

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**EVOLUÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA**

TESE DE DOUTORADO

RAQUELI BISCAYNO VIECILI

**PORTO ALEGRE
2015**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**Evolução da Função Pulmonar em Crianças e Adolescentes com
Bronquiolite Obliterante Pós-Infecçiosa**

Raqueli Biscayno Vecili

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer

A apresentação desta Tese é exigência para obtenção do título de Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, dezembro de 2015.

RS – Brasil

CIP - Catalogação na Publicação

Viecili, Raqueli Biscayno
Evolução da Função Pulmonar em Crianças e
Adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós-
Infecciosa / Raqueli Biscayno Viecili. -- 2016.
64 f.

Orientador: Gilberto Bueno Fischer.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-
RS, 2016.

1. Bronquiolite Obliterante Pós Infecciosa. 2.
teste de função pulmonar. I. Fischer, Gilberto Bueno
, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus e a todos os Mentores Espirituais que estão sempre guiando meus caminhos.

Ao Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer, Dra. Helena Teresinha Mocelin, Dr Edgar Sarria, Dr Diego Brandenburg por terem acreditado em minha competência, pela sua generosa acolhida e seu apoio sem hesitação ao meu anseio de tornar-me doutora.

A toda minha Família Materna e Paterna, àqueles que não estão mais entre nós, mas que de uma forma ou de outra, sempre estiveram e estarão presentes em minha vida.

E a Todos que passaram em minha vida e contribuíram de alguma forma,

MUITO OBRIGADA!

DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS

ADV: Adenovírus

ATS: American Thoracic Society

BO: Bronquiolite Obliterante

BOPI: Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa

BVA: Bronquiolite Viral Aguda

CI: Capacidade inspiratória

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CPT: Capacidade Pulmonar Total

CRF: Capacidade Residual Funcional

CVF %: Percentual Previsto da Capacidade Vital Forçada

CVF: Capacidade Vital Forçada

CVFI: Capacidade Vital Forçada Inspiratória

CVI: Capacidade Vital Inspiratória

CVL: Capacidade Vital Lenta

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DV: Distúrbio Ventilatório

DVO: Distúrbio Ventilatório Obstrutivo

FC: Fibrose Cística

FP: Função Pulmonar

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HMIPV: Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

IC: Intervalo de Confiança

LBA: Lavado Bronco-alveolar

m: Metro

p: Nível de significância

PEF: Pico de Fluxo Expiratório

TC: tomografia Computadorizada

TCAR: Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

TCP: Teste Cardiopulmonar

PPF: Prova de Função Pulmonar

VC: Volume corrente

VEF₁: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

VEF₁%: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo em percentual

VEF₁/CVF: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo dividido pela CVF (índice de Tiffeneau)

VEF₂₅₋₇₅: Volume Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF

VR: Volume Residual

VRE: Volume de Reserva Expiratória

VRI: Volume de Reserva Inspiratória

FIGURAS

1. Figura 1. Criança com quadro de bronquiolite viral aguda grave e hiperinsuflação marcada com 1 mês de vida. (Fonte: Imagem do banco de dados do Serviço de Pneumologia do HCSA, cedida pelo Prof Dr Gilberto B Fischer)) 18

2. Figura 2. Criança com quadro de bronquiolite obliterante pós-infecciosa, apresentando espessamento brônquico, hiperinsuflação pulmonar, hiperlucência. (Fonte: C-Y Chiu et al, 2008)..... 19

3. Figura 3. TCAR pulmonar em BOPI. Cortes transversais. Se observa padrão em mosaico , atelectasias e bronquiectasias. (Fonte: Imagem do banco de dados do Serviço de Pneumologia do HCSA, cedida pelo Prof Dr Gilberto B Fischer)) 20

4. Figura 4. Imagem da cintilografia pulmonar perfusional e ventilatória. A – Cintilografia pulmonar perfusional, B – Cintilografia pulmonar ventilatória (Fonte: Imagem do banco de dados do Serviço de Pneumologia do HCSA, cedida pelo Prof Dr Gilberto B Fischer)) 222

5. Figura 5. Crescimento e desenvolvimento pulmonar de acordo com a resposta a lesões pulmonares seriadas, ao longo do tempo. As respostas dependem das janelas de susceptibilidade e da plasticidade ante e pós-natais. (Abman S et al., 2009).....25

SUMÁRIO

Resumo	10
Abstract	11
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Bronquiolite Obliterante Pós-Infeciosa	14
2.1.1 Definição	14
2.1.2 Aspectos Históricos	14
2.1.3 Epidemiologia	15
2.1.4 Etiologia.....	16
2.1.5 Fisiopatologia	16
2.1.6 Diagnóstico Clínico	17
2.1.7 Diagnóstico por Imagem	17
2.1.8 Tratamento	22
2.1.9 Prognóstico	23
2.2 Função Pulmonar.....	24
2.2.1 Desenvolvimento Pulmonar do Lactente à Idade Adulta	24
2.2.2 Avaliação da Função Pulmonar na Pediatria	26
2.2.3 Teste de Função Pulmonar.....	28
3. JUSTIFICATIVA.....	32
4. OBJETIVO	33
4.1 Objetivo Geral	33
5. MATERIAL E MÉTODOS	33
5.1. Delineamento do Estudo	35
5.2 Critérios de Inclusão	35
5.3 Critérios de Exclusão	35

5.4	Definição Operacional de Variáveis para os Testes de Função Pulmonar	36
5.5	Procedimentos para Coleta dos Dados.....	36
5.5.1	Função pulmonar.....	36
5.6	Considerações Éticas	37
5.7	Análise Estatística	38
6.	REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	39
7.	ARTIGO	45
8.	CONCLUSÃO	63
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64

RESUMO

Introdução: A Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa (BOPI) é uma síndrome clínica rara e grave caracterizada por sinais e sintomas persistentes de obstrução crônica das pequenas vias aéreas.

Objetivos: o objetivo do presente estudo é avaliar a evolução da função pulmonar de uma coorte de acompanhamento de pacientes com BOPI de Porto Alegre, Brasil.

Métodos: Foram incluídas crianças, adolescentes com BOPI, de ambos os sexos, em acompanhamento de longo prazo nos ambulatórios de pneumologia pediátrica dos hospitais da Criança Santo Antônio e Materno-Infantil Presidente Vargas, ambos de Porto Alegre, Brasil.

Resultados: Quanto à análise das variáveis da função pulmonar, as médias globais dos pontos analisados no tempo para cada variável foram: da CVF foi de $68,8\% \pm 17,7$, do VEF1 foi $48\% \pm 15$, do VEF1/CVF foi $66\% \pm 17$, e do FEF25-75 foi $25,4\% \pm 14$. Longitudinalmente, encontramos que houve melhora estatística e clínica, significativa, da CVF ($p=0,04$). Já as variáveis VEF1 e o FEF25-75, que refletem melhor o componente obstrutivo, não apresentaram mudanças significativas tanto estatisticamente ($p=0,708$ e $p=0,873$ respectivamente) quanto clinicamente, mantendo valores similares no percentual do predito ao longo do tempo. A relação VEF1/CVF sofreu uma mudança estatisticamente significativa ($p=0,015$), clinicamente explicável pela maior melhora da CVF comparado com o VEF1.

Conclusões: Em conclusão, os resultados do nosso estudo sugerem que, em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa, o componente obstrutivo da função pulmonar (VEF1 e FEF25-75) sofre poucas modificações significativas, deletérias ou benéficas, ao longo do tempo. A capacidade vital forçada, por outro lado, sofre um aumento progressivo ao longo do tempo que pode ser de grande importância como fator de proteção quando iniciar o declínio fisiológico da função pulmonar na idade adulta

Palavras-Chaves: Bronquiolite Obliterante Pós Infecciosa, teste de função pulmonar, tomografia computadorizada de alta resolução.

ABSTRACT

Introduction: The Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans (PIBO) is a rare and serious clinical syndrome characterized by persistent signs and symptoms of small airways' chronic obstruction.

Objectives: The objective of this study is evaluate the evolution of pulmonary function in a monitoring cohort of patients with PIBO from Porto Alegre, Brazil.

Methods: Children, adolescents with PIBO, of both sexes were included, in long-term monitoring in pediatric pneumology clinics of Santo Antônio children's hospital and Presidente Vargas maternal and child hospital, both from Porto Alegre, Brazil.

Results: Regarding the analysis of the variables of pulmonar function, the global average of ten points analyzed in the time for each variable were: from CVF was $68,8\% \pm 17,7$, from VEF1 was $48\% \pm 15$, from VEF1/CVF was $66\% \pm 17$ and from FEF25-75 was $25,4\% \pm 14$. Lengthwise, we found that there was an statistical and clinical improvement, significant, from CVF ($p=0,04$). However, the variables VEF1 and the FEF25-75, which better reflect the osbstructive component, don't show significant changes as statistically ($p=0,708$ and $p=0,873$ respectively) as clinically, keeping similar values in percentage of the predicted over time. The relation VEF1/CVF suffered a statistically significant change ($p=0,015$), clinically explained by the greatest improvement in CVF compared with VEF1.

Conclusões: In conclusion, the results of our study suggest that, in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans, the obstructive component of pulmonary function (FEV 1 and FEF 25-75) suffers few significant changes, deleterious or beneficial, over time. The forced vital capacity, on the other hand, suffers a progressive increase over time which can be of great importance as protective factor when start the physiological decline of pulmonary function in adult age.

Keywords: Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans, pulmonary function test, computed tomography of high resolution.

1. INTRODUÇÃO

A Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa (BOPI) é uma síndrome clínica caracterizada por obstrução crônica das pequenas vias aéreas.¹ Pode acometer crianças de diversas idades após uma bronquiolite viral aguda, levando a um quadro respiratório do tipo obstrutivo com graus variáveis de intensidade.²⁻³

Existem várias causas de BOPI, destacando-se as infecções determinadas por vírus, germes atípicos ou bactérias, aspiração de corpo estranho ou conteúdo gástrico ou inalação de toxinas.²

A utilidade de exames de imagem como a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) para o diagnóstico de BOPI tem sido relatada em vários artigos.⁶ No entanto, os estudos mais recentes de transplantados de pulmão têm sugerido que a sensibilidade da TCAR como critérios diagnósticos são relativamente baixos, embora as especificidades do mesmo sejam relativamente altas.⁷ Outro estudo mostrou que a gravidade dos resultados TCAR não se correlaciona com os estágios clínicos da BOPI.⁸ Em contraste, há relato sugerindo a melhor utilidade da ventilação-perfusão pulmonar para o diagnóstico de BOPI, através da cintilografia.⁸

Há algumas controvérsias entre os autores em relação a achados de função pulmonar em crianças com BOPI, o padrão de obstrução de vias aéreas associado ou não com diversos graus de restrição tem sido citado na literatura. Nos estudos de função pulmonar de lactentes predomina o padrão obstrutivo assim como os achados de espirometria em crianças maiores 4-5.^{7,8}

Como em outras doenças pulmonares crônicas, é crucial determinar a função pulmonar para o diagnóstico da BOPI, assim como para classificar a gravidade do quadro e monitorar sua evolução definindo assim seu curso clínico, fatores epidemiológicos, prognóstico e tratamentos. Há informações esparsas sobre a evolução da função pulmonar de pacientes com BOPI na literatura e os artigos que forneceram esses dados na fase de diagnóstico, principalmente pela idade que as crianças possuem apresentam tamanho pequeno das amostras e diferenças na metodologia ou no foco, o que não permite uma caracterização apropriada.^{4,5,6}

O curso clínico da BOPI, assim como fatores epidemiológicos, prognóstico e tratamento são indefinidos, e apesar dos primeiros casos terem sido descritos em 1964, o número de publicações a respeito ainda é escasso.

Este estudo tem como objetivo analisar a evolução da função pulmonar de pacientes com BOPI acompanhados desde o início do tratamento visando avaliar as características e comparando esses achados com os da literatura.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Bronquiolite Obliterante Pós-Infecciosa

2.1.1 Definição

A Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa (BOPI) é uma síndrome clínica caracterizada por obstrução crônica das pequenas vias aéreas.¹ Pode acometer crianças de diversas idades após uma bronquiolite viral aguda e/ou pneumonia viral, levando a um quadro respiratório do tipo obstrutivo com graus variáveis de intensidade.²⁻³ A BOPI é desencadeada por processos infecciosos como vírus; germes atípicos ou raramente por bactérias.²

2.1.2 Aspectos Históricos

O termo BOPI 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.¹⁵

Em 1953, houve a descrição de um menino de seis anos de idade com hiperlucência pulmonar unilateral, volume pulmonar reduzido e diminuição do calibre da artéria pulmonar homolateral.¹⁶

Em 1954, essa síndrome foi descrita em nove pacientes adultos que apresentavam hiperlucência pulmonar unilateral.¹⁷ Existe controvérsia quanto a cronologia da descrição da BOPI relacionada às alterações perfusionais, na verdade, a primeira apresentação de uma série de casos de enfisema unilateral ocorreu em fevereiro de 1952 na Sociedade Torácica Britânica. Nessa sessão, W Macleod, eminente patologista do Brompton Hospital e do St. Thomas's Hospital de Londres, apresentou 9 casos de enfisema unilateral documentados durante vários anos, todos com comprovação radiológica e broncográfica,

estabelecendo uma nova entidade até então não descrita na literatura. Segundo anais desta apresentação, estavam presentes dois patologistas do Warwick Hospital, o inglês Paul Swyer e o americano G James. Estes dois patologistas tinham amostras do pulmão de um menino de 6 anos que fora a óbito em setembro de 1949 com quadro radiológico semelhante à série apresentada por Mcleod e muito provavelmente associaram este caso ao que fora demonstrado nessa sessão. Em agosto de 1952, Swyer e James enviaram para publicação o primeiro caso de enfisema pulmonar unilateral com documentação radiológica e histológica, onde não constava nenhuma referência à apresentação de Mcleod ocorrida poucos meses.^{17,18}

Atualmente, a síndrome de 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 TCAR, foi possível um estudo mais detalhado das pequenas vias aéreas o que levou a um maior interesse pela BOPI resultando em um maior número de publicações.¹⁵ Destaque-se que, nesse período, especialmente na América Latina, surtos de infecção por Adenovírus (ADV) foram identificados nos pacientes que desenvolveram BOPI.

