
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAUDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

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

TESE DE DOUTORADO

RITA MATTIELLO

Porto Alegre, Brasil

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAUDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

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

RITA MATTIELLO

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor

Orientador: Gilberto Bueno Fischer

Porto Alegre, Brasil

2010

M444c Mattiello, Rita

Caracterização da função pulmonar em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa / Rita Mattiello ; orient. Gilberto Bueno Fischer. – 2010.

158 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul.
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Bronquiolite obliterante 2. Complicações 3. Testes de função respiratória 4. Criança 5. Adolescente I. Fischer, Gilberto Bueno II. Título.

NLM: WS 280

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

22 de Novembro de 2010

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Marcus Herbert Jones

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Prof. José da Silva Moreira

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Marcelo Zubaran Goldani

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Luiz e Janete Mattiello

AGRADECIMENTOS

Ao meu Co-Orientador Dr. Edgar E. Sarria, pelos ensinamentos, incentivo, dedicação, disposição e participação em todas as fases desse projeto.

Ao meu Orientador Dr. Gilberto Bueno Fischer pelo exemplo e incentivo profissional, apoio incondicional e a confiança em mim depositada.

Ao Professor Dr. Marcelo Goldani pelo seu importante apoio durante a realização da pesquisa.

Al Profesor Dr. Javier Mallol, por su afecto y sus enseñanzas; por las discusiones científicas a medio día (con bocadillos de palta), y por sus consejos.

To Professor Dr. Robert Tepper, for the opportunity to learn while working and to work while learning.

À equipe da pneumologia pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio, por seu profissionalismo.

Ao CNPQ pela concessão da bolsa de doutorado.

À família: os Mattiello, os Sarria Icaza, os Albuquerque Sarria, os Aramburu Sarria e ao Gabriel Sarria por todo amor e incentivo.

Ao amigo/tio Antônio Coroneti pelos valiosos conselhos de vida.

To Nate Mantsue, for his “all-American Sunday-breakfasts”, taxicab services, great conversations and, *long story short*, for being best neighbor and faithful Indianapolis friend.

Aos pacientes e familiares das crianças participantes da pesquisa.

Aos amigos, pela compreensão da minha ausência e as alegrias proporcionadas.

NOTA EXPLICATIVA

A presente tese foi organizada na forma de três artigos já publicados em jornais científicos. A tese consiste de uma revisão da literatura, primeiro artigo e dois artigos originais, de acordo com o regimento do Programa de Pós Graduação da Saúde da Criança e Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O segundo artigo objetivou caracterizar a função pulmonar (FP) de crianças e adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa (BOPI) e identificar possíveis fatores de risco para pior FP. O último artigo teve como objetivo avaliar se as anormalidades encontradas na tomografia computadorizada do tórax dos primeiros anos de vida podem antecipar pior função pulmonar (FP) uma década depois.

RESUMO

Objetivos: Caracterizar a função pulmonar (FP) de crianças e adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa (BOPI), identificar possíveis fatores de risco para pior FP e avaliar se as anormalidades encontradas na tomografia computadorizada do tórax dos primeiros anos de vida podem antecipar pior função pulmonar (FP) uma década depois.

Métodos: Foi avaliada a FP de setenta e sete crianças com idades de 8 a 18 anos por meio de espirometria e pletismografia, incluindo fluxos expiratórios forçados, volumes pulmonares e resistências da via aérea. Comparamos as imagens de tomografia (TC) de 21 crianças com BOPI, realizadas nos primeiros três anos de vida, com dados atuais de FP (VEF₁). Para avaliar as imagens de TC, utilizou-se o escore modificado de Bhalla. A regressão de Poisson foi utilizada para estimar os potenciais fatores de risco para pior função pulmonar assim como para estimar se pior TC podia antecipar pior FP.

Resultados: Os resultados da FP demonstraram que os pacientes apresentam uma diminuição importante nos fluxos expiratórios, assim como um aumento no volume residual e na resistência específica, característicos de doença obstrutiva das vias aéreas. Nenhum dos fatores de risco avaliados apresentou associação significativa com a pior função pulmonar. O valor da razão de prevalência dos achados tomográficos para pior FP uma década depois foi de 1,17 (95% IC 1,02-1,34; $p=0,002$).

Conclusão: Crianças com BOPI apresentam um comprometimento grave da função pulmonar caracterizado por uma obstrução importante das vias aéreas e um expressivo aumento do volume residual e da resistência. Fatores de risco conhecidos para doença respiratória não parecem estar associados com pior função pulmonar, mas os achados tomográficos nos seus primeiros anos de vida parecem antecipar o estado da FP no futuro.

Descritores: Bronquiolite Obliterante; Crianças; Testes de Função Pulmonar, tomografia, raios-X

ABSTRACT

Aims: To characterize the lung function (LF) of children and adolescents with Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans, to study risk factors for worst LF and to assess if abnormalities found in their chest computed tomographies (CT) from early years can anticipate LF a decade later.

Methods: Seventy-seven children and adolescents from 8 to 18 years of age had their LF assessed by spirometry and plethysmography, including forced expiratory flows, lung volumes and airway resistance. Chest CT findings obtained within the first three years of life of twenty-one subjects were used to compare it with their actual LF (FEV₁); a modified Bhalla score was used to assess chest CT. Poisson regression was used to estimate potential risk factors for worst LF as well as to estimate if worst CT findings could anticipate worst LF.

Results: Lung function was characterized by a marked reduction in forced expiratory flows and as well as an important increase in residual volume and specific airway resistance, characteristic of an obstructive airway disease. None of the assessed risk factors was significantly associated to worst LF; CT findings showed a prevalence ratio of 1,17 (CI 95% 1,02 to 1,34; $p=0,002$) for worst LF a decade later.

Conclusions: Children with PIBO have a marked impairment of their LF, characterized by an important obstruction of the airways and a substantial increase of residual volume and airway resistance. Known risk factors for respiratory disease did not seem to be related to worst LF, but CT findings from their first years of life seem to anticipate future LF.

Keywords: Bronchiolitis Obliterans; Children; Lung Function tests, tomography, X-rays

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1

| | |
|---|----|
| Figura 1 -- Tomografia de uma criança com Bronquiolite Obliterante Pós-Infecciosa demonstrando o padrão em mosaico, aprisionamento aéreo, bronquiectasias e atelectasias..... | 11 |
|---|----|

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1-- Associação de critérios utilizados para o diagnóstico de BOPI.....8

Tabela 2-- Anormalidades na tomografia computadorizada de tórax de 250 Crianças e
Adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós-Infeciosa.....12

Artigo 2

Tabela 1-- Dados Demográficos.....46

Tabela 2-- Variáveis da Função Pulmonar.....47

Artigo 3

Tabela 1-- Escore modificado de Bhalla.....61

Tabela 2-- Descrição das anormalidades encontradas na TC das Crianças com BOPI.....65

Tabela 3-- Parâmetros da Função Pulmonar em Percentual do Predito.....66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ad: Adenovírus

ATS: *American Thoracic Society*

BO: Bronquiolite Obliterante

BOLAT: Estudo Bronquiolite Obliterante na América Latina

BOPI: Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa

BR: Brasil

BTPS: temperatura corporal e pressão, saturados a vapor d'água

CH: Chile

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CPT: capacidade pulmonar total

CRS: *Centro de Referencia de Salud*

CVF: capacidade vital forçada

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DV: distúrbio ventilatório

FC: Fibrose Cística

FP: função pulmonar

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HCSA: Hospital da Criança Santo Antônio

H1N1: Influenza provocada pelo vírus da gripe H1N1

IC: Intervalo de confiança

ITRI: Infecção do trato respiratório inferior

LBA: lavado bronco-alveolar

MECOR: *Methods in Edpidemiologic, Clinical and Operations Research*

OR: *Odds Ratio* (Razão de Chance)

PBAK: *Prevalence Adjusted Kappa*

PBO: post-infectious bronquiolitis obliterans

ERS: *European Respiratory Society*

RP: Razão de prevalência

VR: Volume residual

RXT: raios-X

TC: tomografia computadorizada

TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução

TC6: teste de caminhada de 6 minutos

TCP: teste cardio-pulmonar

TFP: teste de função pulmonar

Th1: Linfocito T *helper* tipo 1

SEPAR: *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*

V/Q: Cintilografia ventilo-perfusional

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF₂₅₋₇₅: volume expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada

VEF₁/CVF: relação entre o VEF₁ e a CVF

VGIT: volume de gás intra-torácico

VR: volume residual

VR/CPT: relação entre o VR e a CPT

SUMÁRIO

| | |
|---|------|
| NOTA EXPLICATIVA | i |
| RESUMO | ii |
| ABSTRACT | iv |
| LISTA DE FIGURAS | v |
| LISTA DE TABELAS | vi |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS | viii |
| 1 INTRODUÇÃO | 01 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 02 |
| 2.1 Artigo 1: Bronquiolite Obliterante Pós Infecciosa em Crianças | 02 |
| 3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO | 26 |
| 4 OBJETIVOS | 27 |
| 5. METODOLOGIA | 28 |
| 5.1 Critérios de Inclusão | 29 |
| 5.2 Critérios de Exclusão | 29 |
| 5.3 Delineamento | 29 |
| 5.4 Considerações Éticas | 29 |
| 5.5 Avaliações | 31 |
| 5.5.1 Questionário de doença respiratória..... | 31 |
| 5.5.2 Avaliação dos dados antropométricos..... | 31 |
| 5.5.3 Função Pulmonar..... | 31 |
| 5.5.4 Tomografia Computadorizada..... | 34 |
| 5.6 Logística | 34 |
| 5.7 Locais de pesquisa | 35 |
| 5.8 Amostragem | 35 |
| 5.9 Análise Estatística | 35 |
| 5.9.1 Análise estatística do artigo: Função Pulmonar em Crianças e Adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós Infecciosa..... | 36 |
| 5.9.2 Análise estatística do artigo: Bronquiolite Obliterante Pós-Infecciosa: Achados na tomografia nos primeiros anos de vida podem antecipar comprometimento da função pulmonar?..... | 36 |

| | |
|---|-----|
| 6 REFERÊNCIAS | 37 |
| 7 ARTIGO ORIGINAL | 39 |
| 7.1 Artigo 2: Função Pulmonar em Crianças e Adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós Infeciosa..... | 39 |
| 7.2 Artigo 3: Bronquiolite Obliterante Pós-Infeciosa: Achados na tomografia nos primeiros anos de vida podem antecipar comprometimento da função pulmonar?..... | 55 |
| 8 CONCLUSÕES | 73 |
| APÊNDICES | 74 |
| APÊNDICE A - Consentimento Informado, Livre e Esclarecido..... | 74 |
| APÊNDICE B - Consentimento Informado, Livre e Esclarecido..... | 75 |
| APÊNDICE C- Orientações para a realização do exame..... | 80 |
| ANEXOS | 81 |
| Anexo A- Artigo 1 em Inglês..... | 81 |
| Anexo B – Artigo 2 em Inglês..... | 103 |
| Anexo C – Artigo 3 em Inglês..... | 120 |

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A Bronquiolite Obliterante Pós Infeciosa (BOPI) é uma forma infrequente de doença obstrutiva crônica em crianças, que se origina após uma injúria grave no trato respiratório inferior resultando em graus variados de inflamação e cicatrização. Essa lesão ocasiona distorções, estreitamento e obliteração de pequenas vias aéreas.

Na BOPI, assim como em outras doenças pulmonares crônicas, a função pulmonar (FP) proporciona medidas objetivas fundamentais para o diagnóstico, para a classificação da gravidade da doença e para o monitoramento da progressão da enfermidade. As informações publicadas sobre a função pulmonar na BOPI ainda são escassas na literatura científica, particularmente em crianças e adolescentes. Os dados funcionais são apresentados nessa faixa etária apenas em um número resumido de artigos, com diferentes metodologias e frequentemente baseados em amostras pequenas.

Para uma melhor compreensão dos efeitos respiratórios da doença, torna-se necessário uma detalhada caracterização da FP nas crianças com BOPI. A partir desses dados, é possível inclusive melhorar o planejamento da atenção em saúde ao longo dos anos nesses pacientes.

Os objetivos desse estudo foram caracterizar a função pulmonar de crianças e adolescentes com BOPI; identificar os possíveis fatores de risco para pior FP e avaliar se as anormalidades encontradas na tomografia computadorizada do tórax nos primeiros anos de vida podem antecipar pior função pulmonar (FP) uma década depois.

REVISÃO DA LITERATURA

Artigo 1

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Artigo 1: Bronquiolite Obliterante Pós Infecciosa em Crianças

(*Paediatr Resp Rev*, 2010; publicado antecipadamente *online* em Julho 19, 2010)

Gilberto B. Fischer, MD, PhD^{1,2}

Edgar E. Sarria, MD, PhD^{2,3}

Rita Mattiello, RT, MSc^{3,4}

Helena T. Mocelin, MD, PhD²

Jose A. Castro-Rodriguez, MD, PhD⁵

¹ Serviço de Pediatria, Universidade Federal de Ciências da Saúde, Porto Alegre, Brasil;

² Serviço de Pneumologia Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brasil;

³ Herman Wells Center for Pediatric Research, Indiana University, USA.

⁴ Programa de Pós Graduação em Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

⁵ Departamento de Pediatria, Escola de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Resumo

Bronquiolite Obliterante (BO) é uma forma infrequente de doença pulmonar obstrutiva crônica secundária a um insulto nas vias aéreas terminais e nos tecidos circundantes. Em crianças, a apresentação mais comum é a pós infecciosa, intimamente relacionada com uma infecção viral grave nos primeiros três anos de vida. A BO pós-transplante é progressiva, enquanto que a pós-infecciosa parece não ser; todavia, há semelhanças em determinados mecanismos imunológicos que resultam na histopatologia característica de obliteração bronquiolar. Esta revisão abrange evidências atuais sobre epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico e alguns aspectos controversos da Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa (BOPI) que ainda precisam ser elucidados.

Palavras Chaves: Bronquiolite Obliterante; crianças; diagnóstico; testes de função respiratória; terapêutica; tomografia; raios-X

Introdução

Bronquiolite Obliterante (BO) é uma forma infrequente de doença pulmonar obstrutiva crônica secundária a um insulto grave no trato respiratório inferior que ocasiona graus variáveis de inflamação e cicatrização. O resultado final desse processo é o estreitamento e/ou a obstrução completa das pequenas vias aéreas¹. A forma mais comum em crianças é a Bronquiolite Obliterante Pós-Infeciosa (BOPI), exceto nas localidades com um número importante de crianças receptoras de transplante de pulmão ou de medula óssea.

A BOPI já foi descrita na América do Norte e do Sul, na Europa Ocidental e no Sudeste Europeu, Índia, Coreia do Sul, Taiwan, Malásia, Nova Zelândia e Austrália. Nas últimas duas décadas, os países da América do Sul acumularam um número inesperado de casos: mais de setecentos pacientes, segundo a iniciativa BOLAT (Bronquiolite Obliterante na América Latina). Esta revisão abrange informações importantes sobre epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico, imagenologia, função pulmonar, tratamento e prognóstico da BOPI.

Epidemiologia

Há relatos de BOPI secundária a influenza, parainfluenza, sarampo, vírus sincicial respiratório, varicela e *Mycoplasma pneumoniae*. No entanto, o Adenovírus (Ad) é o agente mais comumente relacionado ao desenvolvimento de BOPI²⁻⁴. Embora a prevalência de BOPI não seja conhecida, sua epidemiologia está diretamente relacionada com a epidemiologia das infecções virais graves do trato respiratório das crianças, especialmente as causadas pelo Adenovírus. De acordo com um estudo de vigilância epidemiológica na América do Sul,⁵ os principais sorotipos de Adenovírus envolvidos na doença são Ad3, Ad7 e Ad11.

No Chile, um estudo analisou amostras respiratórias de mais de nove mil crianças menores de 2 anos, hospitalizadas devido à infecção do trato respiratório inferior (ITRI) ao longo de um período de oito anos⁶. Em três por cento das crianças, foi confirmado o Adenovírus, que representou 20% de todos os vírus identificados. A cepa predominante foi a Ad7h, que estava associada com os casos mais graves da região⁵. Outros dois estudos realizados na Argentina e no Chile analisaram crianças menores de 2 anos hospitalizadas com ITRI por Adenovírus, confirmado pelo teste rápido. Nessa amostra, 10-15% morreram e 30-40% desenvolveram BOPI^{7,8}.

A transmissão de doenças virais, particularmente as provocadas pelo Adenovírus, é devida, em grande parte, à alta prevalência viral e à baixa condição econômica. Esta última está relacionada com condições sanitárias precárias, menor frequência de hábitos de higiene, superlotação e exposição domiciliar à fumaça do tabaco e tais fatores contribuem para o desenvolvimento de BOPI⁹. A raça também tem sido considerada um fator de risco para BOPI. Em um estudo preliminar de perfis genéticos, um grupo Argentino encontrou que seus pacientes com BOPI apresentavam maior frequência de um alelo altamente expresso na população ameríndia¹⁰. Em contraste, 70% das crianças BOPI acompanhadas em Porto Alegre (Sul do Brasil) são caucasianos¹¹, e uma distribuição diferente pode ser encontrada em outros centros com pacientes BOPI, de acordo com a composição racial local.

O número de novos casos de BOPI parece estar diminuindo desde o início do século XXI. Mais do que do que melhoras nas condições sócio-econômicas, a epidemiologia do vírus é, novamente, uma explicação plausível para essa mudança. Um estudo recente demonstrou como a prevalência dos sorotipos de adenovírus humanos que afetam o sistema respiratório pode mudar, ao longo do tempo, devido a mecanismos adaptativos do vírus e/ou a alterações na resposta imune do hospedeiro a esses agentes. Os sorotipos mais importantes relacionadas às doenças

respiratórias em hospitais de duas províncias da Coreia do Sul no período 1991-2007 foram Ad3 e Ad7. Embora os surtos do Ad7 fosse mais presentes nos primeiros anos desse período, tanto a frequência dos surtos quanto o número de casos diminuíram progressivamente, ao ponto de não terem sido identificados casos de Ad7 nos últimos dois anos de vigilância. Por outro lado, o Ad3 tinha surtos menos frequentes e menor número de casos na primeira fase, mas posteriormente tornou-se predominante, com surtos frequentes e um número estável de casos, durante a segunda metade do período estudado¹². Coincidentemente, os casos mais graves de ITRI foram devidos ao Ad7¹³. Na região do Cone Sul da América do Sul, o Ad7h foi a variante mais agressiva e constante, de acordo com um estudo de vigilância de 10 anos, de 1985 a 1995. Após esse período, porém, houve um declínio progressivo do sorotipo, chegando a ser detectado pela última vez em 2005⁷. Isso poderia explicar, em parte, a redução de casos novos de BOPI na região.

Fatores de Risco e Diagnóstico

O fator de risco mais importante relacionado com o desenvolvimento de BOPI em crianças é a infecção do trato respiratório inferior causada por Adenovírus. Em um grupo de 109 crianças com BOPI e 99 controles, Colom *et al.* encontraram que aqueles que apresentaram infecção por Adenovírus tiveram maiores chances de desenvolver BOPI, quando comparados com os que tiveram infecção por outros vírus, incluindo o vírus sincicial respiratório, o da influenza e o da parainfluenza (OR= 83; 95% IC=22 – 441)⁴. No modelo de análise de regressão logística multivariado, a infecção por Adenovírus (OR=49; 95% IC=12 – 199) e o uso de ventilação mecânica (OR=11; 95% IC=2,46 – 45) foram os dois fatores de risco altamente sugestivos para o desenvolvimento de BOPI⁴. Castro-Rodriguez *et al.* estudaram 45 crianças pequenas hospitalizadas previamente por pneumonia com Adenovírus e o risco de desenvolver BOPI no

decorrer de 5 anos de acompanhamento⁸. Comparando o grupo que não desenvolveu BOPI, as crianças que desenvolveram a doença precisaram de maiores cuidados respiratórios (admissão na unidade de cuidados intensivos, uso de ventilação mecânica, uso de oxigênio suplementar, maior uso de corticoesteróides sistêmicos e β_2 agonistas)⁸. Murtagh *et al.* estudaram os fatores de risco para BOPI em 415 crianças hospitalizadas com ITRI por Adenovírus. Entre aquelas 150 que desenvolveram a doença, os fatores de risco mais importantes foram, hospitalização por mais de 30 dias (OR=27,2; 95% IC=14,6 – 50,9), pneumonia multifocal (OR=26,6; 95% IC=5,3 – 132), e hipercapnia (OR=5,6; 95% IC=3,5 – 9)⁷.

