61,5%) apresentaram teste cutâneo (por punção) alérgico positivo para pelo menos um aeroalérgeno, 7 (53,8%) apresentavam rinite e/ou dermatite atópica, e 9 (69,2%) estavam em uso de corticosteroides inalatórios.

Todos os participantes do estudo haviam sido submetidos ao menos a uma TC de tórax. O achado tomográfico mais prevalente foi o padrão em mosaico, em 11 (84%); seguido por espessamento brônquico, em 10 (76%); bronquiectasias, em 4 (30%); e atelectasias, em 4 (30%).

Dos 12 participantes que realizaram espirometria completa, 11 (91,6%) apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo, sendo 7 (63,6%) classificados como distúrbio leve (60% < VEF<sub>1</sub> < 90%) e 4 (36,4%) classificados como moderado (40% < VEF<sub>1</sub> < 60%). Houve prova broncodilatadora positiva em 4 pacientes (33,3%).

1. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

2. Complexo do Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-2908-4653>; b. <http://orcid.org/0000-0003-3470-2599>; c. <http://orcid.org/0000-0001-7406-5286>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-7501-0647>; e. <http://orcid.org/0000-0002-6044-3327>; f. <http://orcid.org/0000-0002-7960-3925>;

g. <http://orcid.org/0000-0002-7385-4598>; h. <http://orcid.org/0000-0002-8550-8051>

**Tabela 1.** Variáveis clínicas, funcionais e tomográficas em relação aos padrões de celularidade do escarro (N = 10).

Variáveis	Padrões de celularidade		
	Neutrófilico (n = 4)	Eosinofílico/neutrófilico (n = 4)	Eosinofílico (n = 2)
Teste cutâneo alérgico positivo	3	3	2
Sintomas diários	2	1	1
Sintomas aos exercícios	1	2	2
Bronquiectasias	0	2	0
Padrão em vidro fosco	1	2	0
Prova broncodilatadora positiva	1	2	1

Quanto à avaliação da citologia de escarro, as amostras de 3 pacientes foram inadequadas para a análise da citologia por não apresentarem viabilidade celular adequada. Das 10 amostras consideradas viáveis, 4 (40%) apresentaram padrão neutrófilico; 4 (40%), padrão neutrófilico/eosinofílico (misto); e 2 (20%), padrão eosinofílico. Uma das amostras foi considerada como de padrão neutrófilico, apesar de a porcentagem de neutrófilos ter sido inferior a 54%, devido a alta viabilidade celular e ausência de eosinófilos.

Os padrões da citologia de escarro foram comparados aos achados tomográficos, presença de sensibilização alérgica, presença de sintomas diários e aos exercícios, especialmente tosse seca e dispneia, e prova broncodilatadora positiva (Tabela 1).

A BOPI é uma doença pulmonar crônica rara, resultante de lesão pulmonar grave após bronquiolite infecciosa aguda, que ocasiona graus variáveis de inflamação com estreitamento ou obliteração total das pequenas vias aéreas em indivíduos suscetíveis.<sup>(9)</sup>

Supostamente, os achados de citologia de escarro deveriam ser semelhantes aos encontrados no lavado broncoalveolar em estudos anteriores,<sup>(10)</sup> com aumento acentuado no número de neutrófilos. Entretanto, apenas 4 pacientes apresentaram padrão exclusivamente neutrófilico, e, em 2, o padrão foi de predominância de eosinófilos, contrariando a suposição inicial. Tal discordância ocorreu com pacientes atópicos com teste cutâneo alérgico positivo e diagnóstico de rinite concomitante, sugerindo uma provável coexistência de asma alérgica com BOPI já

diagnosticada, sobreposição sugerida em um estudo anterior.<sup>(11)</sup>

A prova broncodilatadora foi positiva em todos os padrões citológicos, inclusive no exclusivamente neutrófilico, corroborando estudos que acompanharam coortes de pacientes com BOPI por longo prazo.<sup>(12,13)</sup> Tais estudos mostraram um comprometimento grave e permanente da função pulmonar, mesmo com o aprisionamento aéreo diminuindo lentamente com o crescimento da criança.<sup>(1,12,13)</sup>

Não houve correlações significativas entre a celularidade de escarro e as variáveis clínicas, tomográficas e funcionais pesquisadas. A falta de correlação estatística entre as variáveis, no presente estudo, se deu provavelmente pelo pequeno número de participantes, pois a raridade da doença dificulta a análise.

Diante da ausência do predomínio de um padrão citológico específico, sugere-se uma potencial sobreposição do quadro de BOPI e asma, fato que pode sinalizar a necessidade de abordagens diagnósticas e terapêuticas diferenciadas e que visem o controle de ambos os distúrbios. O avanço no entendimento da BOPI favorecerá uma abordagem individualizada dos casos. Estudos similares multicêntricos podem contribuir para esses esclarecimentos, oportunizando avaliar amostras maiores dessa doença tão rara.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a revisão gramatical do texto e a adequação às normas da revista à acadêmica de medicina Thaís Vieira Sonnberg em especial.

## REFERÊNCIAS

- Mattiello R, Vidal PC, Sarria EE, Pitrez PM, Stein RT, Mocelin HT, et al. Evaluating bronchodilator response in pediatric patients with post-infectious bronchiolitis obliterans: use of different criteria for identifying airway reversibility. *J Bras Pneumol.* 2016;42(3):174-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000065>
- Castro-Rodriguez JA, Giubergia V, Fischer GB, Castaños C, Sarria EE, Gonzalez R, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: the South American contribution. *Acta Paediatr.* 2014;103(9):913-21. <https://doi.org/10.1111/apa.12689>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(5):1202-18. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.5.1202>
- Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma [cited 2019 Feb 01]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):308-17. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756799>
- Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB, et al. Induced sputum cellularity: Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3 Pt 1):1172-4. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9908057>
- Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol.*

- 2005;39(4):318-24. <https://doi.org/10.1002/ppul.20159>
9. Mauad T, Dolhnikoff M; São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33(6):466-74. <https://doi.org/10.1002/ppul.10097>
  10. 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. <https://doi.org/10.1378/chest.06-0188>
  11. Bandeira T, Negreiro F, Ferreira R, Salgueiro M, Lobo L, Aguiar P, et al. Clinical, radiological, and physiological differences between obliterative bronchiolitis and problematic severe asthma in adolescents and young adults: the early origins of the overlap syndrome? *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(6):573-80. <https://doi.org/10.1002/ppul.21405>
  12. Colom AJ, Maffey A, Garcia Bournissen F, Teper A. Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up. *Thorax.* 2015;70(2):169-74. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205328>
  13. Rosewich M, Eckrich J, Zielen S. Long-term lung function in postinfectious bronchiolitis obliterans. *Thorax.* 2015;70(8):792. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206998>