15

2.1.3 Epidemiologia

A incidência global e prevalência são desconhecidas, mas tem sido relatada uma maior predominância no hemisfério sul como Argentina, Chile, Brasil, Nova Zelândia e Austrália¹⁸, e uma menor frequência nos EUA e na Europa¹⁸. 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.¹⁹

Há também pesquisas que relatam que crianças que desenvolveram BOPI apresentavam com maior frequência um haplótipo de HLA DR8-DQB1*0302. Esse haplótipo tem sido amplamente descrito na população ameríndia, o que explicaria em parte a maior incidência da doença descrita em

diferentes países da Sudamérica. Esse achado, entretanto, não tem sido referido em outros estudos.²⁰

2.1.4 Etiologia

A causa mais frequente da BOPI na pediatria está ligada especialmente ao Adenovírus sorotipos 3, 5, 7 e 21, que representa 71% dos casos descritos como um fator de risco independente para o desenvolvimento da BOPI.¹⁵

Apesar de acometer com maior frequência lactente, a idade não tem sido descrita como um fator de risco independente. No entanto, a gravidade da infecção aguda tem sido associada ao desenvolvimento da BOPI, sendo necessário o uso de ventilação mecânica, um fator de risco independente para o desenvolvimento da mesma. O ADV sorotipo 7 representa 20% de todas as infecções por ADV reportados à Organização Mundial de Saúde.²¹ O hemisfério sul apresenta uma maior incidência do sorotipo 4 e 7. O genótipo 7 h, subgênero B, tem sido associada com aumento da gravidade das doenças.²¹

A BOPI também está associada com a infecção respiratória por *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, influenza A, parainfluenza, vírus sincicial respiratório (RSV) e o vírus do sarampo.¹⁸

2.1.5 Fisiopatologia

A Bronquiolite Viral Aguda (BVA) é caracterizada pela tríade patogênica de: edema de mucosa, descamação epitelial e hipersecreção brônquica, que causará uma obstrução parcial ou total.²² Estima-se que cerca de um por cento dos pacientes com BVA pode desenvolver a BOPI. A BO em crianças é frequentemente causada por infecção respiratória, sendo chamada de BOPI. Na biópsia pulmonar verifica-se a ocorrência de um processo inflamatório em torno do lúmen dos bronquíolos resultando no estreitamento concêntrico e obliteração das pequenas vias aéreas.²²

Na obstrução parcial das pequenas vias aéreas (VA) ocorrem hiperinsuflação pulmonar (HP) ou aumento da capacidade residual funcional (CRF); aumento das resistências inspiratórias e expiratórias e hipoventilação alveolar (efeito shunt) com hipoxemia.²²

Já na obstrução total ocorre a atelectasia, que é o colapso alveolar onde acontece a perda da função e do volume da estrutura pulmonar. A atelectasia pode acometer uma parte ou todo o pulmão ocorrendo redução da relação ventilação perfusão (V/Q), alteração da pressão parcial de oxigênio alveolar (PaO₂), possível diminuição da pressão parcial de dióxido de carbono (PCO₂) por aumento da frequência respiratória (FR), redução da CRF e redução da saturação periférica de oxigênio (SpO₂).²²

2.1.6 Diagnóstico Clínico

As manifestações clínicas são muito heterogêneas, dependendo da gravidade e extensão das lesões bronco-pulmonares e do tempo de evolução da doença. Os sinais clínicos iniciam-se com o quadro de BVA: coriza, tosse e febre que evolui nos dias subsequentes com taquipneia, tosse, sibilos e sinais de dificuldade ventilatória evidenciando a presença de tiragens (intercostal, subcostal e supraesternal) e estertores finos.²³

2.1.7 Diagnóstico por Imagem

As investigações diagnósticas por imagem incluem RX de tórax, cintilografia pulmonar e TCAR do pulmão.²⁵⁻²⁶

Em um estudo realizado por CHANG AB et al.²⁴, onde foi realizada uma análise da função pulmonar e exames de imagens, foi descrito cinco padrões mais frequentemente encontrados na BOPI:

- 1) hiperlucência unilateral ou bilateral com aumento do volume pulmonar;
- 2) atelectasia persistente em um ou mais lobos;

3) síndrome de Sawyer- James ou MacLeod (pulmão hipertransparente e volume pulmonar normal ou diminuído);

4) padrão misto de hiperlucência, atelectasia persistente e espessamento Peri brônquico. O último padrão foi o mais frequente neste estudo.

2.1.7.1 Métodos Radiográficos

É uma prática comum avaliar-se o tamanho do pulmão pela simples observação das imagens radiográficas.²⁹

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

Os achados radiográficos, tais como espessamento brônquico, hiperinsuflação pulmonar, atelectasia e bronquiectasia, não são específicos, mas indicam que as lesões se restringem predominantemente nas vias aéreas.²⁷

Durante o episódio agudo de BVA, podem ser observados hiperinsuflação, infiltrado intersticial, espessamento peribrônquico, áreas de atelectasias segmentares ou subsegmentares e consolidações.^{25; 5; 30}

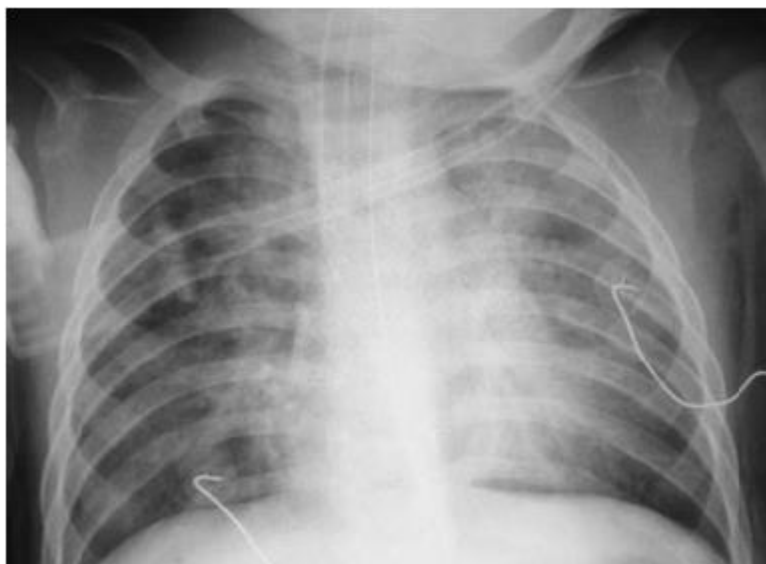
Na figura a seguir podemos observar a hiperinsuflação pulmonar, onde observamos: diafragma rebaixado ou retificado, aumento do espaço claro retroesternal, persistência do aumento do espaço claro retroesternal.



1. Figura 1. Criança com quadro de bronquiolite viral aguda grave e hiperinsuflação marcada com 1 mês de vida. (Fonte: Imagem do banco de dados do Serviço de Pneumologia do HCSA, cedida pelo Prof Dr Gilberto B Fischer))

As lesões parenquimatosas tendem a ser graves e extensas, principalmente quando o agente etiológico é o ADV. Após o episódio inicial, pode ocorrer a persistência da hiperinsuflação pulmonar e o aprisionamento aéreo generalizado ou predominante em um dos pulmões, hiperlucência uni ou bilateral, atelectasias persistentes.³¹ Eventualmente podem ser observados cardiomegalia e sinais indiretos de hipertensão pulmonar.³¹

No entanto, geralmente as alterações da RX do tórax são pobres quando comparadas à sintomatologia clínica e aos achados tomográficos e, em alguns casos, ela pode parecer normal.



2. Figura 2. Criança com quadro de bronquiolite obliterante pós-infecciosa, apresentando espessamento brônquico, hiperinsuflação pulmonar, hiperlucência. (Fonte: C-Y Chiu *et al*, 2008)

2.1.7.2 Tomografia Computadorizada de Tórax

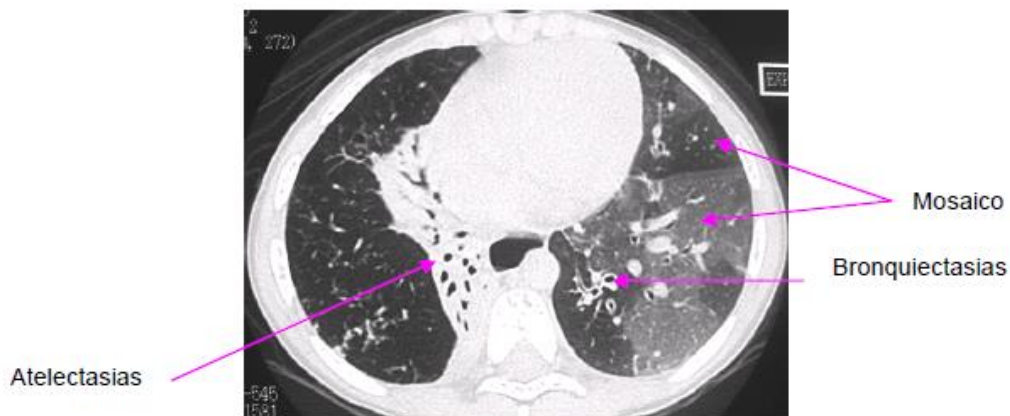
Considerada como o exame mais adequado para avaliar as lesões nas pequenas vias aéreas e tem sido usada na investigação dos pacientes com BOPI.²⁸

A tomografia computadorizada (TC) é uma técnica sensível com uma excelente resolução espacial, e fornece uma anatomia detalhada muitas vezes sobreposta à avaliação patológica.³²

Em TC convencional, utiliza-se uma espessura de corte de 8-10 mm, enquanto que em TCAR, a espessura de corte é de um-dois mm obtidos em expiração (dinâmico) e utilizados para demonstrar quaisquer alterações na atenuação pulmonar sugerindo a existência de aprisionamento de ar.³³

Os principais achados da TCAR na BOPI (figura 2) são espessamento brônquico, bronquiectasia, atelectasia e áreas mistas de hipo e hiperatenuação. A imagem de hipo e hiperatenuação, chamada também de perfusão em mosaico ou padrão em mosaico de atenuação pulmonar, é o sinal mais notável das lesões nas pequenas vias aéreas.³⁴

Embora a TCAR seja um exame que ajuda no diagnóstico de BOPI, deve-se levar em consideração que em aparelhos ultra rápidos, há uma menor radiação mas, mesmo assim, deve-se considerar o grau de radiação na decisão de realizar tomografias de controle nesses pacientes, pois a radiação excessiva e a complexidade técnica deste exame impedem seu uso generalizado na investigação dos pacientes com BOPI. ³⁶

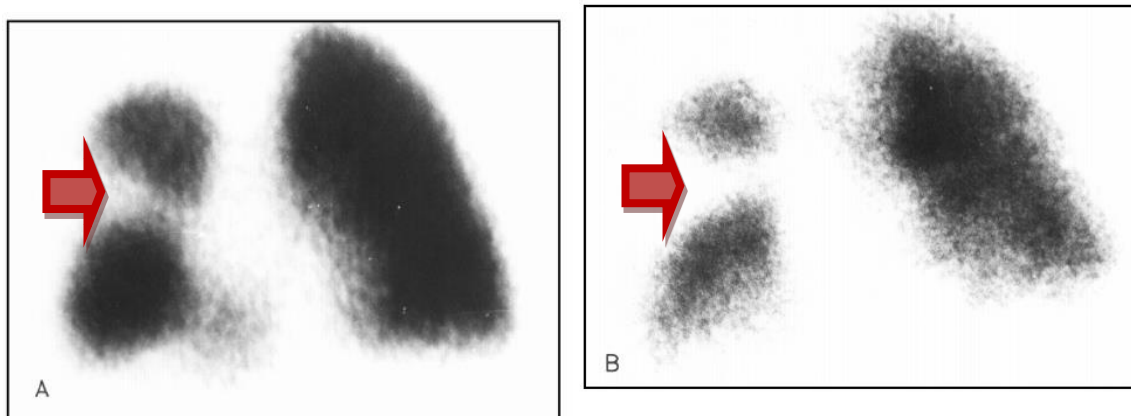


3. Figura 3. TCAR pulmonar em BOPI. Cortes transversais. Se observa padrão em mosaico, atelectasias e bronquiectasias. (Fonte: Imagem do banco de dados do Serviço de Pneumologia do HCSA, cedida pelo Prof Dr Gilberto B Fischer))

2.1.7.3 Cintilografia Pulmonar

A cintilografia pulmonar mostra defeitos perfusionais. Alterações de perfusão e de ventilação pulmonar estão quase sempre presentes nesta patologia.²⁷ Comparando com a RX de tórax, a cintilografia pulmonar é mais acurada para definir a extensão e localização das lesões bronco pulmonares.³⁷

No entanto, a cintilografia pulmonar não é específica para a BOPI, pois a mesma pode apresentar alterações que ocorram também em outras doenças obstrutivas como a asma brônquica ou bronquite crônica. ³⁸



4. Figura 4. Imagem da cintilografia pulmonar perfusional e ventilatória. A – Cintilografia pulmonar perfusional, B – Cintilografia pulmonar ventilatória (Fonte: Imagem do banco de dados do Serviço de Pneumologia do HCSA, cedida pelo Prof Dr Gilberto B Fischer)

2.1.8 Tratamento

O tratamento da BOPI tem se modificado durante os anos, mas continua um tema controverso.⁵³ Não existe tratamento com efetividade demonstrada e, portanto, a estratégia terapêutica empregada não apresenta evidências definitivas para toda a população.⁵³

Atualmente o tratamento consiste na manutenção do equilíbrio térmico, metabólico, hidroeletrólítico e hemodinâmico. Para as manifestações mais intensas inclui medidas de suporte e varia conforme a severidade do quadro clínico infeccioso, pois não existem consensos ou protocolos internacionais sobre o tratamento da BOPI.⁵³ As medidas terapêuticas da BOPI foram sendo implantadas a partir de terapias utilizadas em outras doenças obstrutivas crônicas como Asma grave, Fibrose Cística e DPOC. Consistem basicamente em manutenção do estado nutricional do paciente, medidas de apoio à preservação da função pulmonar e redução das complicações infecciosas.