Em termos de diagnóstico, não existem sinais ou sintomas específicos de BOPI. O diagnóstico ideal requer a confirmação histopatológica, mas a instabilidade clínica dos pacientes aumenta o risco das complicações da biópsia pulmonar, e a distribuição heterogênea da doença dificulta a obtenção de uma amostra adequada^{2,14}. No entanto, existem critérios clínicos e de imagem que são associados a exames de laboratório para a identificação do agente e a exclusão de outras doenças¹⁵⁻¹⁷.

Tabela 1

Associação de critérios utilizados para o diagnóstico de BOPI

-
- 1) História de uma bronquiolite /pneumonia viral grave em crianças previamente saudáveis durante os primeiros três anos de vida;
 - 2) Evidências de obstrução persistente das vias aéreas após o evento agudo, identificada através de exame físico e / ou testes de função pulmonar. Essa obstrução das vias aéreas é irrespondível a, pelo menos, um curso de duas semanas de corticosteróides sistêmicos associados a broncodilatadores;
 - 3) Achados da radiografia do tórax típicos de doença pulmonar obstrutiva, como hiperinsuflação, atelectasia, espessamento da parede das vias respiratórias e bronquiectasias;
 - 4) Padrão em mosaico e aprisionamento aéreo na tomografia computadorizada de tórax;
 - 5) Exclusão de outras doenças pulmonares crônicas que evoluem com sintomas respiratórios permanentes, incluindo tuberculose, fibrose cística, displasia broncopulmonar, imunodeficiências, asma grave e deficiência de alfa-1-antitripsina.
-

Os critérios clínicos da tabela 1 podem ser aplicados e os resultados dos testes laboratoriais obtidos, mas o diagnóstico definitivo só é conseguido depois que o evento desencadeante é superado. A apresentação clínica dessa infecção inicial depende da interação entre o estado imunológico e resposta do hospedeiro, e as características imunológicas do microorganismo infectante. Diferente do Vírus Sincicial Respiratório, o Adenovírus provoca uma intensa resposta Th1 durante o período infectante, a qual é mantida enquanto o vírus ainda está presente, levando a uma intensa resposta inflamatória¹⁸.

Recentemente, uma regra de predição para BOPI foi publicada¹⁹, embora os autores reconheçam que seu desenvolvimento foi baseado apenas em formas graves da doença. A regra é composta pelas seguintes quatro variáveis: história clínica típica, história da infecção por

Adenovírus, tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) com padrão em mosaico e história da ventilação mecânica. Seria interessante avaliar a sua validade externa em outros centros, assim como a sua aplicabilidade nas formas menos graves da doença.

As primeiras diretrizes para o diagnóstico e tratamento de crianças com BOPI, com uma abordagem multidisciplinar, foram recentemente desenvolvidas e publicadas no Chile por um grupo de peritos²⁰.

Histopatologia

Trabalhando com amostras de tecido pulmonar de crianças brasileiras com BOPI, Mauad *et al.* descreveram a presença de um processo inflamatório ao redor do lúmen dos bronquíolos que conduz a um estreitamento concêntrico e à obliteração das pequenas vias aéreas¹.

Imagenologia na BOPI

As técnicas de imagens, especialmente a TCAR, desempenham um papel importante no diagnóstico da BOPI^{2, 21}. Não existe nenhum método individual ou uma imagem que seja específica para BOPI. No entanto, as imagens auxiliam no estabelecimento do diagnóstico quando são consideradas em conjunto com as informações clínicas e laboratoriais, além de fornecerem uma indicação do grau do acometimento pulmonar. Os três métodos de imagem comumente utilizados são: o radiograma de tórax (RXT), a cintilografia de ventilação/perfusão (V/Q) e a tomografia de tórax de alta resolução (TCAR). A broncografia não é mais usada devido à ampla disponibilidade da TCAR e à sua superioridade quanto à qualidade das imagens que fornece²².

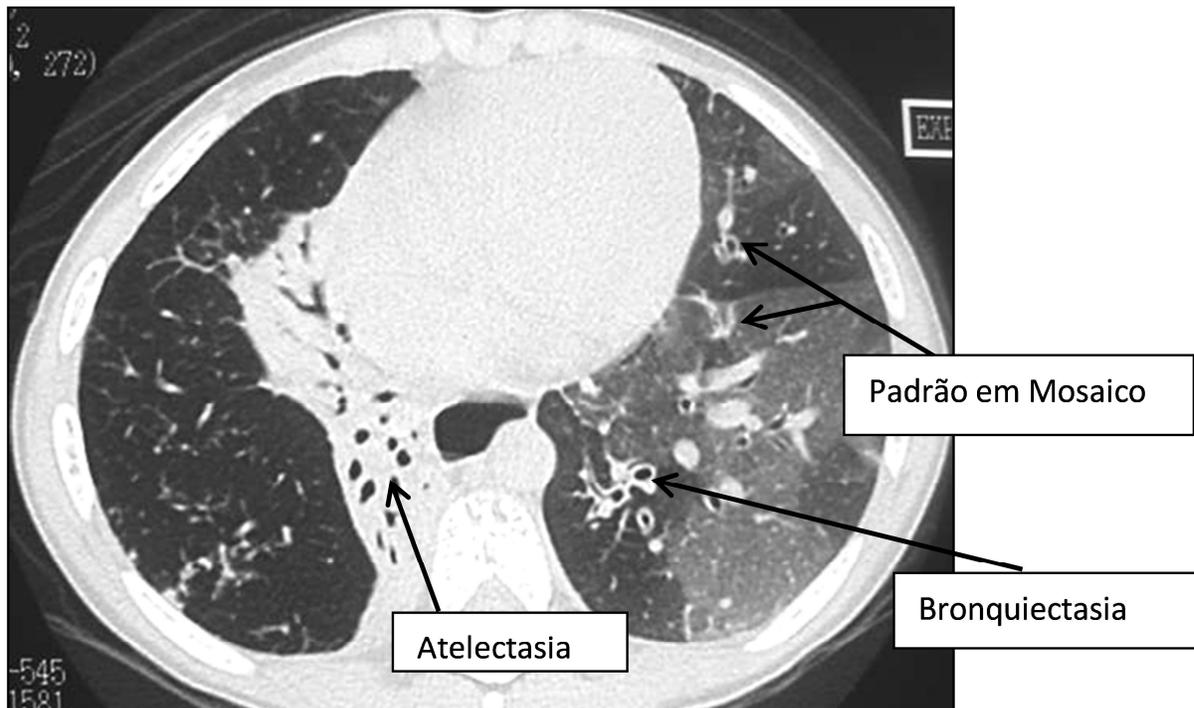
Os elementos de diagnóstico do RXT são baseados em evidências indiretas e não-específicas. Os principais achados são espessamento peri-brônquico e hiperinsuflação, este último caracterizado por diafragmas baixos, maior contraste de ar dos pulmões e um aumento do espaço retro-esternal na vista de perfil²¹⁻²². Outros achados detectados pela RXT são atelectasias e bronquiectasias^{20,22}. Alguns pacientes podem ter um envolvimento unilateral com a hiperlucência característica de um pulmão ou de apenas uma parte dele²³.

As imagens da cintilografia mostram o padrão característico de um defeito combinado de ventilação e perfusão, além da distribuição segmentar, sub-segmentar ou lobar das lesões da BOPI^{3,24}. Embora as imagens da V/Q não reflitam a natureza dos achados, elas fornecem uma avaliação mais objetiva do padrão de distribuição das áreas comprometidas do pulmão. Comparando com RXT, as imagens do V/Q são mais precisas, uma vez que podem salientar melhor as áreas bronco-pulmonares danificadas.

A TCAR é um exame eficiente e não-invasivo para confirmar o diagnóstico de BOPI, pois é mais sensível que ambos RXT e V/Q para a detecção de anormalidades das vias aéreas e do parênquima que ocorrem na BOPI. A maior limitação da TCAR é a elevada dose de radiação, em comparação com RXT e V/Q. Contudo, hoje em dia, estão disponíveis protocolos de baixa dose, sem perda importante na qualidade da imagem e que deveriam sempre ser usados nos estudos de TCAR em crianças²⁵. A vantagem da TCAR é a possibilidade de identificação de anormalidades das pequenas vias aéreas, bem como outras alterações do pulmão²⁵. Provavelmente, o sinal mais específico da BOPI na TCAR é o padrão de perfusão em mosaico^{4,25}, que pode ocorrer devido ao *shunt* vascular entre áreas hipoventiladas e áreas normais ou hiperventiladas. A perfusão está reduzida em áreas de atenuação do parênquima devido à vasoconstrição secundária à hipóxia tecidual. Imagens em ambas as fases da ventilação, a inspiratória e a expiratória, são importantes

na TCAR, visto que o aprisionamento de ar é um forte preditor de limitação do fluxo aéreo e uma característica fundamental da BOPI, pode não ser detectado nas imagens em inspiração. A desvantagem de aquisição de imagens em ambas as fases da respiração é a duplicação da exposição à radiação.

Figura 1 Tomografia de uma criança com Bronquiolite Obliterante Pós-Infecciosa demonstrando o padrão em mosaico, bronquiectasias e atelectasias



Recentemente, uma alternativa que evita a superexposição à radiação, foi estudada por Mocelin *et al.*, ao medirem a quantidade de parênquima enfisematoso em um grupo de crianças com BOPI, utilizando a densitovolumetria por TC²⁶. A técnica quantifica, com precisão, áreas enfisematosas (não funcionais), identificadas mediante uma TC helicoidal do tórax durante uma

pausa respiratória em inspiração a capacidade pulmonar total. Os autores demonstraram que tais áreas tiveram uma correlação inversa com os parâmetros de função pulmonar, volume expiratório forçado em um segundo (FEV_1), relação VEF_1/CVF , e dessaturação de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6). Com uma abordagem diferente, mas com o mesmo raciocínio de evitar a exposição excessiva de radiação, Goo *et al.* publicaram recentemente seus resultados utilizando a TC de ventilação com Xenônio de dupla fonte - dupla energia. Seus resultados indicam que esse é um outro método a considerar para avaliar, em crianças com BOPI, as alterações na ventilação regional e a sua heterogeneidade²⁷.

Para os propósitos da presente revisão, foram reunidos dados de TCAR de 250 crianças com BOPI de 8 publicações originárias do Brasil (4 centros), Chile (3 centros) e Argentina (um centro)^{4,8,21,28-32}, os quais são apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Anormalidades na tomografia computadorizada de tórax de 250 Crianças e Adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós-Infeciosa*

| | n | (%) |
|----------------------------------|----------|------------|
| Padrão em Mosaico | 220 | 88 |
| Aprisionamento aéreo | 230 | 92 |
| Espessamento da Parede Bronquial | 195 | 78 |
| Bronquiectasias | 240 | 96 |
| Atelectasias | 165 | 66 |
| Tampões de Muco | 145 | 58 |

* Dados agrupados de 8 centros

Testes de Função Pulmonar

Os testes de função pulmonar (TFP) fornecem informações importantes e sensíveis sobre o estado funcional das crianças com BOPI. Da mesma forma que em outras pneumopatias crônicas, os TFP contribuem para o diagnóstico, a classificação da gravidade da doença e o acompanhamento dos pacientes³³.

Os TFP devem ser realizados pelo menos uma vez por ano, enquanto os pacientes estão em seu melhor estado clínico. No entanto, devem também ser usados para monitorar eventos respiratórios agudos e sua resposta às intervenções.

A função pulmonar em lactentes deve ser verificada em crianças menores de 3 anos com suspeita de BOPI, sempre que possível. Os achados funcionais característicos nos lactentes com a doença são obstrução grave e fixa das vias aéreas, diminuição da complacência e aumento da resistência, com uma pequena resposta, ao broncodilatador⁴. De maneira semelhante aos lactentes, as crianças com maior idade demonstram um padrão de distúrbio ventilatório obstrutivo grave quando avaliado pela espirometria. Mattiello *et al.* estudaram recentemente a função pulmonar de um grupo de 77 crianças e adolescentes com BOPI que estavam em acompanhamento ambulatorial¹⁷. Seus índices de VEF₁, VEF₁/CVF e FEF_{25-75%} estavam significativamente reduzidos quando comparados com os valores preditos, particularmente o FEF_{25-75%}, cuja redução acentuada não poderia ser explicada pela sua variabilidade inerente^{2,34}. As medidas pletismográficas reforçaram e complementaram os resultados da espirometria, com valores de volumes e resistências das vias aéreas consideravelmente acima dos valores previstos.

Alguns estudos têm sugerido a presença de um padrão ventilatório misto (obstrutivo mais restritivo), considerando a utilização exclusiva de parâmetros espirométricos^{3,29}. No entanto, quando os volumes são obtidos simultaneamente, torna-se mais evidente a característica

obstrutiva da doença, com aumento significativo do volume de gás intratorácico, do volume residual e do índice volume residual / capacidade pulmonar total, enquanto a CPT é normal na maioria dos casos^{2,35}. O aumento da CPT só é visto nos pacientes com BOPI mais obstruídos²⁸. A medição da resistência das vias aéreas por oscilometria de impulso é um método alternativo para a avaliação pulmonar nas crianças que não conseguem atingir os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade nos testes convencionais. Um grupo de crianças chilenas com BOPI, com idade média de 5,6 anos foi capaz de completar a oscilometria e os seus resultados demonstraram um aumento importante na resistência e reactância aos 5 Hz⁸. Existe um interesse crescente no uso das técnicas de oscilação forçada para avaliar a função pulmonar em crianças, mas as questões metodológicas relacionadas à interpretação adequada dos seus resultados ainda precisam de mais estudos³⁶.

Os testes de função pulmonar em BOPI são uma área com algumas controvérsias na literatura científica. Uma questão é saber se a presença de um comprometimento obstrutivo leve deve ser um critério de exclusão para o diagnóstico da BOPI. A maioria dos autores considera que o diagnóstico de BOPI deve incluir não só uma história clínica sugestiva e achados anormais na TCAR, mas também a evidência de um distúrbio ventilatório moderadamente grave ou grave^{2,28,37}. Ainda assim, alguns grupos consideram que existe uma minoria de crianças com uma história clínica sugestiva e evolução clínica compatível com a doença que devem ser incluídas, mesmo quando os resultados dos seus TFP correspondam aos de uma doença pulmonar obstrutiva leve^{3,8,29}. Outro ponto polêmico está relacionado com a resposta ao broncodilatador. A maioria dos autores considera que os pacientes BOPI podem apresentar diferentes graus de resposta ao broncodilatador, contudo, em qualquer caso, a sua melhoria não chega a apresentar uma total reversibilidade da obstrução, uma vez que têm uma obstrução fixa^{16-17,35}. Todavia, outros autores

relataram uma resposta significativa ao broncodilatador em pacientes diagnosticados com BOPI^{3,8}. Mais estudos são necessários para esclarecer essas controvérsias.

Testes de Exercício

Estudos em doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e Fibrose Cística (FC) mostraram que o desempenho do teste ergométrico é um bom reflexo do estado geral de saúde desses pacientes, bem como uma importante ferramenta na avaliação prognóstica da enfermidade³⁸.

Mattiello *et al.* estudaram um grupo de crianças com BOPI que realizaram teste de exercício submáximo (teste de caminhada de seis minutos-TC6) e máximo (teste cardiopulmonar-TCP)³⁹. As crianças apresentaram redução na capacidade ao exercício em ambos os tipos de testes; a distância total percorrida no TC6 foi significativamente menor do que seus pares normais, bem como o consumo de oxigênio de pico, estimado durante o TCP; o consumo de oxigênio pico apresentou boa correlação com VEF₁ e VR / CPT. Esses achados sugerem que, em pacientes com BOPI, quanto maior a obstrução e o aprisionamento aéreo, maior o comprometimento do funcionamento pulmonar durante o exercício. A vantagem do TCP baseia-se, principalmente, em ser uma medida mais sensível para avaliar as mudanças ao longo do tempo do que o TC6 e os parâmetros convencionais de FP e também em proporcionar, simultaneamente, uma ampla gama de importantes variáveis cárdio-respiratórias³⁸. Todavia, o TC6 tem a vantagem de ser um exame de fácil realização e baixo custo, o que o torna uma ferramenta muito útil na avaliação dos pacientes, principalmente nos lugares que não possuem equipamentos de TCP^{20,39}.

Tratamento

Devido à BOPI ser uma doença infrequente, torna-se pouco factível o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados, focalizados no tratamento da enfermidade. Assim, as decisões terapêuticas são, em geral, baseadas em dados empíricos^{20,40}. Medidas terapêuticas usadas em outras doenças pulmonares crônicas, como DPOC, Asma grave e FC, são testadas e empregadas nos pacientes com BOPI quando julgadas adequadas, incluindo o apoio multidisciplinar²⁰.

Medicações

O arsenal de drogas é composto, fundamentalmente, dos seguintes grupos:

a) Os corticosteróides inalados, visando o componente inflamatório, e os corticosteróides orais, prescritos durante exacerbações respiratórias obstrutivas por períodos variáveis de tempo. Nos casos com obstrução grave ou prolongada, hidróxi-cloroquina oral bem como metilprednisolona intravenosa em doses elevadas durante 3 dias (“pulso-terapia”) também têm sido utilizadas com resultados variáveis^{15,41}.

b) Os broncodilatadores inalados de curta e longa duração assim como os anticolinérgicos inalados, para tratar as sibilâncias sintomáticas, geralmente agravadas durante as infecções respiratórias^{16,24}.

c) Os antibióticos por via oral ou intravenosa para o tratamento de infecções frequentes^{15,42}. Em certas ocasiões, o uso profilático de antibióticos orais tem sido adotado como uma medida alternativa. O uso de Azitromicina poderia ter um espaço, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras.

d) A suplementação de oxigênio, que é necessária em muitos pacientes durante os primeiros anos da doença^{8, 20}. A melhoria clínica/estabilização subsequente ao quadro agudo leva

ao desmame completo do oxigênio na maioria dos casos. Há uma preocupação quanto à necessidade de O₂ suplementar à noite, mas apenas os casos mais graves têm demonstrado dessaturação importante durante o sono²⁰.

Outras medidas terapêuticas na BOPI

A excisão cirúrgica de bronquiectasias complicadas ou de colapso crônico segmentar/lobar é realizada, uma vez que as medidas conservadoras não conseguem uma melhora /estabilização clínica adequada.

O refluxo gastro-esofágico tem sido citado como uma causa de BOPI, mas é mais comumente secundário à BOPI^{24,29}; o mesmo deve ser tratado sempre que confirmado.

A vacinação contra potenciais agentes infecciosos deve ser uma prioridade na BOPI, ainda que essas vacinas não façam parte rotineira de todos os programas nacionais de vacinação; incluem-se entre outras, as vacinas contra o pneumococo e a influenza (incluindo a H1N1).

O transplante pulmonar está indicado nos casos mais graves da doença (expressivo comprometimento das funções de vida diária, testes de função pulmonar extremamente afetados, e dependência de oxigênio).

O suporte nutricional deve ser considerado como uma medida importante para um adequado crescimento e desenvolvimento das crianças, pois há um aumento nas demandas energéticas devido a mecanismos secundários relacionados com o comprometimento respiratório. Mocelin *et al.* verificaram que até 20% dos pacientes em acompanhamento podem ter algum grau de desnutrição⁴³. O percentual de desequilíbrio nutricional é maior quando a estimativa da composição corporal é adicionada à medição de peso, altura e índice de massa corporal, como Bosa *et al.* relataram recentemente¹¹. Eles descobriram que 33% das crianças acompanhadas no Hospital da Criança Santo Antônio com indicativos de crescimento normal apresentavam baixa

reserva muscular¹¹, uma situação que eventualmente pode ter um impacto sobre a eficiência dos músculos respiratórios. Esses resultados podem indicar a necessidade de reabilitação, que é outro aspecto dos cuidados com os pacientes com BOPI que precisa de atenção. Como em outras doenças pulmonares crônicas, os programas de reabilitação e de participação em atividades aeróbicas permitem melhorar a mecânica dos músculos respiratórios⁴⁴. No Hospital da Criança Santo Antônio um estudo-piloto de intervenção com reabilitação em dez pacientes (dados não publicados), com a finalidade de melhorar a força muscular e o condicionamento aeróbico. No final de 24 sessões, houve uma melhora da força muscular periférica, a pressão inspiratória máxima e a distância percorrida durante o TC6.