Para controle da hipoxemia nos pacientes mais graves a oxigenoterapia pode ser necessária por períodos prolongados devido a natureza obstrutiva da patologia, devendo a Saturação de O₂ permanecer maior do que 92%, assim, esses pacientes podem necessitar de oxigenoterapia por períodos prolongados, principalmente nos primeiros meses após a lesão inicial. Alguns vão usar pelo resto de suas vidas. Esses são os mais graves que vão ter indicação de transplante pulmonar.

Alguns tratamentos, apesar de serem contra indicados, controversos ou apresentarem falta de comprovação quanto à sua eficácia, são bastante utilizados, como antibióticos, broncodilatadores e a fisioterapia respiratória.⁵⁴

2.1.9 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 BOPI pós-Stevens-Johnson.¹⁹

A maioria dos pacientes com BOPI apresenta tendência à melhora lenta e progressiva no decorrer do seu crescimento da criança, porém essa melhora clínica pode estar relacionada ao crescimento das vias aéreas, sem necessariamente significar resolução do processo inflamatório.³⁶

Além disso, essa melhora é parcial para a maior parte dos pacientes e eles continuam apresentando limitações físicas, especialmente aos exercícios físicos (pouca resistência e dispneia). Apresentam também sinais clínicos como tosse, estertores, taquidispneia e sibilos após o quadro agudo, além de deformidades torácicas secundárias ao aprisionamento de ar (hiperinsuflação), hipocratismo digital, cianose e oxigênio dependentes. Em uma série de 31 crianças acompanhadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 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.⁵

Episódios recorrentes de sibilância (42%) foram encontrados em um estudo realizado em Chang Gung Children's Hospital, além de bronquiectasias em 32% e deformidade torácica em 21%.²⁴

Alguns pacientes evoluem para insuficiência ventilatória crônica e óbito. A evolução da função pulmonar ainda não está bem estabelecida cientificamente. Embora a primeira descrição de BOPI 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 nos brônquios pulmonares, permitindo que as crianças cheguem à idade adulta com melhor qualidade de vida.²⁴

2.2 Função Pulmonar

2.2.1 Desenvolvimento Pulmonar do Lactente à Idade Adulta

O desenvolvimento pulmonar ocorre da segunda metade da gravidez até os primeiros dois anos de vida, diferenciando-se ao longo do seu desenvolvimento até a vida adulta. Nos primeiros anos de vida há um rápido crescimento com alterações da fisiologia respiratória, principalmente no que se refere a: influência da parede torácica, resistência e complacência das vias aéreas e estrutura e relação como parênquima pulmonar. Quando comparada a do adulto, a parede torácica do lactente é muito mais complacente influenciando a distensão pulmonar, levando a uma tendência para a retração da parede torácica e colapso das vias aéreas de menor calibre, aumentando, em consequência, o trabalho respiratório.⁵⁸

O aumento, em diâmetro e comprimento, da árvore brônquica no 1º ano de vida, ocasiona uma redução das resistências das vias aéreas. Os lactentes são respiradores nasais preferenciais durante os primeiros 6 meses de vida e a

resistência das vias aéreas superiores constitui cerca de 50% da resistência total das vias aéreas.⁵⁸

A formação alveolar se inicia por volta das 30 semanas de gestação onde o recém-nascido de termo possui cerca de 1/3 a 1/2 do número de alvéolos do adulto e a multiplicação alveolar ocorre até por volta dos 6 meses, estando praticamente completa até aos 2-3 anos de idade.⁵⁹ No pulmão do adulto existe ventilação colateral entre os alvéolos através dos poros de *Kohn* enquanto no lactente esse poros iniciam seu desenvolvimento somente a partir do primeiro ano de vida após um crescimento pulmonar muito rápido em que o volume pulmonar passa de 25 ml (30 semanas de gestação), para 250 ml ao ano de idade, inicia-se um aumento regular do pulmão, que decuplica até cerca dos 10 anos, verificando-se então uma diminuição da velocidade desse crescimento, que se mantém até por volta dos 18 anos. Este aumento de volume dá-se sobretudo à custa do aumento do tamanho e da área de superfície alveolar.⁵⁹

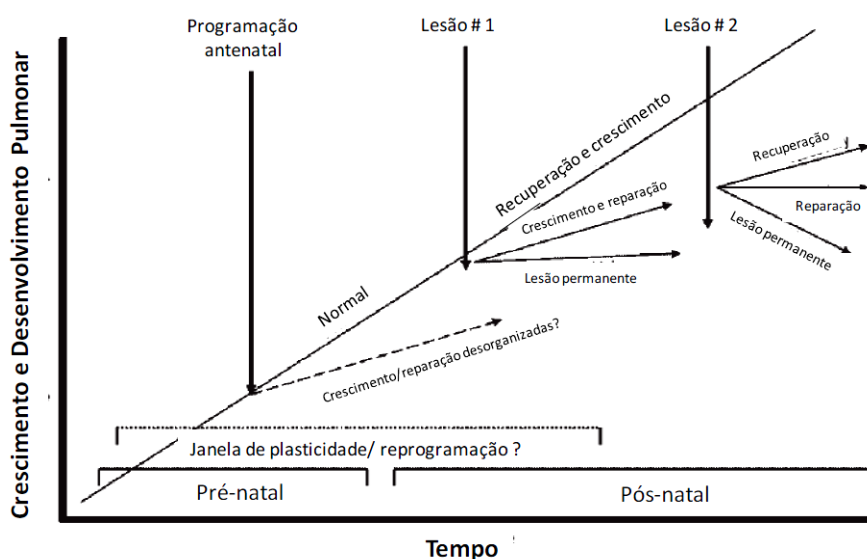
Em todas as idades, o gênero masculino apresenta um número superior de alvéolos. A formação alveolar se inicia as 36 semanas de gestação, onde o recém-nascido de termo possui apenas 15% da superfície alveolar do adulto e grande parte da multiplicação alveolar ocorre até por volta dos 6 meses estando praticamente completa até aos 2-3 anos de idade. O volume pulmonar está estreitamente relacionado com o peso e o comprimento da criança.⁵⁹

Este ritmo de crescimento tem implicações fisiológicas e auxilia a compreender porque é que as lesões precoces neo ou pós-natais têm um efeito persistente ao longo da vida, por outro lado o crescimento das vias aéreas e a alveolização podem explicar a evolução favorável de muitos pacientes com BOPI após os primeiros 2 anos de vida.⁶⁰

Na puberdade existem alterações importantes da conformação torácica, sobretudo nos gênero masculino, acompanhando as alterações de volume pulmonar, traduzindo-se num aumento significativo da capacidade vital, do VEF₁ e da capacidade pulmonar total, após o que o crescimento pulmonar continua de forma linear.⁶⁰

O declínio dos volumes pulmonares inicia-se possivelmente na 3ª década de vida, sendo maior no gênero masculino e mais rápido nos doentes com aumento da reatividade brônquica.⁶¹

Depois dos 2 anos de idade o crescimento parenquimatoso deve-se essencialmente ao crescimento alveolar. O pulmão apresenta-se, assim, como um órgão de grande plasticidade (Fig. 5), sendo o resultado final, produto de inúmeras interações dinâmicas ao longo da vida que, de acordo com janelas de susceptibilidade, ativam respostas diversas.⁶²



5. **Figura 5. Crescimento e desenvolvimento pulmonar de acordo com a resposta a lesões pulmonares seriadas, ao longo do tempo. As respostas dependem das janelas de susceptibilidade e da plasticidade ante e pós-natais. (Abman S et al., 2009).**

2.2.2 Avaliação da Função Pulmonar na Pediatria

Nos últimos 20 anos tem sido possível avaliar-se a função pulmonar em lactentes após o desenvolvimento de equipamentos apropriados a essa faixa etária. Os lactentes não podem compreender a execução das manobras funcionais convencionais sendo que este grupo etário apresenta particularidades, relacionadas com os equipamentos e com a metodologia de execução, que limitam estes estudos a centros especializados.⁶³

Para os lactentes algumas técnicas foram desenvolvidas especificamente como a técnica de compressão tóraco-abdominal rápida (RTC) para obtenção de manobra expiratória forçada parcial ou manobra expiratória forçada a partir de volumes elevados (RV-CTR).⁶³

O método da Compressão Torácica Rápida (CTR) tem sido aplicado em lactentes abaixo de três anos, sendo que o principal limite da aplicação do teste em crianças maiores é a dificuldade de sedação e a menor complacência da caixa torácica.⁷¹ O teste requer sedação devido à manipulação da via aérea e pela necessidade de relaxamento muscular. Sedação com hidrato de cloral (50 a 100 mg/kg) tem sido suficiente para realizar as manobras de expiração forçada passiva. Para realização do teste, o paciente é posicionado em supino e a jaqueta inflável é ajustada em torno do tórax e abdômen. Para retificar e reduzir a resistência das VA, é colocado um suporte sobre os ombros (coxim). A jaqueta não deve restringir a ventilação. Esta deverá estar conectada a um reservatório de pressão, usualmente com 100 litros de volume, e que disponha de um sistema de acionamento que permita a inflação da jaqueta em menos de 100 milissegundos. A compressão torácica é iniciada, portanto, a um volume que equivale à pressão de 30 cm H₂O e mantida até o volume residual, quando a jaqueta é desinflada encerrando a compressão torácica. O sistema de compressão regula a pressão aplicada no tórax e abdômen do lactente. Os sinais são registrados no computador por meio de sensores de fluxo (pneumotacógrafo) e pressão (via aérea e jaqueta inflável). Os parâmetros obtidos são: CVF, FEF a 50%, 75% e 25-75%, VEF em 0,5s e 0,75s.^{71,72}

Acima dos 6 anos de idade, a avaliação funcional ventilatória é efetuada com os equipamentos utilizados no adulto e os procedimentos seguem as recomendações para cada uma das metodologias. Os estudos da mecânica ventilatória com determinação dos volumes pulmonares têm sido os que demonstram maior reprodutibilidade e repetibilidade, pelo que têm sido utilizados, de forma sistemática, como fatores prognósticos e como medida de avaliação das intervenções terapêuticas. Os parâmetros espirométricos (CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}) têm sido relevantes no diagnóstico precoce do compromisso pulmonar, no estadiamento da gravidade, na estimativa do declínio anual e da velocidade de declínio.⁶⁴

2.2.3 Teste de Função Pulmonar

A Prova de Função Pulmonar possui diferentes metodologias e equipamentos na sua aplicabilidade, assim como diferentes estratégias de interpretação e diferentes equações de referência, a maior parte das quais não adaptadas aos grupos em estudo, ou em desacordo, pela antiguidade das suas determinações. Este reconhecimento levou a um enorme esforço de atualização de equipamentos, de normas, de recomendações e de equações de referência, de forma a proporcionar uma harmonização de metodologias e estratégias interpretativas, permitindo finalmente as comparações multicêntricas.⁶⁵

Na interpretação da espirometria, as normas recomendam a utilização de dados da “Third National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES III). Estes dados incluem adultos e crianças abaixo dos 8 anos. Os dados são calculados por extrapolação, o que condiciona imprecisões nas estratégias interpretativas podendo-se utilizar diferentes fórmulas de acordo com diversos grupos etários.⁶⁵

Um grupo de pesquisadores investigou, a possibilidade de fazer colagem de diferentes bases de dados ao longo de diferentes idades com recurso a métodos utilizados na construção de curvas de referência do crescimento. Este estudo de Stanojevic et al., 2008, apresenta uma abordagem nova na modelação das variáveis espirométricas, com construção de curvas de referência para todas as idades, empregando um modelo único, com variação gradual ao longo da idade, para explicação da relação complexa entre a função respiratória, a altura e a idade, na puberdade e na idade adulta precoce. Adicionalmente, estenderam as referências do NHANES III, de forma a incluir crianças desde os 4 anos de idade e utilizaram a variabilidade interindividual no estabelecimento dos limites mais baixos da normalidade (LLN).⁶⁶