Desfechos e Prognósticos

Durante a infecção aguda por Adenovírus, a mortalidade pode ser tão elevada quanto 18,4%, mas, uma vez que a doença é estabelecida, a BOPI tem uma baixa taxa de mortalidade⁷⁻⁸. Por outro lado, a morbidade é elevada na BOPI, com internações hospitalares frequentes devido a infecções respiratórias secundárias e a exacerbações obstrutivas durante os primeiros anos da doença⁴². Castro-Rodriguez *et al.*, em seu estudo, também relataram que as crianças que desenvolveram BOPI tinham sibilos recorrentes, episódios de pneumonia secundária e atelectasias recorrentes no RXT⁸. Há uma melhora relativa em termos de frequência e intensidade dessas infecções e exacerbações nos anos seguintes, embora sem uma melhoria do estado funcional e radiológico³. Explicações propostas para essa melhora clínica incluem o crescimento e desenvolvimento geral das crianças, refletindo também a continuação da alveolarização em áreas do pulmão que não foram afetadas pela infecção inicial; outro mecanismo biológico

envolvido é o crescimento global das vias aéreas com aumento da área do lúmen. As medidas terapêuticas e a sistematização dos cuidados com os pacientes também desempenham o seu papel na estabilização clínica dos mesmos.

Dados de qualidade de vida relacionados saúde dos pacientes, obtidos mediante instrumentos genéricos e específicos, revelaram resultados semelhantes aos seus pares saudáveis, sugerindo que o *coping* pode ser muito bom em crianças com BOPI⁴⁵. Ainda não sabemos se pode haver mudanças nesses resultados, quando eles atingirem a idade adulta, uma vez que sua função pulmonar começará a diminuir mais rapidamente do que a dos sujeitos hígidos. Como na maioria das doenças pulmonares crônicas, nós antecipamos um declínio mais rápido da função pulmonar com o envelhecimento em sujeitos com BOPI em comparação com pessoas saudáveis. Essa situação poderia ser mais relevante se a BOPI fosse uma doença progressiva, como foi recentemente sugerido por um grupo italiano. Cazzato *et al.* descreveram um declínio de 1% ao ano no VEF₁, o que se correlacionou com o perfil inflamatório encontrado no LBA de onze pacientes pediátricos³⁵. Em contraste, evidências com os achados de imagem a partir de um estudo Japonês sugerem que há uma clara progressão das lesões apenas durante os primeiros três meses após o evento inicial, sem sinais de deterioração nos seguintes dois anos⁴⁶. Mattiello *et al.* também constataram que, em crianças com BOPI, achados de imagens na TCAR obtida nos três primeiros anos do evento agudo parecem prever uma pior função pulmonar dez anos após²⁸. Isso poderia sugerir que aqueles que mostram um declínio funcional são aqueles com doença mais grave, cuja evolução pode ser explicada também pelas suas co-morbidades e complicações inerentes, como as bronquiectasias ou o colapso segmentar/lobar^{3, 41}. Além disso, a distribuição difusa das lesões respiratórias na BOPI, junto com as modificações importantes do micro-ambiente bronquiolar e o posterior funcionamento inadequado da mucosa das vias aéreas nas áreas doentes poderiam explicar, parcialmente, o perfil de células no LBA dos pacientes descritos

por Cazzato *et al.*⁴⁷. Isso não representa, necessariamente, uma resposta imunológica nociva em andamento, como é o caso da rejeição do enxerto em pacientes com BO pós-transplante.

Mais estudos são necessários, preferentemente multicêntricos, para elucidar melhor essa questão importante de progressão da doença, juntamente com as questões terapêuticas e de acompanhamento de longo prazo, incluindo a transição de cuidados para a medicina de adultos⁴⁸. A iniciativa BOLAT, que representa a Bronquiolite Obliterante na América Latina, pretende preencher essa lacuna de necessidades de investigação de uma forma colaborativa, com a participação de diferentes centros.

Conclusão

A Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa é uma doença pulmonar obstrutiva crônica pouco freqüente, que se desenvolve em crianças como sequela de uma ITRI viral grave, causando uma lesão de forma irreversível no micro-ambiente bronquiolar. O diagnóstico só é atingido por meio da integração de dados clínicos, radiológicos, funcionais e laboratoriais sugestivos da doença, e o tratamento exige uma estratégia de abordagem multidisciplinar e individualizada. Estudos multicêntricos são necessários para resolver os desafios em termos de uma melhor caracterização da doença, incluindo as suas bases moleculares, permitindo assim o desenvolvimento de medidas preventivas e a otimização dos resultados a longo prazo.

Referências

1. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33(6):466-74.
 2. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, *et al.* Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest.* 2001;120(4):1101-6.
 3. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, *et al.* Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Ped Pulmonol.* 2000;29(5):341-50.
 4. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax.* 2006;61(6):503-6.
 5. Kajon AE, Mistchenko AS, Videla C, Hortal M, Wadell G, Avendano LF. Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol.* 1996;48(2):151-6.
 6. Larranaga C, Kajon A, Villagra E, Avendano LF. Adenovirus surveillance on children hospitalized for acute lower respiratory infections in Chile (1988-1996). *J Med Virol.* 2000;60(3):342-6.
 7. Murtagh P, Giubergia V, Viale D, Bauer G, Pena HG. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(5):450-6.
 8. Castro-Rodriguez JA, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(10):947-53.
 9. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev.* 2002;3(4):298-302.
 10. 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.
 11. 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.
-

12. Lee J, Choi EH, Lee HJ. Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991-2007). *J Med Virol*. 2010;82(4):624-31.
 13. Callaway Z, Kim SH, Kim JY, Kim DW, Kim C-K. Adenovirus infection with serious pulmonary sequelae in Korean children. *Clin Respir J*. 2010(online first):Accessed on June 3rd, 2010.
 14. Chan PW, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology*. 2000;5(4):369-75.
 15. Jones MH, Pitrez PM, Stein RT, Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2004;26(Suppl):64-5.
 16. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, Azevedo I, Vaz LG. Pos-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Rev Port Pneumol*. 2007;13(4):495-509.
 17. Mattiello R, Mallol J, Sarria EE, Fischer GB, Mocelin H, Rueda B. Lung Function in Children with Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *J Bras Pneum*. 2010;36(4):(in press).
 18. Diaz PV, Calhoun WJ, Hinton KL, Avendano LF, Gaggero A, Simon V, *et al*. Differential effects of respiratory syncytial virus and adenovirus on mononuclear cell cytokine responses. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(4):1157-64.
 19. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(11):1065-9.
 20. Vega-Briceño LE, Zenteno AD. Clinical guide for diagnosis and care of children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Rev Chil Enf Resp*. 2009;25:141-63.
 21. Zhang L, Irion K, da Silva Porto N, Abreu e Silva F. High-resolution computed tomography in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Thorac Imaging*. 1999;14(2):85-9.
 22. Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*. 1998;28(1):23-9.
 23. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest*. 1988;93(3):460-6.
 24. Yuksel H, Yilmaz O, Urk V, Yuksel D, Goktan C, Savas R, *et al*. Clinical significance of lung perfusion defects in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Tuberk Toraks*. 2009;57(4):376-82.
-

25. Brody AS. Computed Tomography of Pediatric Small Airways Disease. In: Boiselle P, Lynch D, editors. *CT of the Airways*. Totowa: Humana Press; 2008. p. 381-04.
 26. Mocelin H, Fischer GB, Irion K. Densitovolumetry- correlation with pulmonary function test in children with bronchiolitis obliterans. *Eur Resp J*. 2004;24(Suppl):A258
 27. Goo HW, Yang DH, Hong SJ, Yu J, Kim BJ, Seo JB, *et al*. Xenon ventilation CT using dual-source and dual-energy technique in children with bronchiolitis obliterans: correlation of xenon and CT density values with pulmonary function test results. *Pediatr Radiol*. 2010;38:1113-16.
 28. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fischer GB, Mocelin H, Bello R, *et al*. Post-infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(4):315-9.
 29. dos Santos RV, Rosário NA, Ried CA. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical aspects and complementary tests of 48 children. *J Bras Pneum*. 2004;30(1):20-5.
 30. Marques MB, Jones MH. Correlations between High Resolution Computed Tomography and Lung Function Tests in Infants with Bronchiolitis Obliterans [Tese]. Porto Alegre, Brazil: PUCRS; 2006.
 31. Rueda B, Zaninovic A, Mallol J. Radiologic characteristics of children with post-infectious bronchiolitis obliterans. The utility of computed tomography. *Bol Med Hosp Inf Méx*. 2003;60(2):158-66.
 32. Soto G G, Linares P M, Díaz P J, Escaffi J J, Pedersen M F, Mardones C N, *et al*. High resolution computed tomography in children with adenoviral pulmonary sequelae: characteristics and correlations with lung function. *Rev Chil Radiol*. 2002;8:149-53.
 33. Cotes J. Early Developments and Future Prospects. In: Cotes J, Chinn D, Miller M, editors. *Lung Function: Physiology, measurement and application in medicine*. Malden, USA: Blackwell Publishing, Inc.; 2006. p. 3-12.
 34. Sritippayawan S, Keens TG, Horn MV, Starnes VA, Woo MS. What are the best pulmonary function test parameters for early detection of post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome in children? *Pediatr Transplant*. 2003;7(3):200-3.
 35. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni L, Bertelli L, Colonna S, *et al*. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(4):381-90.
-

36. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jun 15;175(12):1304-45.
 37. Colom A, Maffey A, Navarra F, Teper A. Pulmonary function in children with post-viral chronic pulmonary disease (PCPD). *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;163(3):A159.
 38. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, *et al.* Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007;29(1):185-209.
 39. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, *et al.* Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4):337-43.
 40. Lenney W, Boner AL, Bont L, Bush A, Carlsen KH, Eber E, *et al.* Medicines used in respiratory diseases only seen in children. *Eur Respir J.* 2009;34(3):531-51.
 41. Yalcin E, Dogru D, Haliloglu M, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration.* 2003;70(4):371-5.
 42. Chiu CY, Wong KS, Huang YC, Lin TY. Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(3):129-33.
 43. Mocelin H, Fischer G, Iriar K, Cunha L. Long-term clinical and functional assessment of children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Rev Chil Pediatr.* 2004;75:12-7.
 44. Spencer LM, Alison JA, McKeough ZJ. Maintaining benefits following pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2010;35(3):571-7.
 45. Mattiello R, Sarria EE, Fischer GB, Mocelin HT, Stein R. Health Related Quality of Life of Brazilian Children with Post-infectious Bronchiolitis Obliterans. *Eur Respir J.* 2009;34(S53):A732s.
 46. Suga K, Ishikawa Y, Motoyama K, Kume N, Matsunaga N. Irreversible long-term pulmonary functional impairments after adenovirus type-7 pneumonia: assessment with xenon-133 ventilation and Tc-99m MAA perfusion studies. *Eur Radiol.* 2000;10(9):1411-5.
 47. Mauad T, van Schadewijk A, Schrupf J, Hack CE, Fernezlian S, Garippo AL, *et al.* Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(3):233-9.
-

48. Kennedy A, Sloman F, Douglass JA, Sawyer SM. Young people with chronic illness: the approach to transition. *Intern Med J.* 2007;37(8):555-60.

JUSTIFICATIVA

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa (BOPI) é uma doença pulmonar crônica incomum da infância, mas com um expressivo impacto sobre os componentes morfológicos e funcionais do sistema pulmonar. A combinação de métodos de avaliação funcional permite um melhor entendimento desse impacto. Dentro desses métodos, os testes de função pulmonar possibilitam avaliar a injúria das propriedades visco-elásticas e fluxo-resistidas de uma forma prática e não-invasiva .

Na BOPI, a função pulmonar é importante para fins diagnósticos, para a classificação da gravidade da doença e para o monitoramento da sua progressão. Os estudos publicados sobre a função pulmonar desses pacientes nas idades pediátricas ainda são escassos. Em crianças e adolescentes os dados funcionais são apresentados apenas em um número limitado de artigos, comumente baseados em amostras pequenas e diferentes metodologias ou com diferentes objetivos, o que limita a caracterização da função pulmonar dos pacientes com Bronquiolite Obliterante Pós-Infecciosa nessa faixa etária.

É necessário, portanto, desenvolver um estudo com metodologia devidamente padronizada que permita caracterização da função pulmonar de crianças e adolescentes com Bronquiolite Obliterante.

OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

1. Caracterizar a função pulmonar de crianças e adolescentes com BOPI;
 2. Identificar possíveis fatores de risco para pior FP;
 3. Avaliar se as anormalidades encontradas na tomografia computadorizada do tórax dos primeiros anos de vida podem antecipar pior função pulmonar uma década depois.
-

METODOLOGIA

5 METODOLOGIA

No período de 2007, foram incluídas crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de BOPI, com idades entre 8 e 18 anos e que estavam em acompanhamento nos ambulatórios de pneumologia pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), em Porto Alegre, e no Hospital CRS El Pino, em Santiago, Chile. Ambos os serviços são unidades especializadas em pneumologia pediátrica com mais de quinze anos de experiência clínica no acompanhamento de crianças com BOPI.

Os critérios utilizados para o diagnóstico dos pacientes com BOPI foram baseados em recomendações prévias (JONES *et al.*, 2004; FISCHER *et al.*, 2002; MOONUMAKAL *et al.*, 2008), incluindo a soma dos seguintes critérios: 1) História de uma bronquiolite /pneumonia viral grave em crianças previamente saudáveis durante os primeiros três anos de vida; 2) Evidências de obstrução persistente das vias aéreas após o evento agudo, identificada através de exame físico e / ou testes de função pulmonar. Essa obstrução das vias aéreas é irrespondível a, pelo menos, um curso de duas semanas de corticosteróides sistêmicos associados a broncodilatadores; 3) Achados da radiografia do tórax típicos de doença pulmonar obstrutiva, como hiperinsuflação, atelectasia, espessamento da parede das vias respiratórias e bronquiectasias; 4) Padrão em mosaico e aprisionamento aéreo na tomografia computadorizada de tórax; 5) Exclusão de outras doenças pulmonares crônicas que evoluem com sintomas respiratórios permanentes, incluindo tuberculose, fibrose cística, displasia broncopulmonar, imuno-deficiências, asma grave e deficiência de alfa-1-antitripsina..

5.1 Critérios de Inclusão

- 1) Pacientes com diagnóstico de BOPI.
- 2) Idades entre 8 e 18 anos de idade
- 3) Termo de consentimento livre e esclarecido assinado

5.2 Critérios de Exclusão

- 1) limitações cognitivas, motoras ou com outras condições crônicas que pudessem comprometer a realização dos exames;
- 2) descompensação do quadro respiratório (piora aguda da manifestação dos sintomas de tosse, sibilância, expectoração, dispnéia ou quadro infeccioso) nas três semanas prévias aos exames.
- 3) Pacientes que não manobras de função pulmonar aceitáveis ou reprodutíveis

5.3 Delineamento da pesquisa

Estudo observacional descritivo.

5.4 Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital da Criança Santo Antônio, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Hospital- CRS El Pino. As crianças

manifestaram verbalmente sua adesão à pesquisa e seus responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

5.5 Avaliações

5.5.1 Questionário de doença respiratória

Para a obtenção de dados referentes à doença foi aplicado um questionário padrão, adaptado do *Children's Questionnaire ATS-DLD-78-C* para questões referentes ao histórico de doença pulmonar e avaliação do aparelho respiratório (FERRIS, 1978; ESTEVES *et al.*, 1999).

5.5.2 Avaliação dos dados antropométricos

Para identificação dos dados antropométricos, as medidas foram coletadas com instrumentos devidamente calibrados, seguindo técnicas padronizadas de aferição (BOSA *et al.*, 2008).

Peso: O paciente era orientado a estar com o mínimo de roupa e manter-se sem se movimentar, de modo que o peso ficasse igualmente distribuído sobre a balança.

Estatura: Para a medição da estatura, o paciente era orientado a ficar em ortostase, ereto, com joelhos unidos, imóvel, com os braços estendidos à altura do corpo e com a cabeça mantida na haste superior do estadiômetro.

5.5.3. Função pulmonar

Os pacientes foram instruídos a não usar broncodilatadores antes dos testes, 12 horas os de curta duração e 24 horas os de longa duração; no entanto, os córtico-esteróides inalados foram mantidos conforme a prescrição médica individual. Primeiramente, foram realizados os testes de pletismografia e, posteriormente, os testes de espirometria.

Os procedimentos técnicos e os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade para a realização dos exames de função pulmonar seguiram as normativas internacionais da *American Thoracic Society – ATS* e *European Respiratory Society –ERS* (MILLER *et al.*, 2005 a e b; WANGER *et al.*, 2005). Os seguintes parâmetros foram avaliados: 1) espirometria: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação entre o VEF_1 e o CVF (VEF_1/CVF) e fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF ($FEF_{2575\%}$); 2) pletismografia: capacidade pulmonar total (CPT), volume de gás intra-torácico (VGIT), volume residual (RV), relação entre o VR e a CPT (VR/CPT) e resistência específica das vias aéreas (sRaw). Os dados estão representados em percentual do previsto a partir dos valores de referência de Knudson (KNUDSON *et al.*, 1983) ou Perez-Padilla (PEREZ-PADILLA *et al.*, 2002), para espirometria, e de Zapletal (ZAPLETAL *et al.*, 1969), para pletismografia; a gravidade do comprometimento respiratório foi baseada nos valores do FEV_1 , de acordo com as recomendações da ATS / ERS (PELLEGRINO *et al.*, 2005).

Os exames foram conduzidos no horário da manhã pelo mesmo técnico creditado em testes de função pulmonar de cada laboratório. Ambos os centros utilizaram o equipamento *Master Screen Body®* com a versão do software version 4.3 (Jaeger®, Germany); o equipamento era calibrado diariamente usando uma seringa de três litros. As medidas foram eletronicamente corrigidas para condições BTPS (temperatura corporal e pressão saturados a vapor d'água). Todas as crianças foram previamente treinadas na realização das manobras básicas de FP.

Durante a pletismografia, os pacientes eram orientados a respirar calmamente através de um bocal até alcançarem um nível expiratório final estável. O shutter então se fechava automaticamente por 2-3s enquanto o paciente realizava uma série de manobras de respiração curta (contra 0,5-1,0Hz de resistência), com ambas as mãos sustentando as bochechas. Os resultados de três a cinco manobras tecnicamente satisfatórias eram registrados para posterior

análise. O shutter era aberto, e os pacientes expiravam lentamente o mais completamente possível (para permitir a determinação do volume de reserva expiratório). Posteriormente, os pacientes inspiravam lentamente até a CPT, e isso era seguido de uma manobra expiratória forçada na qual os pacientes expiravam até o VR. O esforço com a maior CV e a melhor manobra do shutter, que incluía a alça mais próxima ao eixo pressão-volume, era considerado o melhor esforço.

As manobras espirométricas foram realizadas após o paciente descansar cinco minutos. Os testes aceitos foram selecionados a partir de três manobras aceitáveis e reproduzíveis de CVF e os resultados eram selecionados das manobras que apresentavam os maiores valores de CVF e VEF₁.

5.5.4 Tomografia Computadorizada

As imagens de tomografia computadorizada foram recuperadas a partir do arquivo radiológico do Hospital da Criança Santo Antônio. Apenas duas crianças tiveram a TC realizada em outro hospital. Os exames foram feitos quando as crianças estavam estáveis e não apresentavam infecção aguda do trato respiratório. Os pacientes realizaram a tomografia sedados com pentobarbital, administrado por um anestesiolegista pediátrico.