Estas curvas de referência aplicáveis em “todas as idades” permitiram conclusões fundamentais para a interpretação de resultados espirométricos. Os valores da razão VEF₁/CVF decrescem rapidamente com a idade, com média de

0,90 em crianças mais jovens e pequenas, aproximando-se de 1 aos 3 anos, sendo esta razão superior no gênero feminino, diferença que se acentua depois dos 10 anos de idade. O valor “normal” de VEF_1/FVC não é fixo em valores de 0,70, como sugerido pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Barnes P et al., 2008), mas é idade-dependente. Os valores de VEF_1/CVF mais altos, encontrados precocemente, refletem a relativa desproporção entre as vias aéreas de maiores dimensões relativamente aos volumes pulmonares, em associação com uma constante de tempo menor, enquanto na adolescência, a queda rápida do VEF_1/CVF reflete provavelmente as diferentes velocidades de crescimento das vias aéreas e do pulmão deste período, que pode ser particularmente marcado no sexo masculino, no qual se verifica crescimento pulmonar mesmo depois da paragem do crescimento somático.⁶⁶

Estes valores de referência, além de mais precisos, vieram modificar os conceitos de normalidade. Para o VEF_1 e CVF a mediana é de 100%, com variabilidade convencionada. Quando a variabilidade é colocada em função da idade, verifica-se que a variabilidade de 10% só se observa num intervalo de idades entre os 15 e os 35 anos. Nas crianças mais jovens e nos adultos com mais idade, o CVF do VEF_1 aproxima-se dos 15%, o que estende o intervalo da normalidade para valores entre 70 e 130%.⁶⁷

Ao analisar a progressão ao longo do tempo de TFP na infância, deve-se levar em consideração as fases esperadas de crescimento no VEF_1 , que representa tipicamente o crescimento das vias aéreas, e a capacidade vital forçada (FVC), que tipicamente reflete o crescimento do parênquima pulmonar em indivíduos normais. A Função Pulmonar aumenta linearmente com a idade até que o crescimento que ocorre por volta da idade de 10 anos no gênero feminino e 12 no masculino. Em crianças normais, a progressão linear da VEF_1 é paralela à observada na progressão da CVF , mantendo o crescimento da taxa de VEF_1/CVF comparável ao VEF_1 e CVF . Entretanto, alguns estudos demonstraram que a relação VEF_1/CVF , estabelece um índice para o diagnóstico de obstrução das vias aéreas, pouco diminui desde a infância até a velhice. 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% ($FEF_{25-75\%}$).²⁴ Seu decréscimo

acentuado (< 30%) é um indicador sensível de BOPI em crianças com quadro clínico compatível.²⁴

Na BOPI, geralmente o comprometimento das pequenas vias aéreas é mais grave do que o observado em outras doenças, como asma e displasia broncopulmonar.¹⁵ Os índices espirométricos variam bastante entre os diversos estudos^{6,42} e essa diferença pode estar relacionada às diferenças de cada população e à gravidade da doença. As curvas expiratórias mostram concavidade acentuada, e pode haver redução da capacidade vital forçada (CVF) relacionada ao aprisionamento aéreo.⁴¹

Há algumas controvérsias entre os autores em relação a achados de função pulmonar em crianças com BOPI.⁴² Alguns consideram que crianças com distúrbio ventilatório leve ou moderado não devem receber o diagnóstico de BOPI - deve-se sempre excluir outras causas como diagnóstico diferencial com outras doenças que causam obstrução crônica do fluxo aéreo (DRGE, fibrose cística, TB, imunodeficiência, deficiência de alfa1antitripsina) Sibilância recorrente pós-bronquiolite (75% pacientes com BVA).⁴²

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.⁴³

Num grupo de 31 doentes referenciados por persistência de sintomas após um episódio de bronquiolite, ao longo de um período de 8 anos, Zhang et al. determinaram os valores espirométricos (FEV1, FVC, e FEF25-75) em 8 destes doentes, 5-6 anos após o início da doença, e verificaram um padrão obstrutivo em 4 doentes, misto em 3 e normal num caso. Três destes doentes evidenciavam uma prova de broncodilatação positiva, mas não estão descritos os critérios de qualidade do teste espirométrico. A espirometria realizada 18 meses depois não evidenciava alterações relativamente ao padrão inicial.³⁰

A favor de alguma imprecisão dos achados de Zhang, são os resultados de Cazzato et al., que relatam os resultados de espirometria, pletismografia e capacidade de difusão efetuadas em 10 de 11 doentes a quem foi efetuado o diagnóstico de BO.³⁶ Nos estudos iniciais, efetuados cerca de 5 anos após o início da doença, todos os doentes apresentavam obstrução brônquica moderada a grave, com padrão de insuflação. Em nenhum foi observado restrição de volumes, determinado por pletismografia corporal. A DL, CO

evidenciava uma redução discreta em 9 doentes, mas normal quando corrigida para o ar alveolar. Três doentes apresentavam uma resposta BD superior a 12% após inalação de 200 mcg de salbutamol. Na reavaliação, aos 10 anos de idade, estes doentes mantinham um padrão de obstrução brônquica com redução de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e FEF₂₅₋₇₅, mesmo após inalação de broncodilatador e a velocidade de declínio anual para estes parâmetros (FEV%t, 1,01% e FEF₂₅₋₇₅%t, 1,04% anual) era significativa. Concluíram que a velocidade de declínio funcional respiratório definia a BOPI como uma doença progressiva.³⁶

3. JUSTIFICATIVA

Embora BOPI possa ser considerada uma doença relativamente rara, o número de casos com esta condição em alguns países (Argentina, Brasil, Chile) ocorridos nas 2 últimas décadas é expressivo. Estes doentes frequentemente são referidos como necessitando de intervenção em Unidades de Cuidados Intensivos.³² Como a maioria das síndromes raras, a gestão clínica da BOPI foi baseada principalmente em resultados de relatos de casos concentrado em algumas regiões com maior incidência.³²

Durante muitos anos, o conhecimento de BOPI resultou da publicação de casos clínicos que deram lugar, na transição das décadas de 80-90, ao relato de pequenas séries, apresentadas ainda de forma dispersa e sem grande sistematização, mas permitindo lançar as bases para um diagnóstico mais eficaz e menos invasivo destes doentes. Daqui resultaram algumas das incertezas na epidemiologia, fisiopatologia, sequelas a longo prazo e terapêuticas. Cazzato et al. realizaram um estudo longitudinal sobre a função pulmonar de 14 crianças na Itália e observaram um declínio anual de 1% nos valores preditos de VEF₁, VEF₁/CVF e FEF₂₅₋₇₅%.

Não existem estudos na literatura que definam de forma clara se a BOPI é uma doença estática ou progressiva. Uma investigação que promova uma melhor compreensão e descrição da evolução da função pulmonar e prognóstico de crianças com este diagnóstico, poderá contribuir para melhor conhecimento da doença assim como nas medidas terapêuticas. Sendo assim, analisando-se as provas de função pulmonar, ao longo do tempo, de pacientes com BOPI podemos observar qual o comportamento se a BOPI é uma doença estática ou progressiva.

4. OBJETIVO

4.1 Objetivo Geral

O objetivo desse estudo foi analisar longitudinalmente as provas de função pulmonar de pacientes com BOPI acompanhados em dois Hospitais Pediátricos de Porto Alegre.

4.2 Objetivos Específicos

1. Analisar longitudinalmente dados espirométricos na BOPI;
2. Analisar características da amostra
3. Analisar a evolução da Função Pulmonar

5. MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídas crianças, adolescentes com BOPI, de ambos os sexos, em acompanhamento de longo prazo nos ambulatórios de pneumologia pediátrica dos hospitais da Criança Santo Antônio e Materno-Infantil Presidente Vargas, ambos de Porto Alegre, Brasil, sempre com membros do mesmo grupo de clínico com o qual iniciaram o acompanhamento desde o diagnóstico inicial. O diagnóstico de BOPI, no início desse acompanhamento, esteve baseado na soma de critérios clínicos e imaginelógicos, citados em estudos prévios tanto do nosso grupo quanto de outros grupos que acompanham pacientes com BOPI.^{11,12}

Para o presente estudo, os pacientes deveriam contar com, pelo menos, 3 espirometrias ao longo do período de acompanhamento, entre os 6 e 18 anos de idade, sempre e quando as mesmas tivessem sido realizadas em períodos de estabilidade clínica e distantes da ocorrência de exacerbações em mais de 2 semanas e em anos diferentes. As espirometrias deveriam preencher os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade da American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS), e ambas provas seguiram, para a sua realização e interpretação, as recomendações técnicas da ATS de 1991,¹⁵ ou da ATS/ERS¹⁶, como já foi descrito.¹¹

As variáveis funcionais foram estudadas, como percentuais do predito segundo os valores de referência de Polgar.¹⁷ Os valores analisados foram todos basais (pré broncodilatador). As variáveis espirométricas estudadas foram, a Capacidade Vital Forçada (CVF); o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo da CVF (VEF₁); a relação CVF/VEF₁; e o Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF (VEF₂₅₋₇₅).

Também foram incluídas dados considerados importantes na caracterização básica da nossa população. Assim, incluímos, sexo, idade no momento do início do presente estudo, idade da injúria inicial, necessidade de ventilação mecânica durante o período agudo inicial, necessidade de oxigênio domiciliar, e idade do diagnóstico.

O Espirômetro utilizado foi o Masterscreen Body Jaeger (Erich Jaeger Master Lab Pro 4.2, GmbH & CoKG, Wuerzberg Germany) para coleta das

variáveis analisadas de acordo com as idades, Gênero, altura segundo as normas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).⁶

5.1. Delineamento do Estudo

Esta tese tratou-se de um Estudo de Coorte Retrospectivo.

5.2 Critérios de Inclusão

- Crianças com diagnóstico de BOPI caracterizado por processo infeccioso agudo, grave, que determinou hospitalização, com quadro obstrutivo e que evoluiu com sintomatologia obstrutiva crônica
- Espirometria com processo obstrutivo sem reversão completa ao uso de broncodilatador com prova de função pulmonar e VEF₁ menor que 80% no primeiro episódio, acompanhadas desde o início do tratamento;

5.3 Critérios de Exclusão

- Pacientes com quadro obstrutivo de vias aéreas de outras etiologias como asma brônquica, imunodeficiência, fibrose cística, síndromes aspirativas
- Pacientes com limitações cognitivas, motoras ou com outras condições crônicas que pudessem comprometer a realização dos exames;
- Exames realizados na fase de exacerbação do quadro respiratório (piora aguda da manifestação dos sintomas de tosse, sibilância,

expectoração, dispneia ou quadro infeccioso) nas três semanas prévias aos exames.

- Pacientes que não possuem manobras de função pulmonar aceitáveis ou reprodutíveis.

5.4 Definição Operacional de Variáveis para os Testes de Função Pulmonar

- CVF %: Percentual Previsto da Capacidade Vital Forçada
- VEF₁%: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo em percentual
- VEF₁/CVF: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo dividido pela CVF (índice de Tiffeneau)
- FEF₂₅₋₇₅: Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF
- BD: broncodilatador

5.5 Procedimentos para Coleta dos Dados

5.5.1 Função pulmonar

Os pacientes foram submetidos, em sua rotina, a realização dos exames de Espirometria.

Os procedimentos técnicos e os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade para a realização dos exames de função pulmonar são seguidos pelas normativas internacionais da American Thoracic Society — ATS e European Respiratory Society —ERS.⁶⁸

Foram avaliados os seguintes parâmetros:

1. Percentual do previsto da capacidade vital forçada (CVF%) – volume total de ar expirado numa expiração forçada após uma inspiração máxima, comparado com valores de normalidade previstos. Registrado em porcentagem.

2. Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1%) – volume total de ar expirado no primeiro segundo do esforço expiratório a partir da capacidade pulmonar total, comparado com valores de normalidade previstos. Registrado em porcentagem.

3. Relação VEF1/CVF% – valor obtido da relação entre o volume expiratório no primeiro segundo e a CVF, comparado com valores de normalidade previstos. Registrado em porcentagem.

4. Limitação funcional – para a classificação funcional pela espirometria foram utilizados os critérios da ATS, através do VEF1 percentual do previsto estratificado em 4 grupos: normal – VEF1 > 80%; Leve – > 60 a 80%; Moderado – > 41 a 60% e Grave – <41%(61).

5. Resposta ao broncodilatador considerada positiva se houvesse aumento maior que 12% do VEF1, segundo a American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS).

Para a Espirometria, os dados estão representados em percentual do previsto a partir dos valores de referência de Knudson ou Perez-Padilla.^{69,70}

5.6 Considerações Éticas

O seguinte estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas sob nº CAAE: 03483912.2.0000.5327.

Os dados coletados durante o estudo foram tratados em conjunto e se mantiveram em caráter confidencial sendo utilizados somente para fins científicos, de forma a proteger os direitos e privacidade dos grupos a serem pesquisados.

5.7 Análise Estatística

Para descrever as variáveis, foram utilizadas as frequências absolutas e relativas, ou médias e desvio padrões, dependendo se as variáveis eram categóricas ou quantitativas.