A frequência cardíaca e respiratória e o nível de saturação de oxigênio foram monitorados continuamente. As imagens foram obtidas na inspiração e expiração, com a criança entubada e a ventilação sob controle de um anestesiolegista. Todos os exames de TC foram adquiridos com alta resolução (1/2mm de espessura) e as imagens são apresentadas com filtro de aguçamento de contornos.

Os achados tomográficos foram objetivados por meio do uso do escore de Bhalla modificado por Dodd et al, (DODD *et al.*, 2006). O escore foi calculado de acordo com extensão

e gravidade das anormalidades. O intervalo de pontos do escore total é de 0 a 31 e é obtido por meio da soma dos escores individuais de cada anormalidade. Uma pontuação total de 0 indica um escore normal de Bhalla; uma pontuação de 1–10, um escore leve de Bhalla; uma pontuação de 11–21, um escore moderado de Bhalla; e uma pontuação de 22–31, um escore grave de Bhalla.

Para avaliar a concordância inter e intra-observadores, dois radiologistas experientes, separadamente, pontuaram duas vezes as imagens tomográficas de todas as crianças, cegados de maneira padronizada, com o mínimo de 3 semanas de diferença entre as avaliações. Em cada ocasião, os radiologistas quantificaram as anormalidades da TC, que foram definidas de acordo as recomendações da Fleischner Society (HANSELL *et al.*, 2008).

5.6 Logística

Primeiramente, antes de incluir os pacientes candidatos a participarem da pesquisa, foi realizada, junto com o médico responsável, uma revisão dos prontuários para confirmar a ausência de outras doenças como: cardiopatias, neuropatias, ou problemas motores que pudessem impossibilitar a realização dos exames ou alterar os resultados.

Os responsáveis e as crianças foram convidados a participar da pesquisa durante as consultas ambulatoriais dos pacientes com BOPI. Para os candidatos que aceitaram participar do estudo, foram agendados os exames de função pulmonar. Todos os pacientes e responsáveis receberam orientações quanto a realização dos exames (apêndice B)

5.7 Locais de pesquisa

Os pacientes brasileiros realizaram os exames de tomografia e as entrevistas no Hospital da Criança Santo Antônio e os exames de função pulmonar foram realizados no serviço de função pulmonar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes chilenos realizaram todos os exames no Hospital- CRS El Pino, Santiago, Chile.

5.8 Amostragem

Este estudo foi realizado com uma amostra de conveniência, constituída de crianças e adolescentes com diagnóstico de Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa que estavam em acompanhamento nos ambulatórios de pneumologia do Hospital da Criança Santo Antônio, em Porto Alegre, e do Hospital - CRS El Pino, em Santiago, Chile.

5.9 Análise Estatística

5.9.1 Análise estatística do artigo: Função Pulmonar em Crianças e Adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós Infecciosa

A avaliação da distribuição das variáveis foi realizada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram expressas como média e intervalo de confiança 95%, enquanto as categóricas aparecem como frequências absoluta e relativa. O cálculo da razão de prevalência ajustada (RP) de potenciais fatores de risco para pior FP foi realizado utilizando a regressão de Poisson com ajuste robusto para variâncias nas análises bivariada e multivariada. Um

procedimento interativo foi seguido, considerando inicialmente todas as covariáveis com $p < 0,10$ em um modelo de regressão múltipla. As covariáveis com os maiores valores de p não significativos foram retirados do modelo, que era recalculado novamente. O modelo final foi alcançado uma vez que todas as covariáveis tiveram $p < 0,05$. Foram incluídos como possíveis fatores de risco as seguintes variáveis: sexo, idade da bronquiolite/ pneumonia grave, história familiar de asma, exposição ao tabaco, tempo de hospitalização e tempo de ventilação mecânica no evento inicial. As correlações entre o VR/CPT e VEF_1 e VR/CPT e $FEF_{25-75\%}$ foram avaliadas através da correlação de Pearson (r). A significância estatística foi considerada se $p < 0,05$.

A análise e o processamento dos dados foram realizados com o programa SPSS versão 14.0 (SPSS Inc, EUA).

5.9.2 Análise estatística do artigo: Bronquiolite Obliterante Pós-Infeciosa: Os achados na tomografia dos primeiros anos de vida podem antecipar comprometimento da função pulmonar?

Para avaliar a distribuição da normalidade dos dados foi usado o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram expressas como mediana ou média e intervalo de confiança de 95% (IC95%). As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequências absolutas e contínuas. A concordância inter e intra observadores foi avaliada por meio da estatística de Kappa, aceitando os valores de Kappa ajustados para viés de prevalência (PBAK, pelas siglas em inglês) (SARRIA *et al.*, 2003).

Considerando que a BOPI é uma doença pouco frequente, foi utilizado o modelo de regressão de Poisson com ajuste robusto para variâncias, a fim de estimar a probabilidade de que achados prévios nas imagens de tomografia computadorizada pudessem antecipar o estado atual da função pulmonar. A razão de prevalência e os seus correspondentes intervalos de confiança

foram calculados a partir da proporção de pacientes com pior escore tomográfico e pior Função Pulmonar (FP), comparada com a proporção dos que tinham melhor escore tomográfico e pior FP. Foi usado o teste de Wald aceitando-se os valores de $p < 0.05$ para estimar a significância do modelo. Para fins do estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme o escore total de Bhalla: as crianças com até 15 pontos (melhor escore) e aquelas com 16 ou mais pontos (pior escore). Para avaliação dos parâmetros de função pulmonar foi seguida a mesma metodologia do escore. De acordo com os valores preditos do VEF_1 , baseado na classificação de gravidade da ATS/ERS, (PELLEGRINO *et al.* 2005) resultaram dez pacientes no grupo de piores valores de FP ($VEF_1 \leq 49\%$) e 11 no grupo de melhores valores de FP ($VEF_1 \geq 50\%$).

REFERÊNCIAS

6 REFERÊNCIAS

1. 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*. 2008;84(4):323-30.
 2. Dodd JD, Barry SC, Barry RB, Gallagher CG, Skehan SJ, Masterson JB. Thin section CT in patients with cystic fibrosis: correlation with peak exercise capacity and body mass index. *Radiology* 2006; 240:236–245.
 3. Esteves AR, Solé D, Ferraz MB. Adaptation and validity of the ATS-DLD-78-C questionnaire for asthma diagnosis in children under 13 years of age. *Braz Ped News* 1999; 1: 3-5
 4. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978; 11:81-120
 5. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev*. 2002;3(4):298-302.
 6. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246:697–722.
 7. Jones MH, Pitrez PM, Stein RT, Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2004;26(Suppl):64-5.
 8. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725–734.
 9. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, *et al*. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005a; 26: 153-161.
 10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, *et al*. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005b; 26: 319-338.
 11. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:272–278.
 12. Perez-Padilla R, Regalado-Pineda J, Rojas M, Catalan M, Mendoza L, Rojas R, *et al*. Spirometric function in children of Mexico City compared to Mexican-American children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 177-183
-

13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948–968.
 14. Sarria E, Fischer GB, Lima JA, Menna Barreto SS, Flores JA, Sukiennik R. Interobserver agreement in the radiological diagnosis of lower respiratory tract infections in children. *J Pediatr* 2003; 79:497–503.
 15. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511–522.
-

ARTIGOS ORIGINAIS

Artigo 2

Função Pulmonar em Crianças e Adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós Infecciosa

7 Artigos Originais

7.1 Artigo 2: Função Pulmonar em Crianças e Adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós Infecciosa

(*J Bras Pneumol* 2010;36(4):453-459)

Rita Mattiello¹

Javier Mallol²

Gilberto Bueno Fischer³

Helena Teresinha Mocelin⁴

Belkis Rueda²

Edgar Enrique Sarria⁵

¹Programa de Pós Graduação em Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

²Departamento de Medicina Respiratória, Hospital-CRS El Pino, University of Santiago de Chile, Santiago, RM, Chile.

³Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

⁴Serviço de Pneumologia Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brasil.

⁵*Research Fellow* em Pneumologia Pediátrica, Indiana University, Indianapolis, USA

*Correspondência: Rita Mattiello, Mestre e doutoranda- UFRGS, Hospital da Criança Santo Antonio, 5º. andar, Av. Independência, 155, Porto Alegre 90035-074, Brazil. E-mail: rimattiello@hotmail.com

Resumo

Objetivos: Descrever a função pulmonar (FP) de crianças e adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós-Infecciosa (BOPI) e avaliar potenciais fatores de risco para pior função pulmonar.

Métodos: A FP de 77 participantes, com idades de 8-18 anos, foi avaliada por meio de espirometria e pletismografia. Os seguintes parâmetros foram analisados: CVF, VEF₁, FEF_{25-75%}, VEF₁/CVF, VGIT, VR, CPT, VR/CPT e sRaw. Foi utilizada a regressão de Poisson para investigar os seguintes potenciais fatores de risco para pior função pulmonar: sexo, idade da bronquiolite/ pneumonia grave, história familiar de asma, exposição ao tabaco, tempo de hospitalização e tempo de ventilação mecânica no evento inicial

Resultados: A idade média foi de 13,5 anos. Houve uma diminuição importante do VEF₁ e FEF_{25-75%} assim como aumento do VR e da sRaw, característicos de doença obstrutiva das vias aéreas. Os parâmetros mais afetados e as médias percentuais dos valores previstos foram: VEF₁ = 45,9%; FEF_{25-75%} = 21,5%; VR = 281,1%; VR/CPT = 236,2%; e sRaw = 665,3%. Nenhum dos potenciais fatores de risco avaliados apresentou uma associação significativa com pior função pulmonar.

Conclusões: As crianças com BOPI apresentaram um comprometimento grave da função pulmonar caracterizado por uma obstrução importante das vias aéreas e um expressivo aumento do VR e sRaw. A combinação de medidas espirométricas e pletismográficas pode ser mais útil na avaliação do dano funcional, assim como no acompanhamento desses pacientes. Fatores de risco conhecidos para doenças respiratórias não parecem estar associados a pior função pulmonar na BOPI.

Introdução

A bronquiolite obliterante (BO) é uma forma incomum de doença pulmonar crônica que ocorre após uma agressão grave ao trato respiratório inferior. Desde uma perspectiva patológica, ela se caracteriza por obstrução luminal parcial ou completa das pequenas vias aéreas por tecido cicatricial, secundária a inflamação e fibrose^{1,2}. Devido à melhora da sobrevida em pacientes transplantados, a incidência de BO como manifestação de rejeição do enxerto aumentou³. Em crianças e adolescentes, porém, a forma mais comum de BO, especialmente em países em desenvolvimento, é a Bronquiolite Obliterante Pós-Infeciosa (BOPI)⁴.

Há relatos de BOPI na maioria dos continentes, com número importante de dados vindos de países da América do Sul que correspondem às epidemias por Adenovírus que ocorreram na década dos anos 90⁴⁻⁶. Na BOPI, como em outras doenças pulmonares crônicas, é crucial determinar a função pulmonar para o diagnóstico, assim como para classificar a gravidade do quadro e monitorar sua evolução. Infelizmente, há apenas informações escassas sobre a função pulmonar de pacientes com BOPI na literatura. Dois estudos (ambos realizados pelo mesmo grupo de pesquisa) avaliaram a função pulmonar de lactentes com BOPI^{5,7}. Esses dois estudos descreveram resultados consistentes, uma vez que ambos incluíram um número representativo de pacientes. Esse não é o caso de estudos sobre crianças e adolescentes com BOPI; os poucos artigos que forneceram dados de função pulmonar apresentaram tamanho pequeno das amostras e diferenças na metodologia ou no foco, o que não permite uma caracterização apropriada da função pulmonar⁸⁻¹¹. Isso impede que se tirem conclusões confiáveis em relação às características da função pulmonar nessa faixa etária.

A caracterização do perfil da função pulmonar de crianças e adolescentes com BOPI pode nos dar uma melhor compreensão dos efeitos respiratórios e as consequências da doença a longo

prazo, o que poderia ser de interesse não apenas para os que estudam e tratam pacientes com BOPI, mas também para aqueles na área de transplante pulmonar, uma vez que as semelhanças histopatológicas entre a BO pós-transplante e BOPI¹² poderiam se traduzir em semelhanças na função pulmonar.

O objetivo deste estudo foi descrever a função pulmonar de crianças e adolescentes com BOPI e avaliar os potenciais fatores de risco para pior função pulmonar.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal envolvendo crianças e adolescentes (8-18 anos de idade) com BOPI, no Brasil e no Chile. Os participantes foram acompanhados periodicamente em dois ambulatórios de pneumologia pediátrica (atendimento terciário): o do Hospital da Criança Santo Antônio, localizado em Porto Alegre, RS, Brasil, ou o do Centro de Referencia de Salud del Hospital El Pino, localizado em Santiago, Chile. As equipes de ambos os ambulatórios têm vasta experiência clínica no diagnóstico e acompanhamento de pacientes pediátricos com BOPI, fazendo isso há mais de 15 anos. Para este estudo, analisamos os resultados dos testes de função pulmonar realizados em 2007. Dos 83 pacientes inicialmente elegíveis para inclusão no estudo, 5 apresentaram resultados de testes de função pulmonar que não preenchiam os critérios de aceitabilidade/reprodutibilidade da American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) e outro se recusou a participar do estudo. Esses 6 pacientes foram, portanto, excluídos. Conseqüentemente, a amostra final foi composta por 77 pacientes: 41 do Brasil e 36 do Chile.

Os critérios para o diagnóstico de BOPI basearam-se em relatos anteriores^{1,8,13,14} e incluíram os seguintes:

1) História de uma bronquiolite /pneumonia viral grave em crianças previamente saudáveis durante os primeiros três anos de vida; 2) Evidências de obstrução persistente das vias aéreas após o evento agudo, identificada através de exame físico e / ou testes de função pulmonar. Essa obstrução das vias aéreas é irrespondível a, pelo menos, um curso de duas semanas de corticosteróides sistêmicos associados a broncodilatadores; 3) Achados da radiografia do tórax típicos de doença pulmonar obstrutiva, como hiperinsuflação, atelectasia, espessamento da parede das vias respiratórias e bronquiectasias; 4) Padrão em mosaico e aprisionamento aéreo na tomografia computadorizada de tórax; 5) Exclusão de outras doenças pulmonares crônicas que evoluem com sintomas respiratórios permanentes, incluindo tuberculose, fibrose cística, displasia broncopulmonar, imuno-deficiências, asma grave e deficiência de alfa-1-antitripsina.

Os parâmetros espirométricos — CVF, VEF₁, FEF_{25-75%}, e VEF₁/CVF — e os parâmetros pletismográficos —VGIT, VR, CPT, VR/CPT e sRaw,— foram medidos de acordo com as recomendações internacionais para aceitabilidade e reprodutibilidade^{15,16}. Os parâmetros de função pulmonar foram medidos apenas se os pacientes estivessem livres de exacerbações respiratórias e clinicamente estáveis há pelo menos três semanas. Os β₂-agonistas de curta e de longa duração foram suspensos, respectivamente, por 12h e 24 h antes dos testes, embora os corticoides inalatórios tenham sido mantidos conforme a prescrição. Antes da realização dos testes, os pacientes eram familiarizados com as manobras básicas para as medidas espirométricas e pletismográficas.

Em cada instituição, as medidas foram realizadas por um técnico de laboratório credenciado. Todas as medidas foram feitas pela manhã (pletismografia seguida por espirometria). Ambos os centros utilizaram o mesmo tipo de equipamento (MasterScreen Body com software v4.3; Jaeger, Würzburg, Alemanha), o qual foi calibrado diariamente utilizando-se uma seringa de 3L, e as

medidas foram corrigidas eletronicamente para temperatura corporal e pressão, condições saturadas¹⁵⁻¹⁷.

Durante a pletismografia, os pacientes eram orientados a respirar calmamente através de um bocal até alcançarem um nível expiratório final estável. O *shutter* então se fechava automaticamente por 2-3s enquanto o paciente realizava uma série de manobras de respiração curta (contra 0,5-1,0Hz de resistência), com ambas as mãos sustentando as bochechas. Os resultados de três a cinco manobras tecnicamente satisfatórias eram registrados para posterior análise. O *shutter* era aberto, e os pacientes expiravam lentamente o mais completamente possível (para permitir a determinação do volume de reserva expiratório). Posteriormente, os pacientes inspiravam lentamente até a CPT, e isso era seguido de uma manobra expiratória forçada na qual os pacientes expiravam até o VR. O esforço com a maior CV e a melhor manobra do *shutter*, que incluía a alça mais próxima ao eixo pressão-volume, era considerado o melhor esforço. As medidas espirométricas eram realizadas após o paciente ter descansado por 5 min. Valores apropriados eram selecionados a partir das três melhores manobras de CVF aceitáveis e reprodutíveis, e a manobra selecionada era aquela com a maior soma de CVF e VEF1.

Empregamos os valores de referência e as equações desenvolvidas por Perez-Padilla et al. e Zapletal et al. para espirometria e pletismografia, respectivamente^{18,19}. Todos os dados de função pulmonar são expressos em percentual do valor de referência previsto. A gravidade do comprometimento para os parâmetros espirométricos se baseou no VEF₁, de acordo com as recomendações da ATS/ERS²⁰, e os limites de normalidade aceitos para os volumes foram os recomendados pela SEPAR (Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica)²¹. Definimos função pulmonar gravemente comprometida como aquela classificada como comprometimento grave ou muito grave, de acordo com os critérios da ATS/ERS²⁰.

As variáveis contínuas são expressas em média e IC95%, enquanto as variáveis categóricas são expressas em frequência absoluta e relativa. As razões de prevalência ajustadas dos potenciais fatores de risco para função pulmonar gravemente comprometida foram calculadas pela regressão de Poisson com variância de erro robusto em análises bivariadas e multivariadas. A isso se seguiu um procedimento iterativo, inicialmente considerando todas as covariáveis com um valor de $p < 0,10$ em um modelo de regressão múltipla. As covariáveis com os maiores valores de p foram retiradas do modelo, o qual foi então recalculado. O modelo final foi composto apenas por covariáveis com um valor de $p < 0,05$. As seguintes variáveis foram incluídas como potenciais fatores de risco: sexo, idade da bronquiolite/ pneumonia grave, história familiar de asma, exposição ao tabaco, tempo de hospitalização e tempo de ventilação mecânica no evento inicial. A correlação entre VR/CPT e VEF_1 , assim como a correlação entre VR/CPT e $FEF_{25-75\%}$, foi avaliada utilizando-se o coeficiente de correlação de Pearson (r). O nível de significância considerado foi de $p < 0,05$. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa de ambas as instituições. Os pais ou responsáveis pelos participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e os pacientes participantes concordaram verbalmente em ser incluídos no estudo.

Resultados

Os dados demográficos são mostrados na Tabela 1. Em ambos os grupos, houve predominância do sexo masculino (Brasil: 75,6%; Chile: 52,8%). As médias gerais (e as médias de grupo para Brasil e Chile, respectivamente) foram as seguintes: idade, 13,3 anos (11,5 e 15,1 anos); altura, 150,5 cm (144,6 e 157,3 cm); e IMC, 19,5 kg/m² (17,9 e 21,4 kg/m²). O início da

doença ocorreu entre 1 e 24 meses de idade na maioria dos pacientes (97% do grupo do Brasil e 97% do grupo do Chile).

Tabela 1. Características dos Pacientes com BOPI

| | Brasil e Chile n=77 Média (IC 95%) | Brasil n=41 Média (IC 95%) | Chile n=36 Média (IC 95%) |
|--------------------------|--|----------------------------------|---------------------------------|
| Idade (anos) | 13 (12 ; 14) | 11 (10; 12) | 15 (14; 16) |
| Altura (cm) | 150,5 (146,9; 154,1) | 144,6 (139,7;149,5) | 157,3 (152,6;162,0) |
| Índice de Massa Corporal | 19,5 (18,6; 20,5) | 17,9 (16,9; 18,9) | 21,4 (20,0; 22,9) |
| Idade no Diagnóstico | 11,4 (9,7; 13,2) | 12,2 (9,6; 14,6) | 10,78 (8,2; 13,3) |
| Idade por Intervalos | 16 (20,8%) | 7 (17 %) | 9 (25%) |
| 0 – 6 meses | | | |
| 7 – 12 meses | 39 (50,6%) | 22 (53,6%) | 17 (47,2%) |
| 13 – 24 meses | 19 (24,7%) | 10 (24,4%) | 9 (25%) |
| > 24 meses | 3 (3,9%) | 2 (4,9%) | 1 (2,8%) |
| Sexo Masculino | 50 (64,9%) | 31 (75,6%) | 19 (52,8%) |

* meses; CI: intervalo de Confiança

Os parâmetros de função pulmonar são apresentados na Tabela 2. Em ambos os grupos, os valores médios de todas as variáveis espirométricas estavam reduzidos, particularmente VEF₁ e FEF_{25-75%}. Do mesmo modo, os valores médios das variáveis pletismográficas (VGIT, VR, VR/CPT e sRaw) estavam substancialmente aumentadas, com exceção da CPT, que estava dentro dos limites normalidade.

Nenhum dos fatores de risco estudados demonstrou uma associação significativa com a pior função pulmonar no modelo de regressão. Houve uma correlação moderada entre a VR / CPT e VEF1 ($r = -0,657$, $p = 0,000$), e VR / CPT e FEF_{25-75%} ($r = -0,669$, $p = 0,000$).

Tabela 2 Dados de Função Pulmonar dos Pacientes com BOPI

| | Brasil e Chile | Brasil | Chile |
|-----------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | Média (IC 95%)* | Média (IC 95%)* | Média (IC 95%)* |
| | n=77 | n=41 | n=36 |
| CVF | 66,8 (63,4; 70,2) | 61,7 (56,9; 66,4) | 72,5 (68,2; 76,8) |
| VEF1 | 45,9 (42,4; 49,4) | 42,5 (37,6; 47,0) | 49,7 (44,7; 54,8) |
| FEF25-75% | 21,5 (18,6; 24,4) | 19,9 (16,0; 23,8) | 23,4 (19,1; 27,7) |
| VEF1/CVF | 67,2 (64,1; 70,3) | 67,6 (63,1; 72,1) | 66,8 (62,5; 71,1) |
| CPT | 116,8 (113,2; 120,5) | 116,8 (113,1; 120,5) | 112,5 (100,8; 117,1) |
| VGIT | 162,7 (154,0; 171,4) | 162,7 (154,0; 171,4) | 144,5 (134,6; 154,3) |
| VR | 281,1(258,6; 303,7) | 281,1 (258,6; 303,7) | 231,0 (203,2; 258,7) |
| VR/CPT | 236,2 (222,5; 250,0) | 236,2 (222,5; 250,40) | 200,9 (184,7; 217,1) |
| sRaw | 665,3(562,5;768,2) | 746,6 (597,5; 895,7) | 572,8 (431,9; 713,6) |

* Percentual do Predito

CI: Intervalo de Confiança; CFV: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Razão do VEF1 por CVF; FEF 25 75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da Capacidade Vital Forçada; CPT: Capacidade Pulmonar Total; VGIT: Volume de Gás Intra-Torácico; VR: Volume Residual;VR/CPT: Razão do VR por CVF; sRaw: Resistência Específica.

Discussão

O presente estudo descreve a FP de uma das maiores amostras de pacientes pediátricos com BOPI na literatura médica, demonstrando que as crianças e adolescentes com a doença, de ambos os centros, apresentam uma obstrução das vias aéreas de moderada a muito grave²⁰. O comprometimento provavelmente reflita o importante dano crônico das vias aéreas de médio e pequeno porte; esse comprometimento é caracterizado pela diminuição dos fluxos expiratórios, aumento do volume residual e resistência específica das vias aéreas.

A Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa tem um grande impacto sobre os componentes morfológicos e funcionais do sistema respiratório, o que requer a combinação de métodos para o melhor entendimento desse impacto. Dentro desses métodos, os testes de função pulmonar permitem avaliar a alteração das propriedades visco-elásticas e fluxo-resistidas de uma forma prática e não-invasiva, o que é mais adequado para as rotinas diagnósticas e de acompanhamento²².

Há poucos trabalhos que abordam a utilização e os resultados do FP em BOPI, visto que essa é uma doença rara, e os pacientes estão distribuídos em diferentes países. Em termos gerais, as seguintes seis publicações sumarizam o conhecimento atual: 1) Teper *et al.* estudaram treze lactentes nascidos na Argentina e sugeriram que o comprometimento funcional causado por BOPI é estabelecido em seus estágios iniciais da doença⁷; 2), Kim *et al.* descreveram a FP de 14 sujeitos de um grupo de estudo de 31 crianças com BOPI dos E.U.A. e da Coreia do Sul; todos os pacientes apresentaram obstrução grave e fixa das vias aéreas⁹; 3) Castro-Rodriguez *et al.*, estudando dezoito pré-escolares Chilenos avaliados pela técnica de oscilometria de impulso, encontraram evidências de disfunção das vias aéreas periféricas²³; 4) Cazzato *et al.* estudaram longitudinalmente a FP de 14 crianças Italianas e encontraram um declínio anual de 1% dos

valores previstos para VEF₁, VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}¹⁰; 5) Mattiello *et al* avaliaram a capacidade funcional de vinte crianças Brasileiras durante o teste cárdio-pulmonar e compararam os resultados com FP convencional. Nesse estudo, as crianças apresentaram diminuição do consumo de oxigênio e esses valores correlacionaram positivamente com a CVF, VEF₁ e VR/CPT¹¹; 6) Mattiello *et al.*, em um grupo de 21 crianças Brasileiras, verificaram que os achados da tomografia computadorizada realizada nos primeiros anos de vida parecem prever pior função pulmonar uma década depois²⁴.

Esses estudos levam a uma conclusão que os nossos resultados confirmam e expandem: a característica funcional da doença é uma obstrução acentuada das vias aéreas associada com aprisionamento aéreo. No entanto, outro grupo de autores também descreveram pacientes com padrão ventilatório restritivo ou misto, com base apenas na diminuição dos valores da CVF associada com VEF₁/CVF normal ou reduzido²⁵. Esse achado, todavia, pode ser explicado no contexto de uma considerável obstrução das vias aéreas que ocasiona um aprisionamento de ar importante, o qual é melhor determinado com a avaliação dos volumes pulmonares²⁰.

Tanto a ATS quanto a ERS recomendam a determinação dos volumes pulmonares em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas, como é o caso da BOPI, pois permite uma melhor compreensão do comprometimento pulmonar.^{16, 20} De fato, quando a obstrução do fluxo aéreo se torna mais grave, a diminuição do recuo elástico e/ou as mudanças nos mecanismos mecânicos do pulmão tendem a aumentar VGIT, VR, CPT e VR/CPT.

Encontramos apenas dois trabalhos dando especial atenção aos volumes em crianças com BOPI^{9,10}. Agrupando os dados apresentados nesses estudos temos um total de 25 pacientes e, desconsiderando eventuais diferenças metodológicas, observamos que todos os pacientes mostravam um aumento acentuado no VR. Na amostra do nosso grupo, também identificamos pacientes com CVF reduzida, entretanto eles também apresentavam CPT acima do 80% do seu

valor previsto, com um notável aumento do VR e do VR/CPT. Estes dados sobre volumes pulmonares obtidos por pletismografia reforçam a caracterização de um distúrbio ventilatório obstrutivo nesses pacientes. Além disso, observamos que há uma boa correlação global entre VR/TLC e os dois parâmetros espirométricos, VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$, indicando que o grau de hiperinsuflação acompanhou à gravidade da obstrução das vias aéreas. Esse quadro funcional pode levar a consequências clínicas progressivas, tais como a necessidade do uso permanente de oxigênio ou a piora na qualidade de vida.

Embora, VEF_1/CVF e VEF_1 , sejam os parâmetros da espirometria mais frequentemente empregados para determinar obstrução das vias aéreas, o $FEF_{25-75\%}$ também tem sido considerado um importante indicador precoce dessa doença, uma vez que parece mostrar uma redução proporcionalmente maior do que VEF_1 ou FEV_1/FVC precocemente^{9,10,20}. Os nossos resultados mostraram que todos os pacientes tinham valores anormais para $FEF_{25-75\%}$ e VEF_1 , sendo que aquele era a metade deste. Esses achados vão ao encontro das recomendações atuais para o diagnóstico da Síndrome de Bronquiolite Obliterante (SBO) nos pacientes transplantados. Como foi observado que o $FEF_{25-75\%}$ se deteriora mais cedo que o VEF_1 após o início da SBO, os critérios para a detecção precoce da SBO agora também incluem o declínio do $FEF_{25-75\%}$ associado à redução do VEF_1 ^{3,26}.

Uma vez que o $FEF_{25-75\%}$ apresenta uma variabilidade considerável, como foi evidenciado em um estudo recente, seu uso rotineiro na prática clínica tem sido controverso²⁷. Entretanto, sua considerável e consistente redução em nossos pacientes com BOPI sugere que o $FEF_{25-75\%}$ deve ser considerado em conjunto com o duo estabelecido, VEF_1 e VEF_1/CVF , para definir a extensão do dano funcional, assim como no acompanhamento rotineiro desses pacientes. O fato de ele ser obtido simultaneamente com outros parâmetros espirométricos e por meio da mesma técnica reforça a sua viabilidade.

Uma limitação do nosso estudo é que os dois grupos de pacientes com BOPI eram de países diferentes. Entretanto, como ambos os países estão na porção sul da América do Sul, há similaridades geográficas, étnicas e nutricionais entre os dois grupos. Além disso, todos eles desenvolveram a doença em idades semelhantes, correspondendo a surtos regionais simultâneos de infecções respiratórias por Adenovírus durante o início e a metade dos anos 90²⁸. Além do mais, as medidas corresponderam a testes de função pulmonar obtidos durante o mesmo ano, os dois laboratórios de função pulmonar são certificados, ambos seguem as recomendações da ATS/ERS, e ambos utilizaram o mesmo modelo e versão do software do equipamento. Quando observamos os resultados individuais, percebemos que os pacientes de ambos os grupos apresentam comprometimento similar da função pulmonar.

Em nossas análises não encontramos que os fatores estudados foram risco para pior função pulmonar, apesar de que o tamanho da amostra foi adequado para executar o modelo estatístico utilizado.

Acreditamos que os dois principais méritos desse estudo são: 1) O número expressivo de participantes incluídos no estudo nessa ampla faixa etária; 2) A descrição e análise de parâmetros espirométricos e pletismográficos. Esses aspectos nos permitem obter informações que são consistentes e confiáveis para a caracterização da função pulmonar de pacientes com BOPI. Nossos dados podem ser úteis nas decisões sobre avaliação e/ou tratamento de pacientes com BOPI, assim como nas decisões sobre futuros estudos com crianças com BO pós-transplante.

Em conclusão, pacientes pediátricos com BOPI apresentam um padrão comum de comprometimento grave da função pulmonar, caracterizado por uma obstrução importante das vias aéreas e um expressivo aumento de VR e sRaw. Nossos resultados sugerem que a utilização conjunta de medidas espirométricas e pletismográficas é mais útil do que a utilização de cada

método isoladamente para a avaliação do dano funcional num dado momento e para o acompanhamento de crianças ou adolescentes que sofrem dessa doença rara.

Agradecimentos

Os autores desejam agradecer aos professores Dr Sonia Buist e Dr Gordon Rubinfeld do Curso ATS-MECOR pelo apoio e sugestões referentes a esta publicação. O primeiro autor recebeu uma Bolsa de Estudo do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), durante o período em que o presente estudo foi realizado.

Referências

1. Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 2004;26:64-5.
 2. Mauad T, Dolhnikoff M; São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33(6):466-74.
 3. Al-Githmi I, Batawil N, Shigemura N, Hsin M, Lee TW, He GW, *et al.* Bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(6):846-51.
 4. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(3):272-8.
 5. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax.* 2006;61(6):503-6.
 6. Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(3):193-208.
 7. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr.* 1999;134(6):730-3.
-

8. Hardy KA. Childhood bronchiolitis obliterans. In: Epler GR, editor. Diseases of the bronchioles. New York: Raven Press; 1994. p. 415-26.
 9. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, *et al.* Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest.* 2001;120(4):1101-6.
 10. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni L, Bertelli L, Colonna S, *et al.* Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(4):381-90.
 11. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, *et al.* Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4):337-43.
 12. Couture C, Colby TV. Histopathology of bronchiolar disorders. *Semin Respir Crit Care Med.* 2003;24(5):489-98.
 13. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(11):1065-9.
 14. Santos RV, Rosario NA, Ried CA. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças. *J Pneumol.* 2004;30(1):20-5.
 15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
 16. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005;26(3):511-22.
 17. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, *et al.* General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005;26(1):153-61.
 18. Pérez-Padilla R, Regalado-Pineda J, Rojas M, Catalán M, Mendoza L, Chapela R, *et al.* Spirometric function in children of Mexico City compared to Mexican-American children. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:177-183.
 19. Zapletal A, Motoyama EK, Van De Woestijne KP, Hunt VR, Bouhuys A. Maximum expiratory flow-volume curves and airway conductance in children and adolescents. *J Appl Physiol.* 1969;26(3):308-16.
 20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68.
-

21. Compte MV, Blanco M, Rodríguez M. Volúmenes Pulmonares. In: SEPAR, editor. *Procedimientos de evaluación de la función pulmonar I*. Luzán, Madrid; 2002. p. 37-66.
 22. Ruppel G. Indications for pulmonary testing. In: Ruppel G. *Manual of pulmonary function testing*. St. Louis: Mosby; 2008. p. 3-32.
 23. Castro-Rodriguez JA, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(10):947-53.
 24. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fischer GB, Mocelin H, Bello R, *et al*. Post-infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(4):315-9.
 25. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, *et al*. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29(5):341-50.
 26. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, *et al*. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(3):297-310.
 27. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest*. 2006;129(2):369-77.
 28. Straliootto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha ML, Nestor SM. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(4):283-91.
-

Artigo 3

Bronquiolite Obliterante Pós-Infeciosa: Os achados na tomografia dos primeiros anos de vida podem antecipar comprometimento da função pulmonar?

7.2 Artigo 3: Bronquiolite Obliterante Pós-Infeciosa: Os achados na tomografia dos primeiros anos de vida podem antecipar comprometimento da função pulmonar?

(*Pediatr Pulmonol* 2010; 45:315–319 - publicado antecipadamente *online* em Março 4 de 2010)

Rita Mattiello, MSc,^{1,2*}

Edgar E. Sarria, PhD,^{2,3}

Javier Mallol, MD,³

Gilberto B. Fischer, PhD,^{2,4}

Helena Mocelin, PhD,²

Rodrigo Bello, MD,⁵

Jose A.M. Flores, MD,^{5,6}

Klaus Irion, PhD,^{7,8}

Yvonne Jones, MD⁷

¹ Programa de Pós Graduação em Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

² Serviço de Pneumologia Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brasil.

³ Departamento de Medicina Respiratória, Hospital-CRS El Pino, University of Santiago de Chile, Santiago, RM, Chile.

⁴ Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

⁵ Departamento de Radiologia, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brazil.

⁶ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

⁷ Radiology Department, Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom.

⁸ Radiology Department, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, United Kingdom.

*Correspondência: Rita Mattiello, Mestre e doutoranda -UFRGS, Hospital da Criança Santo Antonio, 5º. andar, Av. Independência, 155, Porto Alegre 90035-074, Brazil. E-mail: rimattiello@hotmail.com

Declaração: O primeiro autor recebeu uma Bolsa de Estudo do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), durante o período em que o presente estudo foi realizado.

RESUMO

Antecedentes: Os achados na tomografia de tórax (TC) nos pacientes com Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa (BOPI) já foram descritos, no entanto, desconhecemos se eles são capazes de prever o comprometimento futuro da função pulmonar (FP) nos pacientes.

Objetivos: Avaliar se as anormalidades encontradas na tomografia computadorizada nos primeiros anos da doença podem antecipar anormalidades na FP em crianças com BOPI após uma década.

Métodos: Comparamos as imagens de tomografia de 21 crianças com BOPI, realizadas nos primeiros três anos de vida, com dados atuais de FP. Para avaliar as imagens de TC, utilizamos o escore modificado de Bhalla e, para a FP, o VEF₁ em porcentagem do predito. Calculamos a razão de prevalência comparando a proporção de pacientes com piores escores na TC e nos valores da FP com a proporção daqueles com melhor escore de TC e pior FP.

Resultados: O valor da razão de prevalência foi 1,17 (95% IC 1,02-1,34; $p=0,002$).

Conclusão: Os achados tomográficos nos primeiros anos de vida de crianças com BOPI, quando avaliados por meio de escore de Bhalla, parecem antecipar o estado da FP no futuro.

Palavras chaves: crianças, Bronquiolite Obliterante, tomografia, raio X, testes de função pulmonar

Introdução

A Bronquiolite Obliterante Pós-infeciosa (BOPI) é uma forma infrequente e grave de doença pulmonar obstrutiva crônica, originada de um dano no trato respiratório inferior. Patologicamente, é caracterizada por um processo inflamatório fibrosante ao redor do lúmen do bronquíolo, que resulta em estreitamento concêntrico e obliteração das pequenas vias aéreas.^{1,2} Consequentemente, podem ser desenvolvidas áreas de hipoventilação com aprisionamento aéreo, bronquiectasias e atelectasias³.

O diagnóstico da doença geralmente está baseado na história de infecção grave no trato respiratório inferior nos primeiros três anos de vida, principalmente associado com Adenovírus, seguido por uma doença obstrutiva crônica, caracterizada por achados anormais de imagem⁴⁻⁷ e de função pulmonar (FP)^{6,8}. No contexto clínico, a tomografia computadorizada (TC) já demonstrou ser um método não invasivo efetivo para a confirmação do diagnóstico da BOPI³.

A TC de tórax é mais sensível que o radiograma de tórax para a detecção de anormalidades nas vias aéreas e no parênquima pulmonar^{3,9}; além disso, pode prover dados funcionais quando as imagens são obtidas nas fases inspiratória e expiratória. A fase expiratória é importante para o diagnóstico de aprisionamento aéreo^{3,10}, particularmente nas fases menos graves da doença, quando a fase inspiratória pode subestimar ou não identificar essa importante característica da BOPI. A presença de áreas com aprisionamento aéreo sugere doença de pequenas vias aéreas e já foi descrita como um preditor importante da obstrução do fluxo aéreo¹¹.

Em 1991, Bhalla *et al.*¹² propuseram um sistema de escore tomográfico para quantificar a extensão da doença pulmonar na Fibrose Cística (FC). Desde então, diversos escores têm sido propostos tanto para os propósitos de acompanhamento clínico quanto para pesquisa, particularmente em pacientes com Fibrose Cística¹⁰. Recentemente, um novo escore de TC foi

utilizado para o diagnóstico precoce da Bronquiolite Obliterante Pós-Transplante¹³; no entanto, nenhum dos escores tomográficos foi utilizado como ferramenta no monitoramento da BOPI.

O objetivo deste estudo foi avaliar se as anormalidades encontradas na tomografia computadorizada realizada nos primeiros anos da doença podem antecipar, uma década após, anormalidades na FP em crianças com BOPI.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo transversal no qual foram incluídos 21 pacientes com BOPI cujas idades variam entre 8 e 15 anos, com altura mediana de 142 cm (intervalo, 119-171 cm), e IMC 17,3 (intervalo, 14,3-25,8); 15 desses pacientes eram meninos e seis eram meninas. A mediana da idade na qual os pacientes começaram a apresentar sintomas foi de 9 meses e a da realização da TC foi 24,4 meses (intervalo 14-36 meses). Periodicamente, todos os pacientes são acompanhados pelo serviço de pneumologia pediátrica no Hospital da Criança Santo Antônio, em Porto Alegre, região sul do Brasil.

Os critérios utilizados para o diagnóstico dos pacientes com BOPI estavam baseados em recomendações prévias^{2,5}, incluindo a soma dos seguintes critérios: (1) história de pneumonia/bronquiolite viral aguda grave, associada principalmente a Adenovirus, durante os três primeiros anos de vida, em crianças previamente hígdas; (2) obstrução permanente da via aérea após o evento agudo, que não é reversível com o uso de broncodilatadores e corticoides; (3) achados de imagens compatíveis com doença pulmonar obstrutiva, incluindo hiperinsuflação, espessamento da parede bronquial, bronquiectasias e padrão em mosaico com aprisionamento aéreo, com ou sem a presença de atelectasias; (5) exclusão de outras doenças pulmonares que apresentam persistência de sintomas respiratórios.