Para analisarmos as espirometrias ao longo do tempo (medidas repetidas), utilizamos os modelos mistos, escolhendo AR como matriz de correlação. As variáveis de função pulmonar (CV, VEF1, VEF1/CVF e FEF25-75) foram utilizadas como variáveis de resposta e o tempo em que foram realizadas as espirometrias como variável preditora. O intercepto e a variável tempo foram avaliados como efeitos fixos (Edwards, 2000). O valor $p < 0,05$ foi definido como nível de significância para todas as nossas análises. Os valores resultantes das análises foram utilizados para construir gráficos que representassem a tendência de cada variável ao longo do tempo.

O software utilizado na análise foi o SPSS versão 20.

6. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. **SHAW RJ, DJUKANOVIC R, TASHKIN DP, MILLAR AB, DU BOIS RM, ORR PA.** The role of small airways in lung disease. *Respir Med.* 2002, p. Feb;96(2):67-80.
2. **MURTAGH P, GIUBERGIA V, VIALE D, BAUER G, PENNA HG.** Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmonol.* 2009, Vol. 44, pp. 450-6.
3. **MANOHA C, ESPINOSA S, AHO SL, HUET F, POTHIER P.** Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol.* 2007, Vol. 38, pp. 221-6.
4. **LOBO AL, GUARDIANO M, NUNES T, AZEVEDO I, VAZ LG.** Postinfectious bronchiolitis obliterans in children. 2007, Vol. 13, pp. 495-509.
5. **ZHANG L, IRION K, KOZAKEWICH H, REID L, CAMARGO JJ, DA SILVA PORTO N, et al.** Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. 2000, 29, pp. 341-50.
6. **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.* 84, 2008, Vol. 4, pp. 337-43.
7. **PORTO, NELSON SILVA; RUBIN, ADALBERTO SPERB.** Carta ao Editor. *JBPneu.* V 30, n3, a19
8. **CHIEN, PJ MARTIN AND JW.** What we know and mostly do not know about bronchiolitis obliterans Syndrome. *Bone Marrow Transplantation .* 47, 2012, pp. 1-4.
9. **FRANQUET., T.** Técnicas de imagen en la exploración de la vía aérea pequeña: asma y EPOC. 2011, Vol. Supl 2, 47, pp. 20-26.
10. **COLOM, A.J. e TEPER, A.M.** Postinfectious bronchiolitis obliterans. *Arch Argent Pediatr.* 2009, 107, pp. 160-7.

11. **SWYER, P.R. e JAMES, G.C.** A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax*. 8, 1953, pp. 133-6.
12. **MACLEOD, W.M.** Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax*. 9, 1954, pp. 147-53.
13. **SARDÓN, et al.** Bronquiolitis obliterante. Evolucion a medio plazo. *An Pediatr*. 76, 2012, Vol. 2, pp. 58-64.
14. **MOONNUMAKAL, S.P. and FAN, L.L.** Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr*. 20, 2008, pp. 272-8.
15. **TEPER AM, MARCOS CY, THEILER G, COLOM AJ, FAINBOIM L.** Association between HLA and the incidence of bronchiolitis obliterans in Argentina (abstract). *Am J Respir Crit Care Med*. 169, 2004, p. 382.
16. **PALOMINO MA, LARRAÑAGA C, VILLAGRA E, CAMACHO J, AVENDAÑO LF.** Adenovirus and respiratory syncytial virus-adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants. 23, 2004, pp. 337-41.
17. **CARVALHO, R. A, CUNHA, R. D e BARRETO, S. S. M.** Distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar na bronquiolite viral aguda. *Jornal de pediatria*. 2, 2002, Vol. 78.
18. **RUBIN, F. M e FISCHER, G. B.** Característica clínicas e da saturação transcutânea de oxigênio em lactentes hospitalizados com bronquiolite viral aguda. *Jornal de pediatria*. 5, 2003, Vol. 79.
19. **CHANG AB, MASEL JP, MASTERS B.** Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*. 28, 1998, pp. 23-9.
20. **HARDY, K.A., SCHIDLOW, D.V. e ZAERI, N.** Obliterative bronchiolitis in children. *Chest*. 93, 1988, pp. 460-66.
21. **HODGES, I.G.C., et al., et al.** Cause and management of bronchiolitis with chronic obstructive features. *Arch Dis Child*. 57, 1982, pp. 495-99.
22. **ZHANG, L., et al., et al.** High resolution computed tomograph findings in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. *Journal of Thoracic Imaging*. 14, 1999, pp. 85-9.
23. **LYNCH, D.A., et al., et al.** Pediatric pulmonary disease: assessment with high-resolution ultrafast CT. *Radiology*. 176, 1990, pp. 243-8.

24. **MENNA BARRETO, S. S. e CAVALAZZI, A. C.** Determinação dos Volumes Pulmonares: Métodos de mensuração dos Volumes Pulmonares. *J Pneumo.* 28 (Supl 3), Out de 2002, pp. 95-100.
25. **CHIH-YUNG, C., KIN-SUN, W., YHU-CHERING, H. AND TZOU-YIEN, L.** Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *J Paediatr Child Health.* 44, 2008, pp. 129-33.
26. **CAMARGOS, P., et al.** Bronchiolite obliterante post-infectieuse. [A. do livro] *J BLIC.* [ed.] In: de Blic J. *Pneumologie Pédiatrique.* s.l. : Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp. 72-76.
27. **BOISELLE, P.M., REYNOLDS, K.F. E ERNST, A.** Multiplanar and three-dimensional imaging of the central airways with multidetector CT. *Am J Roentgenol.* 179, 2002, pp. 301-8.
28. **HANSELL, D.M.** Small airways diseases: detection and insights with computed tomography. *Eur Respir J.* 17, 2001, pp. 1294-313.
29. **ARCE, J.D., et al.** Secuelas post-infección por adenovirus en niños: Evaluación con tomografía computada. *Rev Chil Radiol.* 2002;8:154-63. 8, 2002, pp. 154-63.
30. **JENSEN, S.P., et al.** Highresolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol.* 57, 2002, pp. 1078-85.
31. **ZHANG, L. E SILVA, F.A.** Bronquiolite obliterante em crianças. *J Pediatr.* 76, 2000, pp. 185-92.
32. **HASEGAWA Y, IMAIZUMI K, SEKIDO Y et al.** Perfusion and ventilation isotope lung scans in constrictive bronchiolitis obliterans: a series of three cases. *Respiration.* 69, 2002, pp. 550-5.
33. **DAI ZK, CHEN YW, HSU JH et al.** Correlation of pulmonary 99mTc-DTPA ventilation and 99mTc-MAA perfusion scans with pulmonary function tests in asymptomatic asthmatic children. *Nucl Med Commun.* 24, 2003, pp. 819-24.
34. **RUPPEL, G.** Manual of pulmonary function testing. Pulmonary function testing equipment. St Louis : Mosby, 1994, pp. 237-302.
35. **TEPER A, FISCHER GB, JONES MH.** Seqüelas respiratórias de doenças virais: do diagnóstico ao tratamento. *J Pediatr.* 78, 2002, Vol. Suppl 2:S, pp. 187-94.

36. **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.* 43, 2008, pp. 381-90.
37. **FISCHER GB, SARRIA EE, MATTIELLO R, MOCELIN HT, CASTRO-RODRIGUEZ JA.** Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev.* 11, 2010, pp. 233-9.
38. **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. 36, 2010, pp. 453-9.
39. **CAMPOS, LUIS EDUARDO MENDES.** B2-agonista de longa duração na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *Jornal de Pneumologia.* 3, maio/jun de 2000, Vol. 26.
40. **I CONSENSO BRASILEIRO SOBRE ESPIROMETRIA.** *J Pneumol.* mai-jun de 1996. Vol. 3, 22.
41. **FRY, D L e HYATT, R E.** Pulmonary mechanics: A unified analysis of the relationship between pressure, volume and gas flow in the lung of normal and diseased human subjects. *Am J Med.* 29, 1960, pp. 672-89.
42. **CAMELIER, AQUILES.** Parâmetros de avaliação da espirometria. Universidade Federal da Bahia. 2010.
43. **ANDRADE, E. F. et al.** Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. *J Pneumol.* 27, 2001, Vol. 3, pp. 130-6.
44. **ESTENNE, M AND HERTZ, ML.** Bronchiolitis Obliterans after Human Lung Transplantation. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine .* 2002), Vol. 166.
45. **CARVALHO, W. B. de, JOHNSTON, C e FONSECA, M. C.** Bronquiolite aguda, uma revisão atualizada. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2, 2007, Vol. 53, pp. 182-8.
46. **STEINER, R. W. P.** Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician.* 69, 2004, pp. 325-30.
47. **HILDEBRANDT, G.C.et al.** Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GvHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GvHD. *Bone Marrow Transplant.* 46, 2011, pp. 1283-1295.

48. **MITROUSKA I, TSOUMAKIDOU M, PRINIANAKIS G, MILIC-EMILI J, SIAFAKAS NM.** Effect of voluntary respiratory efforts on breath-holding time. *Respir Physiol Neurobiol.* 157, 2007, Vols. 2-3, pp. 290-4.
49. **PARKERS, M.J.** Breath-holding and its breakpoint. *Exp Physiol.* 91, 2006, pp. 1-15.
50. **VIECILI, R.B. et al.** Efeito do broncodilatador no tempo de apneia voluntária máxima em pacientes com distúrbios ventilatórios obstrutivos. *J Bras Pneumol.* 37, 2011, Vol. 6, pp. 745-751.
51. **SANTOS, R.V DOS; ROSARIO, N.A. AND RIED, C.A..** Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças. *J. bras. pneumol.* [online]. 2004, vol.30, n.1 [cited 2015-08-09], pp. 20-25 .
52. **TEPER AM, MARCOS CY, THEILER G, COLOM AJ, FAINBOIM L.** Association between HLA and the incidence of Bronchiolitis Obliterans in Argentina. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(Suppl):A382.
53. **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(4):323-30.
54. **FRANKEL LR, DERISH MT.** Respiratory syncytial virus-induced respiratory failure in the pediatric patient. *New Horizons.* 1999; 7:335-46.
55. **DAVISON C, VENTRE KM, LUCHETTI M ET AL.** Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5:482-9.
56. **BUSH, A. & MENZIES-GOW, A.** (2009). Phenotypic Differences between Pediatric and Adult Asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 6, 712-719.
57. **HISLOP, A. A.** (2002). Airway and blood vessel interaction during lung development. *J Anat*, 201, 325-334.
58. **BUSH, A.** (2005). Asthma research: The real action is in children. *Paediatr Respir Rev*, 6, 101-110
59. **STOCKS, J. & HISLOP, A. A.** (2001). Structure and function of the respiratory system: Developmental aspects and their relevance to aerosol therapy. In H.Bisgaard, C. O'Callaghan, & G. C. Smaldone (Eds.), *Drug Delivery to the Lung: Clinical Aspects.* (pp. 47-104). New York: Marcel Dekker, Inc.

60. **ABMAN S, ALAN JOBE, VICTOR CHERNICK, CAROL BLAISDELL, MARIO CASTRO, MARIA I.RAMIREZ ET AL. (2009).** Strategic plan for pediatric respiratory diseases research: An NHLBI working group report. *Pediatr Pulmonol*, 44, 2-13.
61. **STOCKS, J. & LUM, S. (2005).** Applications and future directions of infant pulmonary function testing. In J.Hammer & E. Eber (Eds.), *Paediatric Pulmonary Function Testing: (1st ed., pp. 78-93)*. Karger, Basel.
62. **MARTINEZ, F. D. (2009).** The Origins of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Early Life. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 6, 272-277.
63. **PELLEGRINO, R., VIEGI, G., BRUSASCO, V., CRAPO, R. O., BURGOS, F., CASABURI, R. ET AL. (2005).** Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* , 26, 948-968.
64. **STANOJEVIC, S., WADE, A., STOCKS, J., HANKINSON, J., COATES, A. L., PAN, H. ET AL. (2008).** Reference Ranges for Spirometry Across All Ages: A New Approach. *Am J Respir Crit Care Med*, 177, 253-260.
65. **STANOJEVIC, S., WADE, A., COLE, T. J., LUM, S., CUSTOVIC, A., SILVERMAN, M. ET AL. (2009).** Spirometry Centile Charts for Young Caucasian Children: The Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*, 180, 547-552.
66. **MILLER, MARTIN R. ET AL.** Standardisation of spirometry. ***Eur respir J***, v. 26, n. 2, p. 319-38, 2005.
67. **KNUDSON, RONALD J. ET AL.** Changes in the Normal Maximal Expiratory Flow-Volume Curve with Growth and Aging 1–3. ***American Review of Respiratory Disease***, v. 127, n. 6, p. 725-734, 1983.
68. **PÉREZ-PADILLA, ROGELIO ET AL.** Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*, v. 42, n. 7, p. 317-325, 2006.
69. **JONES MH.** Manobras expiratórias forçadas em lactentes. In: SBPT, ed. *Jornal de Pneumologia: Diretrizes para teste de função pulmonar 2002*:S 222.
70. **JONES MH, DELFIM, ML, KALLFELZ, ML, VITOLA, L, PITREZ, PMC, STEIN, R.** Pulmonary function in infants with post-infectious bronchiolitis obliterans. . *ATS International Conference; 2002; Atlanta; 2002.*

71. **BUSH A** (2008). COPD: A Pediatric Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 5, 53-67.

7. ARTIGO

EVOLUÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM UMA COORTE DE CRIANÇAS COM BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA

Raqueli Biscayno Viecili da Silveira¹, Edgar E. Sarria Icaza², Rita Mattiello³,
Helena T. Mocellin^{4,5,6}, Diego D. Brandenburg⁶, Gilberto B. Fischer^{1,4,5,6}

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2. Departamento de Biologia e Farmácia, Graduação em Medicina, Universidade de Santa Cruz do Sul

3. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

5. Ambulatório de Pneumologia Pediátrica, Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas, Secretaria Municipal de Saúde, Porto Alegre.

6. Docente Colaborador, Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas, Ufrgs Serviço de Pneumologia Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre

Resumo

Introdução: A Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa (BOPI) é uma síndrome clínica rara e grave caracterizada por sinais e sintomas persistentes de obstrução crônica das pequenas vias aéreas.

Objetivos: o objetivo do presente estudo é avaliar a evolução da função pulmonar de uma coorte de acompanhamento de pacientes com BOPI de Porto Alegre, Brasil.

Métodos: Foram incluídas crianças, adolescentes com BOPI, de ambos os sexos, em acompanhamento de longo prazo nos ambulatórios de pneumologia pediátrica dos hospitais da Criança Santo Antônio e Materno-Infantil Presidente Vargas, ambos de Porto Alegre, Brasil.

Resultados: Quanto a análise das variáveis da função pulmonar, as médias globais dos dez pontos analisados no tempo para cada variável foram: da CVF foi de 68,8% ± 17,7, do VEF1 foi 48% ± 15, do VEF1/CVF foi 66% ± 17, e do FEF25-75 foi 25,4% ± 14. Longitudinalmente, encontramos que houve melhora estatística e clínica, significativa, da CVF (p=0,04). Já as variáveis VEF1 e o FEF25-75, que refletem melhor o componente obstrutivo, não apresentaram mudanças significativas tanto estatisticamente (p=0,708 e p=0,873 respectivamente) quanto clinicamente, mantendo valores similares no percentual do predito ao longo do tempo. A relação VEF1/CVF sofreu uma mudança estatisticamente significativa (p=0,015), clinicamente explicável pela maior melhora da CVF comparado com o VEF1.

Conclusões: Em conclusão, os resultados do nosso estudo sugerem que, em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa, o componente obstrutivo da função pulmonar (VEF1 e FEF25-75) sofre poucas modificações significativas, deletérias ou benéficas, ao longo do tempo. A capacidade vital forçada, por outro lado, sofre um aumento progressivo ao longo do tempo que pode ser de grande importância como fator de proteção quando iniciar o declínio fisiológico da função pulmonar na idade adulta

Palavras-Chaves: Bronquiolite Obliterante Pós-Infecciosa, teste de função pulmonar, tomografia computadorizada de alta resolução.

Abstract

Introduction: The Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans (PIBO) is a rare and serious clinical syndrome characterized by persistent signs and symptoms of small airways' chronic obstruction.

Objectives: The objective of this study is evaluate the evolution of pulmonary function in a monitoring cohort of patients with PIBO from Porto Alegre, Brazil.

Methods: Children, adolescents with PIBO, of both sexes were included, in long-term monitoring in pediatric pneumology clinics of Santo Antônio children's hospital and Presidente Vargas maternal and child hospital, both from Porto Alegre, Brazil.

Results: Regarding the analysis of the variables of pulmonary function, the global average of ten points analyzed in the time for each variable were: from CVF was $68,8\% \pm 17,7$, from VEF1 was $48\% \pm 15$, from VEF1/CVF was $66\% \pm 17$ and from FEF25-75 was $25,4\% \pm 14$. Lengthwise, we found that there was an statistical and clinical improvement, significant, from CVF ($p=0,04$). However, the variables VEF1 and the FEF25-75, which better reflect the osbstructive component, don't show significant changes as statistically ($p=0,708$ and $p=0,873$ respectively) as clinically, keeping similar values in percentage of the predicted over time. The relation VEF1/CVF suffered a statistically significant change ($p=0,015$), clinically explained by the greatest improvement in CVF compared with VEF1.

Conclusões: In conclusion, the results of our study suggest that, in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans, the obstructive component of pulmonary function (FEV 1 and FEF 25-75) suffers few significant changes, deleterious or beneficial, over time. The forced vital capacity, on the other hand, suffers a progressive increase over time which can be of great importance as protective factor when start the physiological decline of pulmonary function in adult age.

Keywords: Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans, pulmonary function test, computed tomography of high resolution.

Introdução

A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) é uma doença pulmonar obstrutiva crônica em crianças, secundária a um processo infeccioso das vias aéreas inferiores, que tem uma repercussão funcional deletéria importante.¹ Nas últimas duas décadas do século XX houve um número elevado de casos em países do hemisfério sul, particularmente no cone sul da América.¹ Tipicamente, lactentes com bronquiolite viral aguda apresentavam uma evolução muito grave, com internação em unidades de cuidados intensivos e necessidade de ventilação mecânica, hipoxemia prolongada e persistência de sibilâncias e estertores de pequena borbulha na ausculta pulmonar.^{1,2} O principal germe causante dos quadros infecciosos que antecederam o desenvolvimento da BOPI foi o Adenovírus, particularmente o sorotipo 10, que também foi identificado em casos de BOPI na Korean, mas os pesquisadores sul-americanos identificaram também uma variante nova, um haplótipo de HLA DR8-DQB1*0302, em pacientes da Argentina e Chile. Epidemiologicamente infere-se que também pudesse ser responsável por boa parte dos casos dos outros países da região, incluindo a região sul do Brasil.^{2,3,4}

As provas de função pulmonar, particularmente a espirometria, constituem métodos não invasivos e práticos de realizar; fornecem desfechos capazes de refletir e acompanhar a progressão das alterações funcionais da BOPI, na sua condição de doença pulmonar obstrutiva crônica.^{5,6} O estudo seminal que avaliou a função pulmonar de lactentes com BOPI, após o evento desencadeante, demonstrou uma alteração ventilatória obstrutiva grave e fixa.⁷ A evolução das crianças com BOPI, desde o estabelecimento do diagnóstico quando lactente até a idade escolar, é de exacerbações frequentes com ou sem sobre-infeções, internações recorrentes e hipoxemia que melhoram com o crescimento pulmonar que acompanha ao crescimento da criança.⁸ Contudo, os estudos que avaliaram função pulmonar na idade escolar, encontraram que os achados quando lactentes, persistiam em maior ou menor grau.^{9,10,11} Assim, não há uma opinião homogênea sobre se a BOPI é uma doença progressiva, com autores sugerindo que há possibilidades de recuperação funcional completa,

baseados na função pulmonar^{9,10,11} e outros que sugerem perda progressiva, baseados na função pulmonar associado a marcadores celulares de inflamação na via aérea.¹² Recentemente, um estudo argentino de acompanhamento a longo prazo concluiu que, os pacientes com BOPI, a pesar de continuar com um comprometimento obstructivo importante, determinado pela injúria inicial quando lactente, sim apresentam melhora progressiva da função pulmonar, mas a um ritmo menor que os seus pares hígidos.⁸ Em 2010 publicou-se achados da função pulmonar dos nossos pacientes quando escolares, encontrando obstrução grave da via aérea com resposta incompleta aos broncodilatadores. Tais resultados, ainda quando relevantes, constituíram o retrato funcional de um momento, mas não em termos de evolução. Assim, o objetivo do presente estudo é avaliar a evolução da função pulmonar de uma coorte de acompanhamento de pacientes com BOPI de Porto Alegre, Brasil.

Métodos

Foram incluídas crianças, adolescentes com BOPI, de ambos os sexos, em acompanhamento de longo prazo nos ambulatórios de pneumologia pediátrica dos hospitais da Criança Santo Antônio e Materno-Infantil Presidente Vargas, ambos de Porto Alegre, Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (CAAE: 03483912.2.0000.5327), centro onde atualmente acompanham a maioria destes pacientes, sempre com membros do mesmo grupo de clínico com o qual iniciaram o acompanhamento desde o diagnóstico inicial. O diagnóstico de BOPI, no início desse acompanhamento, esteve baseado na soma de critérios clínicos e imagenológicos, citados em estudos prévios tanto do nosso grupo quanto de outros grupos que acompanham pacientes com BOPI.^{11,12}

Para o presente estudo, os pacientes deveriam contar com, pelo menos, 3 espirometrias ao longo do período de acompanhamento, entre os 6 e 18 anos de idade, sempre e quando as mesmas tivessem sido realizadas em períodos de estabilidade clínica e distantes da ocorrência de exacerbações em mais de 2 semanas e em anos diferentes. As espirometrias deveriam preencher os critérios

de aceitabilidade e reprodutibilidade da American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS), e ambas provas seguiram, para a sua realização e interpretação, as recomendações técnicas da ATS de 1991,¹⁵ ou da ATS/ERS¹⁶, como já foi descrito.¹¹

As variáveis funcionais foram estudadas, como percentuais do predito segundo os valores de referência de Polgar.¹⁷ Os valores analisados foram todos basais (pré broncodilatador). As variáveis espirométricas estudadas foram, a Capacidade Vital Forçada (CVF); o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo da CVF (VEF₁); a relação CVF/VEF₁; e o Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF (VEF₂₅₋₇₅).

Também foram incluídas dados considerados importantes na caracterização básica da nossa população. Assim, incluímos, sexo, idade no momento do início do presente estudo, idade da injúria inicial, necessidade de ventilação mecânica durante o período agudo inicial, necessidade de oxigênio domiciliar, e idade do diagnóstico.

Análise Estatística

Para descrever as variáveis, foram utilizadas as frequências absolutas e relativas, ou médias e desvio padrões, dependendo se as variáveis eram categóricas ou quantitativas.

Para analisarmos as espirometrias ao longo do tempo (medidas repetidas), utilizamos os modelos mistos, escolhendo AR como matriz de correlação. As variáveis de função pulmonar (CV, VEF₁, VEF₁/CVF e FEF₂₅₋₇₅) foram utilizadas como variáveis de resposta e o tempo em que foram realizadas as espirometrias como variável preditora. O intercepto e a variável tempo foram avaliados como efeitos fixos (Edwards, 2000). O valor $p < 0,05$ foi definido como nível de significância para todas as nossas análises. Os valores resultantes das análises foram utilizados para construir gráficos que representassem a tendência de cada variável ao longo do tempo.

Resultados

Preencheram critérios de inclusão 61 sujeitos. As características da amostra estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Dados Demográficos e Descritivos.

Idade Atual (anos)	18,52 ± 4,2 anos
Idade da Injúria	7,3 ± 5,8 meses
Idade do Diagnóstico	11 ± 7 meses
Cuidados Intensivos (sim)	37 (60,7%)
Ventilação Mecânica (sim)	30 (49,2%)
Oxigênio Domiciliar (sim)	21 (34,4%)
Sexo Masculino	42 (68,9%)

A maioria de crianças eram do sexo masculino; seis de cada 10 crianças precisaram de cuidados intensivos, e 80% destas requereram de suporte ventilatório mecânico e pouco mais de 30% precisaram de oxigênio domiciliar após alta do hospital. A idade do diagnóstico teve uma média de 11 meses.

Quanto a análise das variáveis da função pulmonar, as médias globais dos dez pontos analisados no tempo para cada variável foram: da CVF foi de 68,8% ± 17,7, do VEF1 foi 48% ± 15, do VEF1/CVF foi 66% ± 17, e do FEF25-75 foi 25,4% ± 14.

Longitudinalmente, encontramos que houve melhora estatística e clínica, significativa, da CVF ($p=0,04$). Já as variáveis VEF1 e o FEF25-75, que refletem melhor o componente obstrutivo, não apresentaram mudanças significativas tanto estatisticamente ($p=0,708$ e $p=0,873$ respectivamente) quanto clinicamente, mantendo valores similares no percentual do predito ao longo do tempo. A relação VEF1/CVF sofreu uma mudança estatisticamente significativa ($p=0,015$), clinicamente explicável pela maior melhora da CVF comparado com

o VEF1. Nas figuras 1 a 4 se representa graficamente os resultados longitudinais das variáveis de função pulmonar.

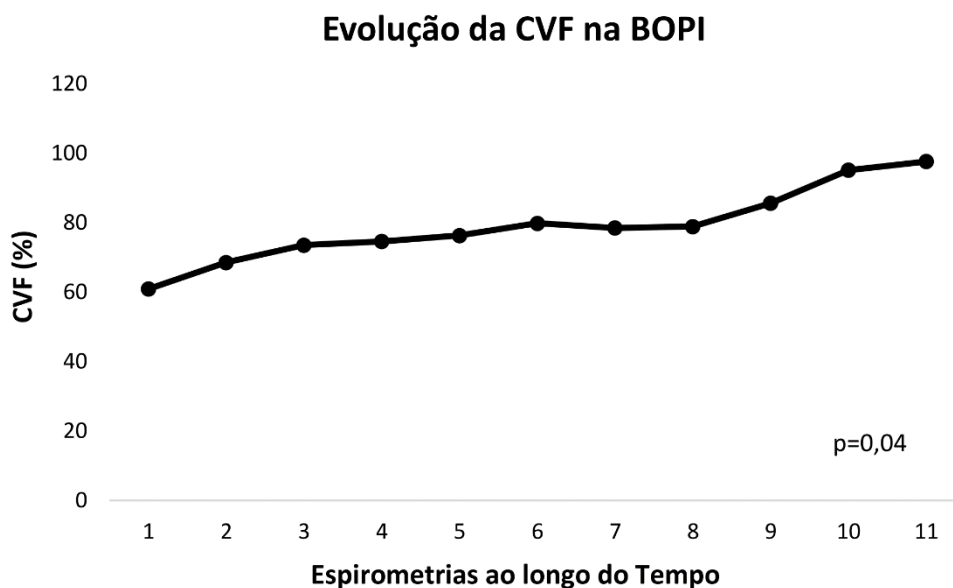


Figura 1. Evolução da CVF na BOPI, de acordo com as espirometrias ao longo do tempo. CVF=Capacidade vital Forçada; (%) Percentual do Predito.