Tomografia Computadorizada

As imagens de tomografia computadorizada foram recuperadas a partir do arquivo radiológico do hospital. Apenas duas crianças tiveram a TC realizada em outro hospital. Os exames foram feitos quando as crianças estavam estáveis e não apresentavam infecção aguda do trato respiratório. Os pacientes realizaram a tomografia sedados com pentobarbital, administrado por um anesthesiologista pediátrico. A frequência cardíaca e respiratória e o nível de saturação de oxigênio foram monitorados continuamente. As imagens foram obtidas na inspiração e expiração, com a criança entubada e a ventilação sob controle de um anesthesiologista. Todos os exames de TC foram adquiridos com alta resolução (1/2mm de espessura) e as imagens são apresentadas com filtro de aguçamento de contornos.

A tabela 1 apresenta os dados do escore de Bhalla modificado por Dodd *et al.*¹⁴, utilizado no nosso estudo. O escore foi calculado de acordo com extensão e gravidade das anormalidades. O intervalo de pontos do escore total é de 0 a 31 e é obtido por meio da soma dos escores individuais de cada anormalidade. Uma pontuação total de 0 indica um escore normal de Bhalla; uma pontuação de 1–10, um escore leve de Bhalla; uma pontuação de 11–21, um escore moderado de Bhalla; e uma pontuação de 22–31, um escore grave de Bhalla.

Tabela 1— Escore modificado de Bhalla

| Anormalidade | Escore de Bhalla 1 | Escore de Bhalla 2 | Escore de Bhalla 3 |
|---|--|--|---|
| Gravidade das bronquiectasias | Lúmen levemente maior que o vaso adjacente | Lumen 2-3 vezes maior que o vaso adjacente | Lumen >2-3 vezes maior que o vaso adjacente |
| Espessamento peribrônquico | Espessamento da parede (EP) Igual à do vaso adjacente (VA) | EP ≤2 vezes que VA | EP>2 vezes que VA |
| Extensão das bronquiectasias | 1–6 | 6–9 | >9 |
| Extensão do tampão de muco | 1–5 | 6–9 | >9 |
| Saculações e abscessos | 1–5 | 6–9 | >9 |
| Gerações de divisões brônquicas envolvidas (bronquiectasias/tampões) ¹ | mais de 4 | mais de 5 | mais de 6 |
| No. de bolhas | 1 | 2 | >4 |
| Enfisema ¹ | 1–5 | >5 | — |
| Colapso/consolidação | Sub-segmental | Segmental/lobar | — |
| Perfusão em Mosaico | 1–5 | 6–9 | >9 |
| Aprisionamento aéreo | 1–5 | 6–9 | >9 |

Escore de Bhalla zero indica que não foram encontradas anormalidades; ¹Numero de segmentos broncopulmonares.

Para avaliar a concordância inter e intra-observadores, dois radiologistas experientes, separadamente, pontuaram duas vezes as imagens tomográficas de todas as crianças, cegados de maneira padronizada, com o mínimo de 3 semanas de diferença entre as avaliações. Em cada ocasião, os radiologistas quantificaram as anormalidades da TC, que foram definidas de acordo as recomendações da Fleischner Society¹⁵.

Para fins do nosso estudo, dividimos os pacientes em dois grupos, conforme o escore total de Bhalla: as crianças com até 15 pontos (melhor escore) e aquelas com 16 ou mais pontos (pior escore).

Testes de Função Pulmonar

Para a realização dos testes de função pulmonar, as crianças deveriam estar clinicamente estáveis (sem exacerbação dos sintomas respiratórios) nas três semanas prévias aos exames. Os pacientes foram instruídos a não usar broncodilatadores (12 horas os de curta duração e 24 hrs os de longa) antes dos testes; no entanto, os córtico-esteróides inalados foram mantidos conforme a prescrição médica individual. Os testes foram realizados durante o período da manhã, sempre pelo mesmo técnico. Primeiramente, foram realizados os testes de pletismografia e, posteriormente, os testes de espirometria; ambos exames foram realizados com o mesmo equipamento Master Screen Body[®], com a versão 4.3 do software (Jaeger[®], Alemanha), que foi calibrado diariamente, usando uma seringa de 3-L. As medidas foram eletronicamente corrigidas para condições BTPS (temperatura corporal e pressão, saturados a vapor d'água). Todas as crianças foram previamente treinadas na realização das manobras básicas de FP. Todos os exames de FP seguiram as recomendações internacionais quanto aos critérios de aceitabilidade e reprodutividade.^{16,17} Para as medidas de pletismografia, foram selecionadas de três a cinco

manobras tecnicamente aceitáveis. Os pacientes realizavam a espirometria após cinco minutos de descanso, e os valores foram selecionados a partir de três ou mais manobras de CVF (capacidade vital forçada) aceitáveis e reproduzíveis. Os seguintes parâmetros foram medidos: capacidade pulmonar total (CPT); volume de gás intra-torácico (VGIT); volume residual (VR); razão volume residual dividido pela capacidade pulmonar total (VR/CPT), capacidade vital forçada (CVF); volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF (VEF_1); fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$) e a razão VEF_1 dividido pela CVF (VEF_1/CVF). Os valores de referência utilizados para a FP foram Knudson para espirometria¹⁸ e Zapletal para pletismografia.¹⁹ O grupo foi dividido em dois subgrupos, de acordo com os valores preditos do VEF_1 , baseado na classificação de gravidade da ATS/ERS,²⁰ resultando dez pacientes no grupo de piores valores de FP ($VEF_1 \leq 49\%$) e 11 no grupo de melhores valores de FP ($FEV_1 \geq 50\%$).

Análise Estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a distribuição da normalidade dos dados. As variáveis contínuas são expressas como mediana ou média e intervalo de confiança de 95% (IC95%). As variáveis categóricas são apresentadas por meio de frequências absolutas e contínuas. A concordância inter e intra observadores foi avaliada por meio da estatística de Kappa, aceitando os valores de Kappa ajustados para viés de prevalência (PBAK, pelas siglas em inglês)^{21,22}.

Considerando que BOPI é uma doença pouco frequente, foi utilizado o modelo de regressão de Poisson com ajuste robusto para variâncias, a fim de estimar a probabilidade de que achados prévios nas imagens de TC pudessem antecipar o estado atual da função pulmonar. A razão de prevalência e os seus correspondentes intervalos de confiança foram calculados a partir

da proporção de pacientes com pior escore tomográfico e pior FP, comparada com a proporção dos que tinham melhor escore tomográfico e pior FP. Foi usado o teste de Wald com aceitação dos valores de $p < 0.05$ para estimar a significância do modelo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição; os adultos responsáveis leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e as crianças consentiram verbalmente em participar do estudo.

Resultados

A concordância inter e intra observadores teve valores de moderado a bom (PBAK de 0,42 a 0,81). A tabela 2 demonstra a distribuição dos achados tomográficos. Todos os pacientes apresentaram padrão em mosaico, aprisionamento aéreo, espessamento da parede bronquial e bronquiectasias; em 17 (81%), foram observados tampões de muco; saculações e absessos em 8 (38%); e colapso e consolidação em 13 pacientes (72%). A média do escore total de Bhalla foi 15,7 (intervalo 10–20) e o desvio padrão foi de 2,74. Conforme a classificação de gravidade do escore, dois pacientes (9,5%) foram classificados como leve no escore de Bhalla e 19 pacientes (90,5%) foram classificados como moderado.

Tabela 2—Descrição das anormalidades encontradas na TC das Crianças com BOPI

| | n | % |
|----------------------------|----|------|
| Bronquiectasias | 21 | 100 |
| Espessamento Peribronquial | 21 | 100 |
| Tampões de Muco | 17 | 81,0 |
| Saculações e abscessos | 8 | 38,1 |
| Aprisionamento aéreo | 21 | 100 |
| Colapso ou consolidação | 13 | 61,9 |
| Bolhas | 0 | 0 |
| Enfisema | 0 | 0 |

n= frequência; (%): porcentagem

A Tabela 3 resume os achados dos testes de função pulmonar em percentual do predito. Com exceção da CPT (média de 120%), todos os outros parâmetros de FP estavam anormais, e os piores valores foram observados nos parâmetros que indicam obstrução da via aérea: VEF1/CVF (59%), VEF₁ (44%), FEF_{25-75%} (21%), VR/CPT (60%). A razão de prevalência resultante da análise do modelo de Poisson foi 1,17 (IC 95% 1,02; 1,34).

Tabela 3—Dados da Função Pulmonar nos Pacientes com BOPI

| Parâmetro | Média | IC 95% |
|-----------------------|-------|--------------|
| CVF | 66,0 | 58,3; 71,8 |
| VEF ₁ | 44,1 | 37,6; 50,6 |
| FEF _{25-75%} | 20,8 | 14,9; 26,1 |
| VEF ₁ /CVF | 59,3 | 53,4; 65,3 |
| CPT | 120,7 | 110,8; 128,1 |
| VGIT | 182,3 | 162,5; 203,1 |
| VR | 333,4 | 284,5; 382,2 |
| VR/CPT | 60,0 | 56,4; 63,5 |

IC, intervalo de confiança; CVF, capacidade vital forçada; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada; FEF_{25-75%}, fluxo expiratório forçado no 25-75% da CVF; CPT, capacidade pulmonar total; VGIT, volume de gás intra torácico; RV, volume residual

Discussão

No nosso grupo de crianças e adolescentes com BOPI, o escore tomográfico de Balha a partir de tomografias nos primeiros anos de vida parece antecipar achados futuro de comprometimento da FP. A razão de prevalência para pior FP entre aqueles que apresentaram piores achados na TC foi significativa, quando comparada com aqueles que apresentavam pior FP, mas melhor escore tomográfico.

Diferente da BO pós transplante¹³, não há publicações que discutam o papel potencial da tomografia computadorizada de corte fino durante as etapas iniciais da BOPI, como um preditor de achados do deterioro da FP. Recentemente, Cazzato *et al.*²³ analisaram a função pulmonar de 11 crianças com BOPI ao longo do tempo e relataram um declínio médio de 1% por ano nos parâmetros espirométricos. Ao contrário do que encontraram nos dados espirométricos, eles relatam que os achados na CT de tórax eram similares no estágio inicial da doença e na avaliação de 10 anos após; todavia, eles não esclarecem se trata-se apenas de uma descrição dos tipos de anormalidades encontradas na CT nos dois momentos, ou se realmente não ocorreram mudanças quali-quantitativas entre ambas avaliações.

É importante salientar que a média de 15,7 pontos no escore de Bhalla nos nossos pacientes é interpretada como de comprometimento moderado, enquanto que a FP os coloca entre a categoria de obstrução “moderadamente grave” a “grave”, de acordo com a classificação de gravidade da ATS/ERS²⁰. Os achados de FP correspondem ao que nós e outros grupos descrevemos previamente^{1,8}, razão pela qual esperávamos piores resultados no escore de Bhalla do que aqueles que encontramos. Uma explicação possível para a menor pontuação no escore da TC pode ser que esse escore não é específico para BOPI. De acordo com de Jong *et al.*¹⁰, um sistema de pontuação tomográfico é uma ferramenta para descrever de maneira semi-quantitativa as anormalidades que podem ser observadas mediante cortes obtidos a partir de uma única investigação tomográfica do tórax. Para construir o escore, Bhalla *et al.*¹² associaram anormalidades que representam diferentes aspectos do comprometimento das vias aéreas comuns nas doenças pulmonares crônicas, particularmente nos pacientes com Fibrose Cística. O sistema de escore tomográfico é baseado no princípio de que a soma de todos os achados anormais e/ou a extensão ou gravidade dos mesmos devem estar diretamente relacionados ao grau de deterioração que, por sua vez, espera-se, tenha uma expressão clínica e funcional correspondente. Diferentes

autores propuseram modificações no escore de Bhalla, visando melhorar a sua sensibilidade nos pacientes com Fibrose Cística, ou para adequar o escore a outras doenças, usualmente ajustando o número de anormalidades a serem consideradas^{24,25}.

No entanto, a pontuação nos escores é mais do que a ocorrência de achados de imagem individuais e, devido ao fato de que eles não são específicos de uma doença, devem ser feitas considerações especiais em função da doença subjacente. Por exemplo, tanto a FC quanto a BOPI afetam as vias aéreas, no entanto, ambas têm diferente fisiopatologia e, por esse motivo, podem ser encontrados achados diferentes nos estudos de imagem. A Fibrose Cística afeta geralmente a parte segmentar e os brônquios pré-segmentares, predominantemente na parte superior do pulmão²⁶, e o grau de espessamento da parede brônquica é provavelmente mais intenso devido à frequência de colonização das vias aéreas. Em contraste, a principal anormalidade encontrada na BOPI é o comprometimento dos bronquíolos^{27,28}. Outras diferenças estruturais com a FC ou circunstâncias que podem contribuir para o menor escore na BOPI são: (a) Bronquiectasias com o lúmen menor que duas vezes o calibre do vaso adjacente poderiam não ser consideradas como bronquiectasias; (b) A oligoemia, geralmente encontrada nas áreas mais comprometidas, dificulta a comparação dos brônquios com seus vasos adjacentes; (c) As saculações ou abscessos não são comuns em BOPI; (d) As bolhas e o enfisema também não são comuns na BOPI.

Os sistemas de pontuação dependem de diferentes achados na TC, mas é a soma de todos eles, a pontuação total, o que reflete o estado global do comprometimento da doença¹⁰. Quanto à FP, embora diferentes parâmetros espirométricos e pletismográficos tenham sido obtidos, somente foi considerado o VEF₁, que é o parâmetro mais utilizado e confiável para avaliar doenças com comprometimento obstrutivo das vias aéreas²⁰. No entanto, teria sido interessante avaliar se os componentes individuais do escore da TC demonstravam resultados com o VEF₁ semelhantes aos demonstrados entre o VEF₁ e a pontuação total do escore de Bhalla, e se outros

parâmetros da FP comportavam-se de maneira similar. Todavia, não contávamos com o número necessário de pacientes para realizar esse tipo de análise.

Outra limitação do nosso estudo é que não contamos com dados de FP do mesmo período em que as TC foram feitas, o que permitiria correlacionar com o escore de Bhalha, além de realizar comparações/correlações com os dados funcionais e tomográficos atuais. No entanto, a medição da FP em lactentes ainda não é amplamente utilizada na prática clínica, e apenas um número limitado de centros no mundo dispõem desse tipo de equipamentos. Nós não realizamos controles tomográficos no momento da FP atual que permitissem a comparação com a TC inicial. Apesar de poderem oferecer informação valiosa, não existiam motivos clínicos que justificassem a realização do exame e a consequente exposição à radiação²⁹. Além disso, não está claro se há mudanças tomográficas significativas que evidenciem progressão das lesões (piora) com o desenvolvimento das crianças. No Japão, Suga *et al.* acompanharam os achados clínicos e tomográficos de um grupo de crianças durante um período de 3 anos, desde a ocorrência da infecção grave inicial provocada pelo Adenovirus, e observaram o surgimento de novas anormalidades na TC somente ao longo dos 3 primeiros meses de evolução. Após esses primeiros meses, os exames tomográficos subsequentes não mostraram mudanças significativas³⁰.

Em conclusão, o escore de Bhalha, modificado por Dodd *et al.*, parece ter antecipado, no grupo de crianças e adolescentes com BOPI estudado, piores valores de FP mais tarde na vida.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Steve McCurdy, da equipe do ATS-MECOR por suas importantes sugestões.

Referências

1. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, White CW. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest* 2001; 120:1101–1106.
 2. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:272–278.
 3. Zhang L, Irion K, da Silva Porto N, Abreu e Silva F. High-resolution computed tomography in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Thorac Imaging* 1999; 14:85–89.
 4. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 298–302.
 5. Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26:64–65.
 6. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax* 2006;61:503–506.
 7. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, Abreu e Silva FA. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:341–350.
 8. Mattiello R, Sarria EE, Stein RT, Fischer GB, Mocelin H, Menna Barreto SS, Lima JA, Brandenburg D. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr* 2008; 84:337–343.
 9. Rossi UG, Owens CM. The radiology of chronic lung disease in children. *Arch Dis Child* 2005; 90:601–607.
 10. de Jong PA, Tiddens HA. Cystic fibrosis specific computed tomography scoring. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:338–342.
 11. Siegel MJ, Bhalla S, Gutierrez FR, Hildebolt C, Sweet S. Post lung transplantation bronchiolitis obliterans syndrome: usefulness of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology* 2001; 220:455–462.
 12. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179:783–788.
 13. de Jong PA, Dodd JD, Coxson HO, Storness-Bliss C, Pare PD, Mayo JR, Levy RD. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation: early detection using computed tomographic scanning. *Thorax* 2006; 61:799–804.
-

14. Dodd JD, Barry SC, Barry RB, Gallagher CG, Skehan SJ, Masterson JB. Thin section CT in patients with cystic fibrosis: correlation with peak exercise capacity and body mass index. *Radiology* 2006; 240:236–245.
 15. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246:697–722.
 16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319– 338.
 17. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511–522.
 18. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725–734.
 19. Zapletal A. Lung function in children and adolescents. Switzerland: Karger; 1987.
 20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948–968.
 21. Lantz CA, Nebenzahl E. Behavior and interpretation of the kappa statistic: resolution of the two paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:431–434.
 22. Sarria E, Fischer GB, Lima JA, Menna Barreto SS, Flores JA, Sukiennik R. Interobserver agreement in the radiological diagnosis of lower respiratory tract infections in children. *J Pediatr* 2003; 79:497–503.
 23. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni L, Bertelli L, Colonna S, Zappulla F, Timoncini G, Cicognani A. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:381–390.
 24. Oikonomou A, Tsanakas J, Hatziagorou E, Kirvassilis F, Efremidis S, Prassopoulos P. High resolution computed tomography of the chest in cystic fibrosis (CF): is simplification of scoring systems feasible? *Eur Radiol* 2008; 18:538–547.
 25. Manson D, Reid B, Dalal I, Roifman CM. Clinical utility of high resolution pulmonary computed tomography in children with antibody deficiency disorders. *Pediatr Radiol* 1997; 27:794–798.
-

-
26. Hamutcu R, Rowland JM, Horn MV, Kaminsky C, MacLaughlin EF, Starnes VA, Woo MS. Clinical findings and lung pathology in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1172–1175.
 27. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:466–474.
 28. Cazzato S, Bernardi F. Bronchiolar disorders in childhood. *Curr Pediatr Rev* 2005; 1:103-114.
 29. Mazrani W, McHugh K, Marsden PJ. The radiation burden of radiological investigations. *Arch Dis Child* 2007; 92:1127–1131.
 30. Suga K, Ishikawa Y, Motoyama K, Kume N, Matsunaga N. Irreversible long-term pulmonary functional impairments after adenovirus type-7 pneumonia: assessment with xenon-133 ventilation and Tc-99m MAA perfusion studies. *Eur Radiol* 2000; 10:1411–1415.
-

CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

O presente estudo apresenta a caracterização da função pulmonar de crianças e adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa com uma metodologia padronizada e um tamanho amostral suficiente para conceder-lhe validade externa aos resultados. Foi evidente que a doença caracteriza-se por um grave distúrbio ventilatório obstrutivo evidenciado na marcada diminuição dos fluxos forçados e no aumento relevante dos volumes e da resistência específica da via aérea. Não foram identificados fatores de risco significativos para pior função pulmonar, embora os achados da tomografia computadorizada de tórax dos primeiros três anos de vida, analisados mediante o escore de Bhalla modificado, parecem antecipar pior função pulmonar em dez anos.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Consentimento Informado, Livre e Esclarecido

Eu, _____, responsável menor _____
_____ concordo em que meu filho / minha filha participe do Projeto de pesquisa intitulado “Avaliação Cardiorrespiratória em Crianças com Bronquiolite Obliterante Pós-Infecçiosa”, desenvolvido em Porto Alegre sob responsabilidade dos pesquisadores Rita Mattiello, Dr. Gilberto B. Fischer e Edgar E. Sarria Icaza. Fui informado de que o estudo tem como objetivo avaliar como está o funcionamento do pulmão das crianças com Bronquiolite Obliterante no repouso e durante o exercício.