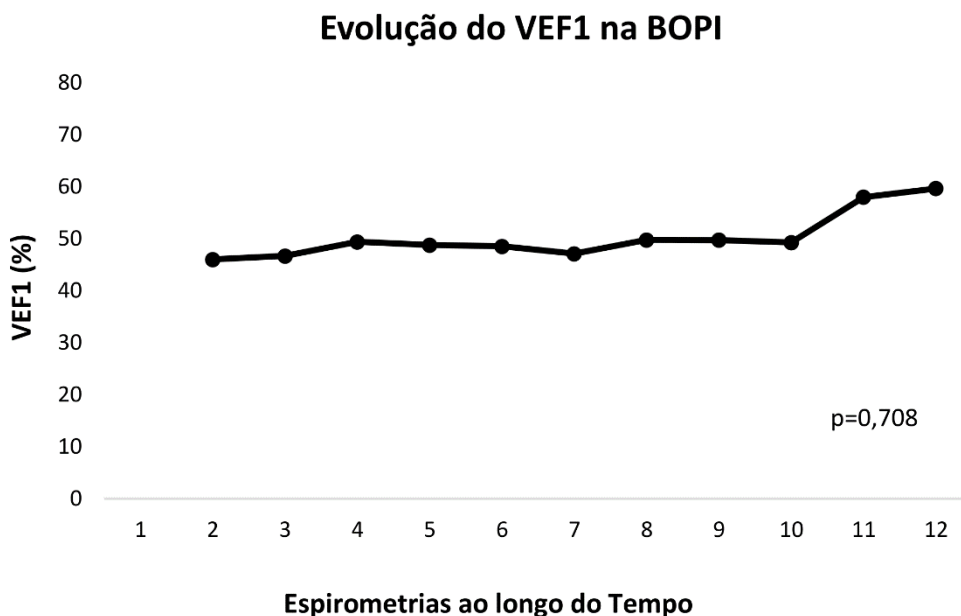


Figura 2. Evolução do VEF1 na BOPI, de acordo com as espirometrias ao longo do tempo. VEF1=Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo da CVF; CVF=Capacidade Vital Forçada; (%) Percentual do Predito.

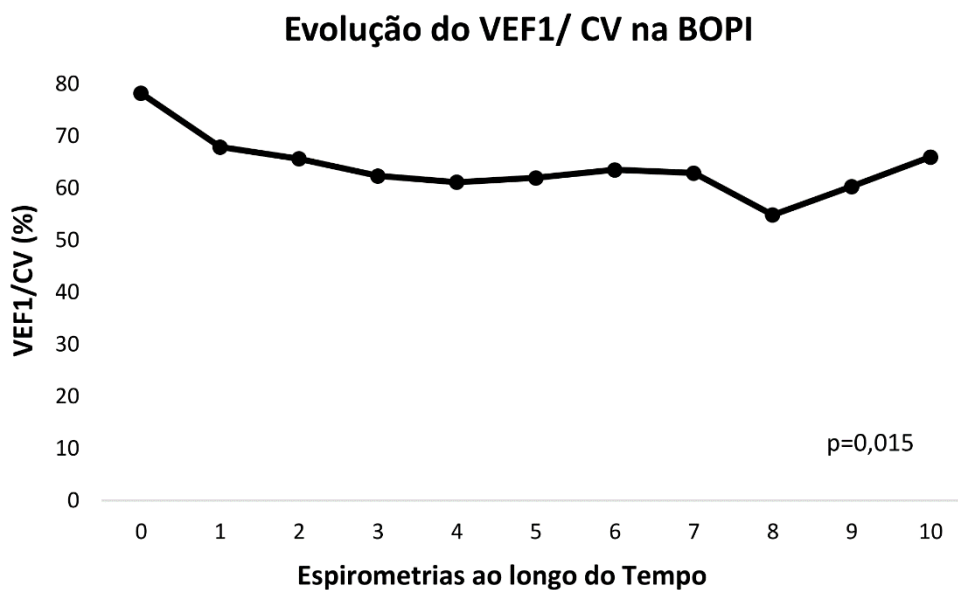


Figura 3. Evolução do VEF1/CVF na BOPI, de acordo com as espirometrias ao longo do tempo. VEF1=Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo da CVF; CVF=Capacidade Vital Forçada; (%) Percentual do Preditado.

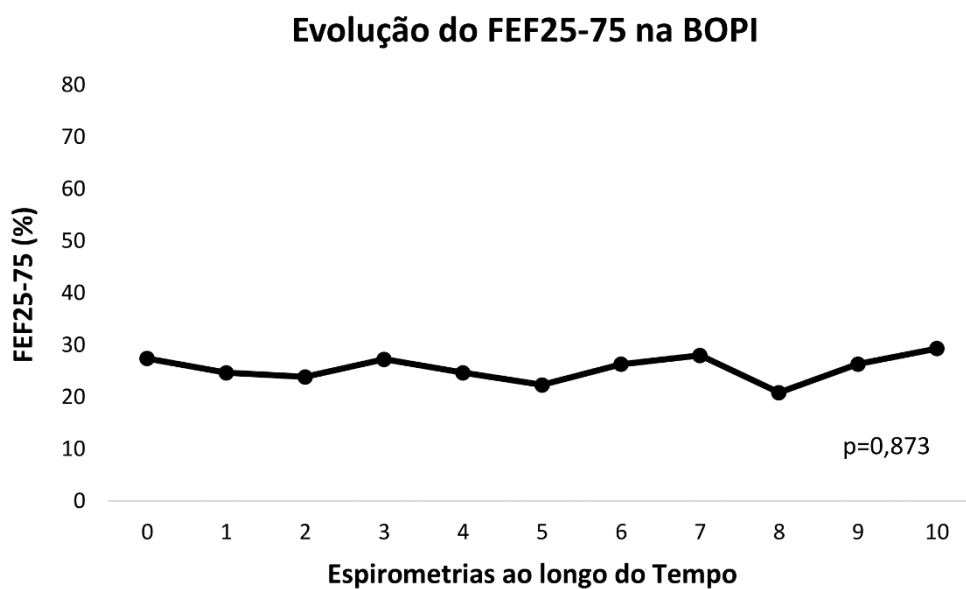


Figura 4. Evolução do FEF25-75 na BOPI, de acordo com as espirometrias ao longo do tempo. FEF25-75= Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF; CVF=Capacidade Vital Forçada; (%) Percentual do Preditado.

Discussão

Os resultados do presente estudo sugerem que, nas crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós infecciosa, o marcado componente obstrutivo da função pulmonar sofre, longitudinalmente, poucas modificações significativas. De maneira diferente, a capacidade vital forçada apresenta um aumento progressivo ao longo do tempo.²⁰

O primeiro estudo a postular que a BOPI é uma doença progressiva foi de um grupo italiano em 2008.¹² Os seus resultados estavam baseados em dados de função pulmonar e marcadores inflamatórios presentes no lavado broncoalveolar.¹² A limitação principal do estudo foi o número pequeno de pacientes, acompanhados não homogeneamente em diversos centros, com início de acompanhamento muito variável entre eles, com poucos pontos de avaliação funcional e com a inclusão de resultados de sujeitos até de 27 anos. A decisão de estudar marcadores inflamatórios foi importante, mas os achados correspondentes não são um bom desfecho de doença progressiva e sim de atividade inflamatória, plausível uma vez que, na BOPI, as sequelas da injúria inicial se traduzem em alterações histológicas das áreas comprometidas.²² Alguns estudos encontraram, inclusive, que crianças com critérios para BOPI, normalizaram a sua função pulmonar após alguns anos de acompanhamento.^{9,10,25} É possível que ambas posições, a de considerar que a doença seja claramente progressiva ou que a mesma tenha possibilidades de grande melhora, sejam os extremos do *continuum* de uma doença sobre a qual ainda não temos todas as respostas. Se o comprometimento é imunologicamente mediado, mas com afetação variável das áreas pulmonares, é possível assumir que existam graus diversos de comprometimento, onde os piores foram a óbito. O subgrupo seguinte, bastante comprometido, mas que sobreviveu, é considerado o mais representativo da doença, talvez pelas necessidades complexas e de manejo multidisciplinar. Restaria um terceiro subgrupo, menor grau de sequelas, que detenta uma qualidade de vida normal ou quase normal quando comparada à do subgrupo de manejo complexo, de quem inicialmente não parecia se diferenciar.^{28,29,30}

Seguindo essa lógica, o nosso estudo, baseado na população que preenche os critérios clássicos do subgrupo bastante comprometido, não demonstrou uma progressão (deterioro) da função pulmonar. Previamente, o nosso grupo tinha concluído que piores resultados iniciais na tomografia de tórax prediziam piores resultados de função pulmonar 10 anos após.^{11,31,33} No presente estudo complementamos essa conclusão, ao encontramos que, ainda quando inicialmente exista maior comprometimento morfo-funcional, e a função pulmonar esteja alterada, a mesma se mantém estável, sem deterioro neto, ao longo do tempo até o final da adolescência.

Concordamos com a publicação recente do grupo do Hospital Ricardo Gutierrez (Argentina) quanto a que há crescimento pulmonar, provavelmente às expensas da alveolarização em áreas não prejudicadas pela injúria inicial.²⁹ Esta injúria ocorre antes dos 2 anos, mas fundamentalmente antes de completar o primeiro ano de vida (na nossa amostra, a média foi de 7 meses), período do desenvolvimento pulmonar caracterizado por intensa alveolarização. Igualmente concordamos quanto a que o pulmão e a função pulmonar das crianças com BOPI, similar às crianças híginas, estão determinadas pelo crescimento somático, mas a uma velocidade e extensão menor que nas crianças saudáveis. O nosso enfoque difere daquele do estudo Argentino, permitindo que ambos se complementem. O estudo de Colom e cols. salienta os aspectos de desenvolvimento somático que explicam como a função pulmonar cresce junto com a altura do sujeito.²⁹ Já o nosso estudo salienta que, independentemente do aumento neto dos volumes e fluxos, a função pulmonar se mantém comprometida, mas estável ao longo dos anos, quando é avaliada ajustando por altura e sexo.^{17,35,38} É importante salientar, que ambos estudos refletem a experiência de dois grupos de centros de nível terciário, que tem coortes de acompanhamento onde a abordagem multidisciplinar permite otimizar o manejo destes pacientes.^{34,37,40}

As figuras das variáveis espirométricas ao longo do tempo permitem visualizar a tendência que cada uma tem até os 18 anos. Similar a outros estudos, a CVF demonstrou um claro aumento, entanto que VEF1 e FEF25-75, que refletem melhor vias aéreas de médio e pequeno calibre, mantêm seus valores sem mudanças significativas, clinicamente ou estatisticamente. Ambas variáveis continuam demonstrando uma obstrução muito importante da via aérea

que compromete o desempenho físico⁴¹ e, por tanto na qualidade de vida destes indivíduos. Inferimos que o declínio fisiológico progressivo da função pulmonar na idade adulta provavelmente seja mais acentuado nos sujeitos com BOPI. Por outro lado, o fato da CVF demonstrar um crescimento significativo, estatístico e clínico, é importante visto que esta variável é preditora de melhor sobrevida tanto em população geral quanto em população com doença respiratória crônica.^{42,43,44}

A principal limitação do nosso estudo é a utilização do percentual do predito e não escore-z. Estatisticamente, o escore-z é considerado uma medida mais robusta; ainda assim, a utilização sistemática do percentual do predito, com a devida abordagem estatística, nos permitiu demonstrar o que pretendíamos, isto é, o comportamento ao longo do tempo das variáveis espirométricas. Outra limitação pode ser a utilização dos valores de referência de Polgar no lugar dos da GLI (Global Lung Function Initiative); os estudos sugerem que os valores de referência de Polgar diferem aproximadamente 5-7% dos da GLI quanto a FVC e menos para FEV1, o que não consideramos tenha um impacto significativo nos resultados quando avaliamos um grupo de sujeitos. Novamente, independentemente do valor de referência utilizado a mensagem resultante do nosso estudo é consistente.^{45,46,47}

Em conclusão, os resultados do nosso estudo sugerem que, em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa, o componente obstrutivo da função pulmonar (VEF1 e FEF25-75) sofre poucas modificações significativas, deletérias ou benéficas, ao longo do tempo. A capacidade vital forçada, por outro lado, sofre um aumento progressivo ao longo do tempo que pode ser de grande importância como fator de proteção quando iniciar o declínio fisiológico da função pulmonar na idade adulta.