Durante a pesquisa serão realizados os testes de função pulmonar, espirometria e pletismografia, para avaliar como o pulmão funciona durante o repouso. Também serão realizados dois testes de exercícios, o teste de caminhada por 6 minutos e o teste de consumo de oxigênio, realizado numa esteira. Com os dois testes de exercício também será avaliado o comportamento do coração durante a atividade física. A frequência do coração (batidas do coração) e a saturação (oxigênio no sangue) da criança serão controladas durante a realização dos testes. Nenhum teste ou procedimento desta pesquisa é invasivo.

Todos os exames serão feitos seguindo as recomendações nacionais e internacionais. Os testes de exercício podem ocasionar efeitos adversos como diminuição temporária da oxigenação do sangue, falta de ar, aperto no peito ou chiado. Durante a realização destes exames, estará presente pessoal treinado para atender qualquer efeito adverso que pudesse vir a acontecer.

Fui esclarecido de que a pesquisa não interferirá com o tratamento indicado no acompanhamento e que, pelo contrário, os resultados permitirão conhecer mais sobre a doença e assim ajudar no tratamento e acompanhamento desta. Será garantida a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento sobre dúvidas a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios, e outros assuntos relacionados com a pesquisa, através de qualquer um dos responsáveis.

Estou ciente, ainda, de que os dados coletados durante o estudo serão tratados em conjunto e se manterá o caráter confidencial das informações. Também estou ciente de que eu terei a liberdade de retirar o presente consentimento livre e esclarecido, a qualquer momento, e não deixar que a minha criança continue no estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do tratamento.

Caso eu precisar, foi fornecido um número telefônico para contato: 51-91552400 (Rita Mattiello).

Porto Alegre, ____ de _____ de _____

Nome do responsável pelo menor _____

Assinatura do responsável pela pesquisa _____

APÊNDICE B

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: “Seguimiento de la Función Pulmonar en niños con Bronquiolitis Obliterante post infecciosa (BOPI)”

Protocolo No.:

Investigador Principal: Prof. Dr. Javier Mallol

Dirección: Hospital CRS El Pino, Departamento de Medicina
Respiratoria Infantil, Av Alberto Hurtado 13560,
Santiago, Chile. Fono 5767545

Por favor lea este formulario de consentimiento detenidamente. Tómese el tiempo necesario para hacer todas las preguntas que requiera. Si hay alguna información o palabras que usted o su hijo no entiendan claramente, el personal del estudio estará dispuesto a explicárselas. Puede llevarse a su casa una copia no firmada de este formulario de consentimiento para pensar o conversar con la familia antes de tomar una decisión.

INTRODUCCIÓN

Su hijo está siendo invitado a participar en este estudio de investigación para niños con Bronquiolitis Obliterante (daño pulmonar crónico post-infección por adenovirus) razón por la cual Ud. lo ha controlado regularmente en nuestro Departamento de Medicina Respiratoria infantil (DMRI) en estos años. Este es un estudio patrocinado por el Hospital El Pino y la Universidad de Santiago (USACH), en el cual se compararán los valores de la función pulmonar de su hijo(a) medidas desde su ingreso hasta el ultimo examen realizado en nuestro Laboratorio de Función Pulmonar. Los exámenes son los mismos que ya se han realizado de acuerdo a el programa de control de pacientes crónicos y están en nuestros registros. En casos excepcionales se podría citar a su hijo(a) para actualizar sus exámenes en el caso de que estos no se hubieran realizado en los últimos 2 años. Los exámenes que se emplearán para este estudio son pletismografía, espirometría con broncodilatadores, y capacidad de difusión pulmonar; es decir los mismos que se le han solicitado a su hijo(a) cada 2 años.

CARACTERISTICAS Y OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO

Este estudio esta diseñado para determinar la evolución de la función pulmonar de su hijo en los años que él o ella han sufrido de esta enfermedad y saber si el compromiso de sus pulmones se mantiene o empeora con el transcurso del tiempo. Eso se hace de rutina en nuestro departamento pero el interés de este estudio es presentar los datos del seguimiento de la función pulmonar de nuestros pacientes con BOPI a la comunidad médica nacional e internacional debido a que prácticamente no hay datos publicados al respecto.

La participación de su hijo es totalmente voluntaria, confidencial y absolutamente anónima, y aunque en el caso de los niños con Bronquiolitis esto está dentro de los procedimientos de rutina

establecidos en nuestro Hospital para la evaluación de la progresión de su enfermedad, Ud. puede aceptar o rechazar su participación en este estudio. Eso no afectará para nada sus controles, tratamientos, ni exámenes posteriores.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Como se ha mencionado solamente se citará a aquellos pacientes que no tengan actualizados sus exámenes de función pulmonar de acuerdo al protocolo de manejo de crónicos de nuestro departamento. Tanto la pletismografía como la espirometría y la capacidad de difusión pulmonar se realizan en el mismo días en la mañana y no implican ningún riesgo para el paciente ni requieren preparación especial. Casi todos los escolares con BOPI que participaran en este estudio ya han realizado estos exámenes varias veces y están entrenados para realizar las maniobras solicitadas en ellos. En general, deberá concurrir en ayunas y no se aplicará sus puffs de broncodilatadores desde la noche anterior, de ser posible. Los resultados de los exámenes se incorporaran a la ficha médica como de costumbre y le serán informados a Ud. y al médico tratante en el control correspondiente.

RIESGOS Y MOLESTIAS

En general si se llegará a tomar los exámenes mencionados ello no implica riesgos ni molestias para el niño. A veces, al suspender los medicamentos broncodilatadores los niños pueden sentirse con los bronquios apretados. En ese caso debe retomar los medicamentos tal como le ha sido indicado por su médico y avisar al Laboratorio para la postergación de los exámenes.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

No se contemplan en este estudio

BENEFICIOS POTENCIALES

Este estudio nos permitirá conocer mejor como va evolucionando la función de los bronquios y pulmones de su hijo, y de otros niños con la misma enfermedad, lo cual es muy importante para el pronóstico de la enfermedad. Podría entregar información fundamental para saber si la enfermedad esta detenida o continua avanzando.

No hay garantía de que su hijo reciba algún beneficio directo aparte del mencionado como resultado de la participación en este estudio. Sin embargo, la participación de su hijo en este estudio puede beneficiar a otros niños con Bronquiolitis Obliterante o con otras enfermedades.

COMPENSACIÓN DE LOS GASTOS

Este estudio no le generará costo alguno a usted ni a su hijo como consecuencia de las visitas al hospital, y al laboratorio de función pulmonar, al igual que en las otras oportunidades que ha venido a realizarle a su hijo estos mismos exámenes.

COMPENSACION POR DAÑOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

Aunque casi imposible porque los exámenes que se recolectarán para este estudio ya han sido realizados, en el caso que su hijo sufriera un daño que se acredite como directamente relacionado con los procedimientos del estudio, recibirá la atención médica necesaria. En esta situación el patrocinante cubrirá los gastos de los tratamientos habituales que se apliquen para la atención del evento en conformidad con las normas del Servicio de Salud Metropolitano Sur. No se proveerán

otras compensaciones, de ningún tipo, ni será responsable de daño o problema médico no relacionado con el estudio. Sin embargo, la firma de este documento no implica renunciar a sus derechos contemplados por la legislación chilena.

CONFIDENCIALIDAD

Los registros médicos de su hijo y toda la información médica resultante del estudio se manejará confidencialmente y con fines clínicos de acuerdo a la práctica médica de nuestro Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. La recolección y la presentación de esta información será llevada a cabo cumpliendo estrictamente con las normas profesionales de mantenimiento de la confidencialidad. La información de este estudio puede publicarse en una revista médica, pero la identidad de su hijo no será revelada en esas presentaciones.

NUEVOS HALLAZGOS

Durante el curso del estudio, usted y su hijo serán informados por su doctor de cualquier hallazgo nuevo importante sobre los exámenes realizados.

PREGUNTAS Y CONTACTOS

Usted y su hijo libremente pueden hacer cualquier pregunta sobre este documento de consentimiento o el estudio, ahora o en cualquier momento que quieran durante el estudio. Si su hijo tiene preguntas sobre la investigación, o sobre un daño relacionado con la investigación, o sobre algún tipo de compensación usted puede contactar al Dr Javier Mallol en el número de teléfono 5767545.

PARTICIPACION VOLUNTARIA

La participación de su hijo en este estudio es totalmente voluntaria. Pueden decidir no participar o pedirle al investigador principal que no incluya los datos de los exámenes de función pulmonar de su hijo(a) en este estudio. Esta decisión no será penalizado ni perderá beneficios que a usted y a su hijo le corresponden y no habrá ningún perjuicio a su atención médica o su futura participación en estudios de investigación. Sin embargo, es importante que reporte cualquier problema que pudiera haber ocurrido durante la participación de su hijo en el estudio.

Además, la interrupción de la participación de su hijo en el estudio puede ser decidida por el doctor o por el patrocinante, independientemente de su aceptación, cuando el niño requiera medicación adicional, en el caso de que usted o su hijo no cumplan con los procedimientos del estudio que se le explicaron, o por razones administrativas. Si se decide interrumpir la participación de su hijo, se le pedirá cumplir con los procedimientos de terminación del estudio o cualquier otro procedimiento que su doctor considere necesario.

DECLARACION DE CONSENTIMIENTO

He leído este formulario de consentimiento y se me ha explicado su contenido y lo he conversado con mi hijo (a). Mis preguntas han sido respondidas. Doy mi acuerdo en forma voluntaria para que mi hijo(a) participe en este estudio de investigación y recibiré una copia firmada y fechada de este consentimiento para mis registros.

Mi hijo(a) no está participando en ningún otro estudio de investigación en este momento. Yo he conversado acerca de las implicancias de tal actividad con el doctor del estudio.

Al firmar este consentimiento no renuncio a ningún derecho legal sobre mi hijo. Entiendo que no hay nada en este consentimiento que tenga la intención de cambiar ninguna regulación vigente.

Se me ha informado que este estudio ha sido evaluado y aprobado el comité independiente de ética del hospital.

Nombre del paciente

Edad

Fecha

Firma del padre, madre o tutor legal

____/____/____
Fecha

Nombre el padre, madre o tutor legal RUT

Firma de la persona que explicó el consentimiento

____/____/____
Fecha

Nombre de la persona que explicó el consentimiento

FORMULARIO DE ACEPTACION PARA EL NIÑO

Si quieres hablar con el doctor del estudio, por favor pídelo. Este formulario puede tener palabras que no conoces. Por favor, pide al doctor, o a las personas de su equipo, que te expliquen cualquier cosa que no entiendas.

Los doctores de este estudio están estudiando como esta evolucionando la enfermedad que tienes en tus bronquios y pulmones. Saber esto puede ayudar a los niños como tú, que tienen la misma enfermedad.

Si quieres participar en este estudio, por favor avísale al doctor. Si no quieres estar en él, no hay ningún problema en decir que no quieres. Igual tu doctor te cuidará y nadie se enojará contigo. Puedes llevarte a casa una copia no firmada de este consentimiento para pensarlo o conversarlo con la familia antes de que tomes una decisión.

DECLARACION DE ACEPTACION DEL NIÑO

Mi mamá y/o mi papá conocen este estudio y quieren que yo esté en él. Yo quiero estar en el estudio, pero entiendo que puedo dejarlo en cualquier momento que yo quiera y nadie se enojará conmigo. Yo sé que el doctor del estudio puede hablar sobre el estudio con mis padres, pero no hablará de esto con otras personas que no trabajen en este estudio, salvo que mi mamá y mi papá digan que sí.

Me darán una copia de esta hoja que tiene mi aceptación. Yo puedo hacerle al doctor cualquier pregunta cuando yo quiera.

Firma del niño/niña

____/____/____
Fecha

Firma del padre, madre o tutor legal RUT

____/____/____
Fecha

Firma de la persona que explicó este consentimiento

____/____/____
Fecha

DECLARACION DEL INVESTIGADOR

El paciente y su padre o madre o tutor legal al firmar este formulario han sido cuidadosa y completamente informados sobre el estudio y el paciente y su padre o madre o tutor legal han tenido la oportunidad de hacer cualquier pregunta relacionada con las características, riesgos y beneficios de la participación de su hijo en este estudio

Firma del Investigador o Persona designada

____/____/____
Fecha

Nombre del investigador o persona designada

APÊNDICE C

ORIENTAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DO EXAME

1. Caso o seu filho (a) esteja resfriado (tosse, presença de catarro, febre) ou tenha algum outro problema de saúde três semanas antes do teste, deverá ser trocada a data do exame. Caso isso aconteça ou haja alguma dúvida, ligar para a Fisioterapeuta Rita 51 91552400.
 2. O estudante não deve realizar exercícios duas horas antes dos exames.
 3. O estudante não deve realizar refeições duas horas antes do teste. Ele pode tomar o café da manhã, porém deve cuidar para que as refeições sejam duas horas antes do exame.
 4. Evitar café preto, chimarrão, chá preto, chocolate, fumo e refrigerante antes do teste.
-

ANEXOS

ANEXO A

Artigo 1

G Model
YPRRV-752; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

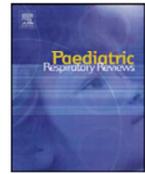
Paediatric Respiratory Reviews xxx (2010) xxx–xxx



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Paediatric Respiratory Reviews



CME review

Post Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children

Gilberto B. Fischer^{1,2,*}, Edgar E. Sarria^{2,3}, Rita Mattiello^{3,4}, Helena T. Mocelin², Jose A. Castro-Rodriguez⁵

¹ Department of Paediatrics, Universidade Federal de Ciências da Saúde, Porto Alegre, Brazil

² Pediatric Pulmonology Section, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brazil

³ Herman Wells Center for Pediatric Research, Indiana University, USA

⁴ Pediatric Post-Grad Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁵ Department of Paediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Post Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children

Gilberto B. Fischer, MD, PhD^{1,2}

Edgar E. Sarria, MD, PhD^{2,3}

Rita Mattiello, RT,MSc^{3,4}

Helena T. Mocelin, MD, PhD²

Jose A. Castro-Rodriguez, MD, PhD⁵

¹Department of Paediatrics, Universidade Federal de Ciencias da Saude, Porto Alegre, Brazil;

²Pediatric Pulmonology Section, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brazil;

³Herman Wells Center for Pediatric Research, Indiana University, USA.

⁴ Pediatric Post-Grad Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

⁵Department of Paediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile;

Corresponding author:

Gilberto B. Fischer

Hospital da Criança Santo Antônio, 5º andar

Serviço de Pneumologia Pediátrica

Av. Independência, 155

Porto Alegre, Brazil 90035-074

gbuenof@terra.com.br

Fax: 55 51 32148646

Competing interests: none to declare

Summary

Bronchiolitis Obliterans (BO) is an infrequent chronic and obstructive lung disease secondary to an insult to the terminal airway and its surroundings. In children, the most common presentation is the post-infectious variant, closely related to a severe viral infection in the first three years of life. However, the increase in the number of lung and bone-marrow transplants has also been followed by an increase in post-transplant BO. Post-transplant BO is progressive while post-infectious BO does not seem to be, but both forms share some common pathways that result in a characteristic histopathology of bronchiolar obliteration. This review covers up-to-date evidence on epidemiology, diagnosis, treatment and prognosis of post-infectious bronchiolitis obliterans, including areas of controversy that need to be addressed in future studies.

Key words: Bronchiolitis obliterans; child; diagnosis; respiratory function tests; therapeutics; tomography, X-rays.

Introduction

Bronchiolitis Obliterans is a rare form of chronic obstructive lung disease secondary to a severe aggression to the lower respiratory tract that leads to a variable degree of inflammation and scarring. The ultimate result of this process is the narrowing and/or complete obliteration of the small airways¹. In children, the most common form is post-infectious bronchiolitis obliterans (PBO), except in locations with a considerable number of paediatric lung or bone marrow transplant recipients.

As a disease, PBO has been reported in North and South America, Western and South-Eastern Europe, India, South-Korea, Taiwan, Malaysia, New Zealand, and Australia. In the last two decades of the 20th century, South American countries accumulated an unexpected number of cases: more than seven hundred, according to the Bronchiolitis Obliterans in Latin America (BOLAT) initiative. This review covers important information on the epidemiology, risk factors, diagnosis, imaging, lung function, treatment and prognosis of PBO that may well be of interest to those who study other forms of BO.

Epidemiology

There are reports of PBO secondary to influenza, parainfluenza, measles, respiratory syncytial virus, varicella, and *Mycoplasma pneumoniae*, however, adenovirus (Ad) is by far the most common agent linked to the development of PBO²⁻⁴. Thus, although the prevalence of PBO is not known, its epidemiology is directly related to the epidemiology of severe viral respiratory tract infections in young children, particularly of adenoviral aetiology. The serotypes mostly involved are Ad3, Ad7 and Ad11, according to a surveillance study in South America⁵.

One study from Chile analysed respiratory samples from over nine thousand children younger <2 years old hospitalized due to lower respiratory tract infection (LRTI), in an eight year period⁶. Three percent of children had adenovirus confirmation which represented 20% of all virus identified. The predominant strain, Ad7h, was associated to more severe cases in the region⁵. Other two studies from Argentina and Chile analysed inpatient children <2 years old hospitalized with adenoviral confirmed LRTI. Of these, 10-15% died and 30-40% progressed to develop PBO⁷⁻⁸. High viral prevalence and low socio-economic status, which is related to poor sanitation, lower hygienic practices, indoor smoking and overcrowding, contribute to facilitate the transmission of viral diseases, particularly from adenovirus, elevating the risk for developing PBO⁹. Race has also been suggested as a predisposing factor for PBO. In a preliminary study on genetic profiles, an Argentinean group found that their PBO patients had an increased frequency of an allele highly expressed in Amerindian population¹⁰. In contrast, 70% of the PBO children followed-up in Porto Alegre (Southern Brazil) are Caucasian¹¹, and a different distribution may be found in other centres with PBO patients, according to their local racial composition.

The number of new cases seems to be dropping since the beginning of the 21st century. More than improvement in socio-economic conditions, the epidemiology of viruses is a plausible explanation for this shift. A recent study demonstrates how the prevalence of human adenovirus serotypes affecting the respiratory system may change over time due to adaptive mechanisms of viruses or to changes in the host immune response to these agents or both. The most important serotypes related to respiratory disease in hospitals from two provinces of South Korea, from 1990-2007, were Ad3 and Ad7. However, although Ad7 outbreaks were more frequent in the first years of the period, the frequency of outbreaks and number of cases progressively diminished as to not identify any cases in the last two years of surveillance. On the opposite, Ad3 had less frequent outbreaks and number of cases at first but became prevalent thereafter with frequent outbreaks

and a stable number of cases through the second half of the period¹². Coincidentally, their most severe cases of LRTI were due to Ad7¹³. In the southern cone of South America, Ad7h was the predominant and most aggressive variant during a 10-year surveillance from 1985-1995⁵, but, after a progressive decline, it was last detected in 2005. This could explain part of the reduction in new PBO cases seen in the region.

Risk Factors and Diagnosis

In children, the most important risk factor related to the development of PBO is, by far, a LRTI caused by adenovirus. In a group of 109 children with PBO and 99 controls, Colom et al found that those with adenoviral infection had very high chances to develop the disease when compared to other viruses, including respiratory syncytial virus, influenza and parainfluenza (OR=83; 95% CI=22 – 440). In their multivariate logistic regression analysis, adenoviral infection (OR=49; 95% CI=12 – 99) and mechanical ventilation (OR=11; 95% CI=2.6 – 45) were two strong risk factors for developing PBO⁴. Castro-Rodriguez et al studied prospectively the risk for developing PBO in a 5-year follow-up of 45 infants previously hospitalized with adenoviral pneumonia. Compared to those who did not develop the disease, children who developed PBO had a greater respiratory compromise (intensive care admission, mechanical ventilation, need for supplemental oxygen, as well as use of systemic corticosteroids and beta-2 agonists)⁸. Murtagh et al studied risk factors for PBO in 415 children hospitalized with confirmed adenoviral LRTI; of those 150 that developed the disease, the risk factors for developing PBO were hospitalization >30 days (OR=27,2; 95% CI=14,6 – 50,9), multifocal pneumonia (OR=26,6; 95% CI=5,3 – 132), and hypercapnoea (OR=5,6; 95% CI=3,5 – 9)⁷.