Referências Bibliográficas do Artigo

1. **SHAW RJ, DJUKANOVIC R, TASHKIN DP, MILLAR AB, DU BOIS RM, ORR PA.** The role of small airways in lung disease. *Respir Med.* 2002, p. 96:67.80.
2. **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, Vol. 44, pp. 450-6.
3. **MANOHA C, ESPINOSA S, AHO SL, HUET F, POTHIER P.** Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol.* 2007, Vol. 38, pp. 221-6.
4. **LOBO AL, GUARDIANO M, NUNES T, AZEVEDO I, VAZ LG.** Postinfectious bronchiolitis obliterans in children. 2007, Vol. 13, pp. 495-509.
5. **ZHANG L, IRION K, KOZAKEWICH H, REID L, CAMARGO JJ, DA SILVA PORTO N, et al.** Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. 2000, 29, pp. 341-50.
6. **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.* 84, 2008, Vol. 4, pp. 337-43.
7. **TEPER AM, MARCOS CY, THEILER G, COLOM AJ, FAINBOIM L.** Association between HLA and the incidence of bronchiolitis obliterans in Argentina (abstract). *Am J Respir Crit Care Med.* 169, 2004, p. 382.
8. **COLOM, A.J. e TEPER, A.M.** Postinfectious bronchiolitis obliterans. *Arch Argent Pediatr.* 2009, 107, pp. 160-7.
9. **ZHANG, L., et al., et al.** High resolution computed tomograph findings in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. *Journal of Thoracic Imaging.* 14, 1999, pp. 85-9.
10. **CASTRO-RODRIGUEZ JA, DASZENIES C, GARCIA M, MEYER R, GONZALES R.** Adenovirus pneumonia in infantis and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol.* 2006 Oct;41(10):947-53.
11. **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. 36, 2010, pp. 453-9.
12. **CASTRO-RODRIGUEZ JA, RODRIGUEZ-MARTINEZ CE, SOSSA BRICEÑO MP.** *Paediatr Respir Rev.* 2015 Jan 9. pii: S1526-0542(15)00003-2. doi: 10.1016/j.prrv.2014.11.004. [Epub ahead of print] Review.
 13. **CHIEN, PJ MARTIN AND JW.** What we know and mostly do not know about bronchiolitis obliterans Syndrome. *Bone Marrow Transplantation .* 47, 2012, pp. 1-4.
 14. **FRANQUET., T.** Técnicas de imagen en la exploración de la vía aérea pequeña: asma y EPOC. 2011, Vol. Supl 2, 47, pp. 20-26.
 15. Lung Function Testing: Selection of reference values and interpretive strategies. **American Thoracic Society**, *American Review of Respiratory Disease*, 144:1202-1218 (1991).
 16. **MILLER MR, CRAPO R, HANKINSON J, ET AL.** General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153–161
 17. **POLGAR G, PROMADHAT V, EDITORS.** Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: Saunders; 1971. 273p.
 18. **SWYER, P.R. e JAMES, G.C.** A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax.* 8, 1953, pp. 133-6.
 19. **MACLEOD, W.M.** Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax.* 9, 1954, pp. 147-53.
 20. **SARDÓN, et al.** Bronquiolitis obliterante. Evolucion a medio plazo. *An Pediatr.* 76, 2012, Vol. 2, pp. 58-64.
 21. **MOONNUMAKAL, S.P. and FAN, L.L.** Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr.* 20, 2008, pp. 272-8.
 22. **MAUAD T, DOLHNIKOFF M;** São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:466-74.
 23. **PALOMINO MA, LARRAÑAGA C, VILLAGRA E, CAMACHO J, AVENDAÑO LF.** Adenovirus and respiratory syncytial virus-adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants. 23, 2004, pp. 337-41.

24. **CARVALHO, R. A, CUNHA, R. D e BARRETO, S. S. M.** Distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar na bronquiolite viral aguda. *Jornal de pediatria.* 2, 2002, Vol. 78.
25. **RUBIN, F. M e FISCHER, G. B.** Característica clínicas e da saturação transcutânea de oxigênio em lactentes hospitalizados com bronquiolite viral aguda. *Jornal de pediatria.* 5, 2003, Vol. 79.
26. **CHANG AB, MASEL JP, MASTERS B.** Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol.* 28, 1998, pp. 23-9.
27. **HARDY, K.A., SCHIDLOW, D.V. e ZAERI, N.** Obliterative bronchiolitis in children. *Chest.* 93, 1988, pp. 460-66.
28. **HODGES, I.G.C., et al., et al.** Cause and management of bronchiolitis with chronic obstructive features. *Arch Dis Child.* 57, 1982, pp. 495-99.
29. **COLOM A, MAFFEY A, GARCIA BOURNISSEN F, TEPER A.** *Thorax.* 2015 Aug;70(8):793. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207112. Epub 2015 May 7. No abstract available. PMID:25953478
30. **LYNCH, D.A., et al., et al.** Pediatric pulmonary disease: assessment with high-resolution ultrafast CT. *Radiology.* 176, 1990, pp. 243-8.
31. **MENNA BARRETO, S. S. e CAVALAZZI, A. C.** Determinação dos Volumes Pulmonares: Métodos de mensuração dos Volumes Pulmonares. *J Pneumo.* 28 (Supl 3), Out de 2002, pp. 95-100.
32. **CHIU, C.Y., et al.** Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *J Paediatr Child Health.* 44, 2008, pp. 129-33.
33. **CAMARGOS, P., et al.** Bronchiolite oblitérante post-infectieuse. [A. do livro] *J BLIC.* [ed.] In: de Blic J. *Pneumologie Pédiatrique.* s.l. : Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp. 72-76.
34. **BOISELLE, P.M., REYNOLDS, K.F. E ERNST, A.** Multiplanar and three-dimensional imaging of the central airways with multidetector CT. *Am J Roentgenol.* . 179, 2002, pp. 301-8.
35. **HANSELL, D.M.** Small airways diseases: detection and insights with computed tomography. *Eur Respir J.* . 17, 2001, pp. 1294-313.

36. **ARCE, J.D., et al.** Secuelas post-infección por adenovirus en niños: Evaluación con tomografía computada. *Rev Chil Radiol.* 2002;8:154-63. 8, 2002, pp. 154-63.
37. **JENSEN, S.P., et al.** Highresolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol.* . 57, 2002, pp. 1078-85.
38. **ZHANG, L. E SILVA, F.A.** Bronquiolite obliterante em crianças. *J Pediatr.* 76, 2000, pp. 185-92.
39. **HASEGAWA Y, IMAIZUMI K, SEKIDO Y et al.** Perfusion and ventilation isotope lung scans in constrictive bronchiolitis obliterans: a series of three cases. *Respiration.* 69, 2002, pp. 550-5.
72. **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.* 84, 2008, Vol. 4, pp. 337-43.
40. **DAI ZK, CHEN YW, HSU JH et al.** Correlation of pulmonary 99mTc- DTPA ventilation and 99mTc-MAA perfusion scans with pulmonary function tests in asymptomatic asthmatic children. *Nucl Med Commun.* 24, 2003, pp. 819-24.
41. Forced vital capacity, airway obstruction and survival in a general population sample from the USA, **Burney; Thorax** 2011;66:49e54. doi:10.1136/thx.2010.147041).
42. **SOUZA, M.H.L. e ELIAS, D.O.** Fundamentos da Circulação Extracorpórea. 2ª Edição. Rio de Janeiro : s.n., 2006.
43. **RUPPEL, G.** Manual of pulmonary function testing. Pulmonary function testing equipment. St Louis : Mosby, 1994, pp. 237-302.
44. **TEPER A, FISCHER GB, JONES MH.** Seqüelas respiratórias de doenças virais: do diagnóstico ao tratamento. *J Pediatr.* 78, 2002, Vol. Suppl 2:S, pp. 187-94.
45. **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.* 43, 2008, pp. 381-90.

46. **FISCHER GB, SARRIA EE, MATTIELLO R, MOCELIN HT, CASTRO-RODRIGUEZ JA.** Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev.* 11, 2010, pp. 233-9.
47. **GARROW, J.S. et al.** A new method of a measuring the body density of obese adults. *British Journal of Nutrition.* 42, 1979, pp. 1173-83.
48. **DEMPSTER, P. e AITKENS, S.,** A new air displacement method for determination of human body composition. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 27, 1995, pp. 1692-7.
49. **CAMPOS, Luis Eduardo Mendes.** B2-agonista de longa duração na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *Jornal de Pneumologia.* 3, maio/jun de 2000, Vol. 26.
50. **I CONSENSO BRASILEIRO SOBRE ESPIROMETRIA.** *J Pneumol.* mai-jun de 1996. Vol. 3, 22.
51. **FRY, D L e HYATT, R E.** Pulmonary mechanics: A unified analysis of the relationship between pressure, volume and gas flow in the lung of normal and diseased human subjects. *Am J Med.* 29, 1960, pp. 672-89.
52. **CAMELIER, Aquiles.** Parâmetros de avaliação da espirometria. Universidade Federal da Bahia. 2010.
53. **ANDRADE, E. F. et al.** Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. *J Pneumol.* 27, 2001, Vol. 3, pp. 130-6.
54. **ESTENNE, M AND HERTZ, ML.** Bronchiolitis Obliterans after Human Lung Transplantation. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE .* 2002), Vol. 166.
55. **CARVALHO, W. B. de, JOHNSTON, C e FONSECA, M. C.** Bronquiolite aguda, uma revisão atualizada. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2, 2007, Vol. 53, pp. 182-8.
56. **STEINER, R. W. P.** Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician.* 69, 2004, pp. 325-30.
57. **HILDEBRANDT, G.C.et al.** Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GvHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GvHD. *Bone Marrow Transplant.* 46, 2011, pp. 1283-1295.
58. **MITROUSKA I, TSOUMAKIDOU M, PRINIANAKIS G, MILIC-EMILI J, SIAFAKAS NM.** Effect of voluntary respiratory efforts on breath-holding time. *Respir Physiol Neurobiol.* 157, 2007, Vols. 2-3, pp. 290-4.

59. **VIECILI, R.B. et al.** Efeito do broncodilatador no tempo de apneia voluntária máxima em pacientes com distúrbios ventilatórios obstrutivos. *J Bras Pneumol.* 37, 2011, Vol. 6, pp. 745-751.
60. **SANTOS, R.V DOS; ROSARIO, N.A. AND RIED, C.A.** Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças. *J. bras. pneumol.* [online]. 2004, vol.30, n.1 [cited 2015-08-09], pp. 20-25 .
61. **TEPER AM, MARCOS CY, THEILER G, COLOM AJ, FAINBOIM L.** Association between HLA and the incidence of Bronchiolitis Obliterans in Argentina. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(Suppl):A382.
62. **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(4):323-30.
63. **FRANKEL LR, DERISH MT.** Respiratory syncytial virus-induced respiratory failure in the pediatric patient. *New Horizons.* 1999; 7:335-46.
64. **DAVISON C, VENTRE KM, LUCHETTI M ET AL.** Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5:482-9.
65. **EDWARDS LJ.** Modern statistical techniques for the analysis of longitudinal data in biomedical research. *Pediatric pulmonology.* 2000 Oct;30(4):330-44.

8. CONCLUSÃO

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

Em conclusão, os resultados do nosso estudo sugerem que, em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa, o componente obstrutivo da função pulmonar (VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅) sofre poucas modificações significativas, deletérias ou benéficas, ao longo do tempo. A capacidade vital forçada, por outro lado, sofre um aumento progressivo ao longo do tempo que

pode ser de grande importância como fator de proteção quando iniciar o declínio fisiológico da função pulmonar na idade adulta.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo apresenta uma série de limitações. Os pacientes foram selecionados a partir de consultas realizadas por um grupo de Especialistas de dois Centros Hospitalares de Pneumopediatria, porém o carácter eminentemente retrospectivo desta avaliação clínica, com viés de memória que este tipo de estudos implica (Bush, 2008) impediu-nos de utilizarmos um número de pacientes maior. Julgamos, porém, que seria um critério fundamental a ser incluído num projeto investigacional prospectivo, pois a Evolução da Função Pulmonar constitui um marcador clínico com valor indiscutível na progressão ou estabilidade desta doença.

Os pacientes com BOPI expressam abordagens diagnósticas e terapêuticas heterogêneas, relacionadas com a amplitude temporal em que o seu acompanhamento foi efetuado, pelo que podem expressar variabilidade clínica cujas interpretações poderiam ser complexas. Fervores persistentes

emergiram, no entanto, de forma tão distintiva, que consideramos ser de incluir numa próxima investigação.

É indiscutível o interesse que estes resultados têm num estudo desta natureza. Desta forma ao optarmos pela Evolução da Função Pulmonar, temos a noção de que existe ainda um longo caminho a percorrer, quer na demonstração das componentes limitativas, quer sobretudo da eficácia de intervenções ou de programas de reabilitação, fisiopatologia e progressão da BOPI, farmacologia, biomarcadores, biópsias pulmonares, prognósticos e, finalmente, o grande desafio - a transferência destes pacientes pediátricos para as clínicas de adultos, em idade particularmente exigente e com limitações ao esforço pouco comuns.

A BOPI é uma doença rara pelo que, numa perspectiva de alargamento de amostragem necessária ao estabelecimento de critérios terapêuticos, seria necessária a realização de estudos multicêntricos, possivelmente transnacionais ou mesmo intercontinentais para melhor descrevê-la e conhecê-la na fisiopatologia, diagnóstico, prognóstico e tratamento.