In terms of diagnosis, there are not specific signs and symptoms of PBO. The ideal diagnosis requires histopathology confirmation but the clinical instability of patients increases the risks of lung biopsy complications, and the patchy distribution of the lesions does not warrant an adequate sampling^{2, 14}. Therefore, clinical and imaging criteria are combined along with laboratory testing for agent identification and ruling out other forms of chronic lung disease¹⁵⁻¹⁷

Table 1 Criteria used in Conjunction to reach the Diagnosis of PBO

- 1) History of an acute and severe bronchiolitis/viral pneumonia in previously healthy children during their first three years of life;
- 2) Evidence of persistent airway obstruction after the acute event, identified either by physical examination and/or by lung function tests. This airway obstruction is unresponsive to, at least, a two-week course of systemic corticosteroids associated to bronchodilators;
- 3) Chest X-ray findings of obstructive lung disease such as hyperinflation, atelectasis, airway wall thickening and bronchiectasis;
- 4) Mosaic pattern and air trapping in chest computed tomography;
- 5) Exclusion of other chronic lung diseases that progress with permanent respiratory symptoms, including tuberculosis, cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, immunodeficiencies, severe asthma, and alpha-1- antitrypsin deficiency.

Criteria from Table 1 are dynamically applied as they appear and test results are obtained, but a final diagnosis is reached only after the triggering event is over. The clinical presentation of this initial infection depends on the interaction between the host's immunological status and response, and the immuno-challenging characteristics of the infecting microorganism. Different

than respiratory syncytial virus, adenovirus elicits an intense Th1 response during the infecting period that is maintained while the virus is still present, leading to an intense inflammatory response¹⁸.

A clinical prediction rule to diagnose PBO was recently published¹⁹, although the authors acknowledge that its development was based only on severe forms of the disease. It is composed of the following four variables: typical clinical history, history of adenovirus infection, high-resolution computerized tomography (HRCT) with mosaic pattern, and history of mechanical ventilation. It will be interesting to assess its external validity in other Centres as well as regarding less severe forms of the disease. Recently also, the first national guidelines for the diagnosis and care of children with PBO were developed by an expert panel and published in Chile with a multidisciplinary approach²⁰.

Histopathology

At lung biopsy an inflammatory process surrounding the lumen of bronchioli resulting in concentric narrowing and obliteration of the small airways is observed. The chronic inflammation varies among patients as shown by Mauad and cols in a Brazilian study¹.

Imaging in PBO

Imaging techniques, particularly HRCT, play an important role in the diagnosis of patients with PBO^{2,21}. There is no individual method or image that is specific for PBO. However, they help to reach a proper diagnosis when considered in conjunction with clinical and laboratory information, and they indicate the extension of the pulmonary involvement as well. The three

commonly used imaging methods are: conventional chest X-rays (CXR), lung ventilation/perfusion scans (V/Q scan) and HRCT. Bronchography is no longer used due to the wide-spread use and quality of image of the HRCT²².

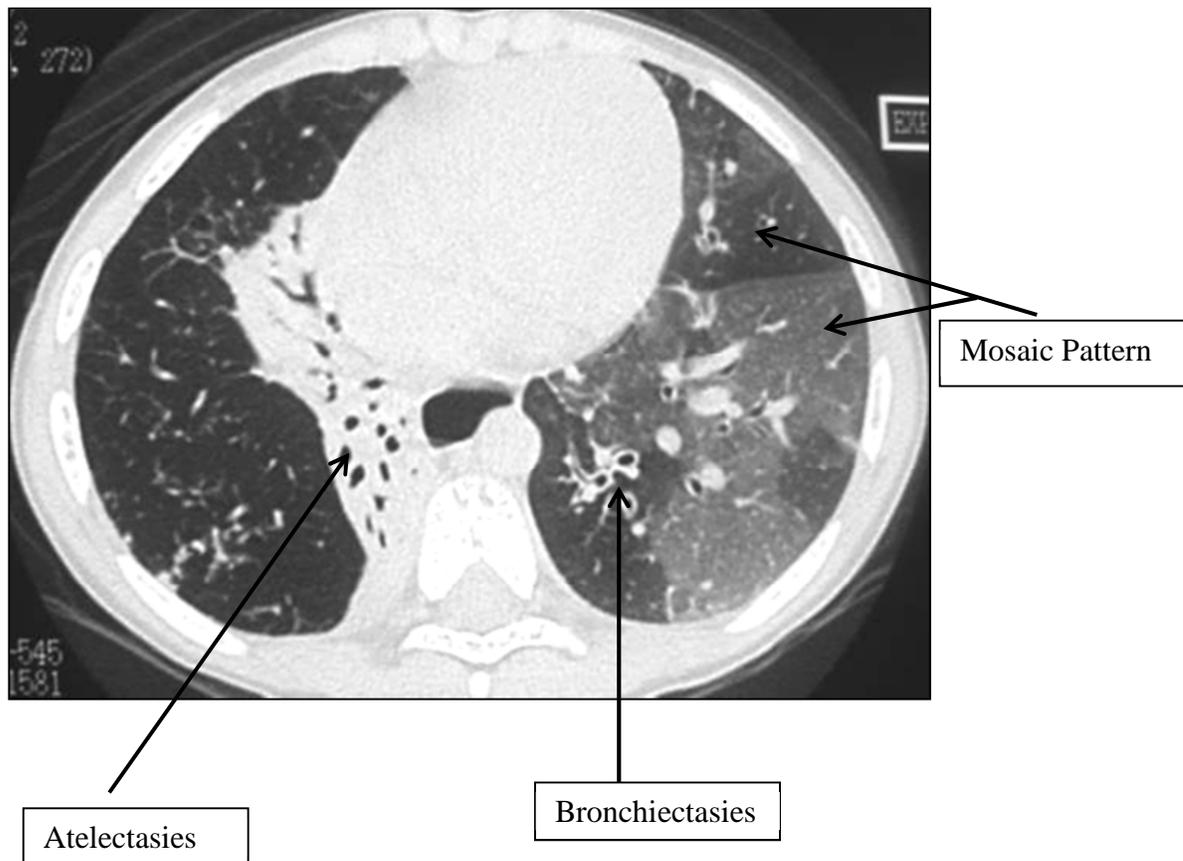
The diagnostic elements of CXR are based on indirect evidence and are unspecific. The main findings are peri-bronchial thickening and hyperinflation, the latter characterized by lowered diaphragms, increased air contrast of the lungs and an increased retro-sternal space in the lateral view²¹⁻²². Other findings detected by CXR are atelectasis and bronchiectasis^{20,22}. Some patients may have a unilateral involvement with a characteristic hiperlucency of a lung or part of it²³.

V/Q scans show the distinctive pattern of a matched ventilation-perfusion defect and the segmental, sub-segmental or lobar distribution of PBO lesions^{3,24}. Although V/Q scans do not reflect the nature of the findings, they provide a more objective assessment of the distribution pattern of the compromised areas of the lung. Compared to CXR, V/Q scans are more accurate, since they highlight more damaged broncho-pulmonary areas.

HRCT is an effective non-invasive test for confirming the diagnosis of PBO since it is more sensitive than both CXR and V/Q scans for detecting airway and parenchymal abnormalities occurring in PBO. On the other hand, the greatest limitation of HRCT is the elevated radiation dose, compared to CXR and V/Q scans. Lower dose protocols are now available without much loss of image quality and should always be sought when performing HRCT studies in children²⁵. The greatest contribution of HRCT is the possibility of identifying small airway anomalies as well as other lung defects²⁵. Probably the most distinctive sign of PBO is the mosaic perfusion pattern^{4,25}, which can occur due to vascular shunt from hypoventilated areas to normal or hyperventilated areas. Perfusion is diminished in areas of parenchymal attenuation due to vasoconstriction secondary to tissue hypoxia. Images in both the inspiratory

and expiratory phase of ventilation are important in HRCT since air trapping, a strong predictor of airflow limitation and a key characteristic of PBO can be missed on inspiratory scans. The disadvantage of acquiring images in both phases of respiration is the doubling of radiation exposure.

Figure 1: CT of a child with PBO showing mosaic pattern, bronchiectasies and atelectasies



An alternative that avoids overexposing children was recently studied by Mocelin et al, when they measured the amount of emphysematous parenchyma in a group of PBO children using CT densitovolumetry²⁶. This technique accurately quantifies emphysematous areas (non-

functional) on data acquired from a chest helical CT examination during a single breath-hold at total lung capacity. The authors demonstrated that such areas had an inverse correlation with lung function parameters FEV₁, FEV₁/FVC, and with desaturation during the six-minute walk test (6MWT). With a different approach but the same rational of avoiding radiation overexposure, Goo et al recently published their results using the Xenon ventilation CT with dual-source dual-energy technique. Their results suggest that this is another method to consider for the assessment of impaired regional ventilation and its heterogeneity in children with PBO²⁷.

For the purpose of this review, we pooled the HRCT data of 250 children with PBO from 8 publications originating from Brazil (4 centres), Chile (3 centres) and Argentina (1 centre)^{4, 8, 21, 28-32}, with the following results:

Table 2 Post-infectious Bronchiolitis Obliterans Abnormalities in the CT of the Lungs of 250 Children and Adolescents*

| | n | % |
|---------------------------|-----|----|
| Mosaic perfusion | 220 | 88 |
| Air trapping | 230 | 92 |
| Bronchial Wall Thickening | 195 | 78 |
| Bronchiectasis | 240 | 96 |
| Atelectasis | 165 | 66 |
| Mucus Plugging | 145 | 58 |

* pooled data from 8 centres

Lung Function Testing

Pulmonary function testing (PFT) provides important and sensitive information on the functional status of children with PBO. Like any other chronic lung disease, PFT contributes to a better diagnosis, classification and follow-up of patients³³. Programmed PFT should be performed at least once a year while patients are at their best achievable clinical status, however, it should also be used dynamically to monitor acute respiratory events and their response to interventions.

Whenever available, infant lung function testing should be performed in infants suspected of having PBO. Characteristically, they have a severe and fixed airflow obstruction, decreased compliance, and increased resistance with a small response to bronchodilator⁴. Similar to infants, older children demonstrate a pattern of severe obstructive ventilatory disorder when assessed by spirometry. Mattiello et al recently studied the lung function of a group of 77 children and adolescents with PBO in follow-up¹⁷. Their indices FEV₁, FEV₁/FVC and FEF₂₅₋₇₅ were significantly low when compared to their predicted values, particularly FEF₂₅₋₇₅; FEF₂₅₋₇₅ showed a disproportionately marked decrease, not explained by the parameter's variability^{2, 34}. Plethysmographic measurements reinforced and complemented the results from spirometry, with volumes and airway resistances considerably above their predicted values.

Some studies have suggested the presence of a mixed ventilatory impairment (obstructive plus restrictive) considering the sole use of spirometry^{3, 29}. However, when volumes are obtained simultaneously, it becomes clear that it is basically an obstructive disease, with ITGV, RV and RV/TLC significantly increased while TLC is mostly normal^{2, 35}; the increase in TLC is only seen in the more obstructed PBO patients²⁸. The measurement of airway resistance by oscillometry is an alternative method for children unable to achieve proper acceptability and reproducibility

criteria. A group of Chilean children with PBO with a mean age of 5.6 years were able to complete impulse oscillometry and exhibited an important increase in resistance and reactance at 5 Hz⁸. There is a growing interest in the use of forced oscillation techniques to assess lung function in children, but methodological issues related to the adequate interpretation of their results still need to be properly addressed³⁶.

Lung function testing is an area with some controversy regarding PBO which needs further research at different levels. One issue is whether the presence of a mild obstructive impairment would exclude the diagnosis of PBO. Most groups consider that the diagnosis of PBO should include not only a suggestive clinical history and abnormal HRCT findings but also the evidence of a severe to moderately severe obstructive impairment^{2,28,37}. Still, some groups consider there is a minority of children with clinical history and evolution information compatible with the disease that should be included even when their PFT correspond to a mild or moderate airway obstructive disease^{3,8,29}. Another controversial issue is related to bronchodilator response. A majority of centres consider that PBO patients may show different degrees of bronchodilator response but, in any case, their improvement would reach a complete reversibility of the obstruction since they have a fixed airway obstruction^{16-17,35}. Some centres, however, have reported a significant bronchodilator response in patients diagnosed as PBO^{3,8}. Cooperative studies are needed to clarify these issues.

Exercise Testing

Studies in chronic obstructive lung disease (COPD) and cystic fibrosis (CF) have shown that exercise testing performance is a good reflection of general health in these patients as well as an important prognostic tool³⁸.

Mattiello et al studied a group of children with PBO who performed both 6MWT and cardio-pulmonary exercise testing (CPET)³⁹. They exhibited a reduced exercise capacity in both types of tests; distance walked in the 6MWT was significantly less than normal peers, as well as peak oxygen consumption, estimated during the CPET; peak oxygen consumption correlated well with FEV₁ and RV/TLC. This suggests that, in patients with PBO, the greater the air trapping, the greater the compromise of pulmonary functioning during exercise. The advantage of CPET relies on being more sensitive than both 6MWT and conventional PFT in assessing changes over time; it also renders a wider range of important cardio-respiratory variables simultaneously³⁸. However the 6MWT has the advantages of feasibility and low cost, which make it very useful as a screening tool, especially at places that lack of CPET equipment^{20,39}.

Treatment considerations

PBO is a rare disease and this has greatly prevented the development of proper randomized clinical trials focused on treatment. Thus, therapeutical decisions are, in general, empirically based^{20,40} although some of these interventions seem to have a place when taken into consideration the immunity-mediated origins of the bronchiolar damage. Successful therapeutic measures from other chronic lung diseases such as COPD, severe asthma and CF have also been tried and implemented, including multidisciplinary support²⁰.

The drug armamentarium is composed of the following: a) Inhaled corticosteroids, aiming at the inflammatory component, and oral corticosteroids, prescribed during respiratory obstructive exacerbations for variable periods of time. In cases with severe or prolonged obstruction, hydroxy-chloroquine as well as high-dose pulses of methyl-prednisolone have also

been used with mixed results^{15,41}. b) Short and long-acting bronchodilators and inhaled anticholinergic agents to treat symptomatic wheezing, usually exacerbated during respiratory infections^{16,24}. c) Antibiotics, either orally or intravenously for the treatment of frequent infections^{15,42}. In occasions, the use of prophylactic oral antibiotics has been adopted as an alternative measure. The use of azithromycine may have a role for its anti-inflammatory and immunomodulatory properties. d) Oxygen supplementation, particularly during the first years of the disease^{8,20}. Subsequent clinical improvement/stabilization leads to complete weaning of oxygen in most cases. There is a concern regarding the need for supplemental O₂ at night, but only more severe cases have demonstrated important desaturation during sleep²⁰.

Surgical excision of complicated bronchiectasis or chronic segmental/lobar collapses has been performed on individualized basis, once conservative measures have failed to achieve adequate clinical-functional improvement. Gastro-oesophageal reflux has been cited as a cause of BO but it is most commonly secondary to PBO^{24,29}; it should be treated whenever confirmed. Vaccination against potential infectious agents must be a priority in PBO, including pneumococcal, influenza and H1N1 vaccines which are not routinely included in all national vaccination programs.

Lung transplantation is indicated in patients with severe disease (low lung function tests, oxygen dependency).

Nutritional support should be considered as an important measure since developmental needs are increased by secondary mechanisms linked to the respiratory compromise. Mocelin et al found that up to 20% of patients in follow-up may have some degree of malnutrition⁴³. The percentage of nutritional imbalance is greater when the estimation of body composition is added to the measurement of weight, height and body mass index, as Bosa et al recently reported. They found that 33% of our eutrophic children had low muscular reserve¹¹, a situation that can

eventually have an impact on the efficiency of their respiratory muscles. These results could indicate the need for rehabilitation, which is another aspect of PBO management that needs attention. As in other chronic lung diseases, the mechanics of the respiratory muscles should be promoted through the use of rehabilitation programs and the involvement in aerobic exercises⁴⁴. We developed a small pilot study (unpublished data) with ten patients and a rehabilitation intervention targeting muscle strength and aerobic training. At the end of 24 sessions, there were improvements in peripheral muscle strength, in maximal inspiratory pressure, and in the distance walked during 6MWT.

Outcome & Prognosis

During the acute adenoviral infection, mortality can be as high as 18.4% but, once the disease is established, PBO has a low mortality rate⁷⁻⁸. Morbidity, on the other hand, is high in PBO, with frequent hospitalizations due to secondary respiratory infections and obstructive exacerbations during the first years of the disease⁴². In his study, Castro-Rodriguez et al also found that children who developed PBO had frequent recurrent wheezing, secondary pneumonia episodes, and recurrent atelectasis on CXR⁸. There is a relative improvement in terms of frequency and intensity of these infections and exacerbations in the subsequent years, although without an improvement in the functional and radiological status³. Proposed explanations include the general growth and development of children reflecting an ongoing alveolarization of lung areas unaffected by the initial infection; overall airway growth with increased lumen area is thought to be another biological mechanism involved. Therapeutic measures and systematic care of patients also play their role in the clinical stabilization of patients.

Health-related quality of life data from our patients, using both generic and specific instruments, revealed scores comparable to healthy peers suggesting that coping may be very good in children with PBO⁴⁵. We still do not know if there might be a shift in these results as adults, once their lung function starts declining faster than non-diseased peers. In fact, as in most chronic lung diseases, we expect a more rapid decline of lung function with ageing in PBO compared to healthy persons. This situation could be more relevant if PBO were a progressive disease, which was recently suggested by an Italian group. Cazzato *et al.* described a decline in FEV₁ of 1% per year, which correlated well with the inflammatory profile they found in the BAL fluid of eleven paediatric patients³⁵. In contrast, imaging evidence from a Japanese study suggests that there is a clear progression of the lesions only during the first 3 months after the initial event, without signs of subsequent deterioration in the following 2 years⁴⁶. Mattiello *et al.* also found that, in children with PBO, worst imaging findings in HRCT obtained within the first two years of the acute event seemed to predict worst lung function a decade later²⁸. This could suggest that those who show a functional decline are the ones with more severe disease, whose progression could also be explained by their inherent co-morbidities and complications, such as bronchiectasis or collapses^{3,41}. Also, the diffused distribution of the respiratory lesions in PBO together with the important modifications of the bronchiolar micro-environment and the subsequent inadequate functioning of airway mucosa in the diseased areas could explain, in part, the cell profile in the BAL fluid of these patients⁴⁷. This does not necessarily represent an ongoing noxious immunologic response as is the case of graft rejection in post-transplant BO patients.

More studies are needed, preferably multi-centric, to better elucidate this important matter of disease progression together with therapeutic issues and long term follow-up, including the transition to adult care⁴⁸. The BOLAT initiative, which stands for Bronchiolitis Obliterans in

Latin American, intends to fill in this gap of research needs in a collaborative form, with the participations of different centres.

Conclusion

Post-infectious bronchiolitis obliterans is an infrequent chronic obstructive pulmonary disease that develops in children as sequelae of a severe viral LRTI that injured irreversibly the bronchiolar micro-environment. The diagnosis is reached only through the integration of clinical, radiological and laboratory data suggestive of the disease. The treatment requires a multidisciplinary strategy and a multicentric approach to research would be the best alternative to address the challenges in terms of molecular pathology, optimal care and long-term outcome.

References

1. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33(6):466-74.
 2. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, *et al.* Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest.* 2001;120(4):1101-6.
 3. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, *et al.* Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Ped Pulmonol.* 2000;29(5):341-50.
 4. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax.* 2006;61(6):503-6.
 5. Kajon AE, Mistchenko AS, Videla C, Hortal M, Wadell G, Avendano LF. Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol.* 1996;48(2):151-6.
-

6. Larranaga C, Kajon A, Villagra E, Avendano LF. Adenovirus surveillance on children hospitalized for acute lower respiratory infections in Chile (1988-1996). *J Med Virol.* 2000;60(3):342-6.
 7. Murtagh P, Giubergia V, Viale D, Bauer G, Pena HG. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(5):450-6.
 8. Castro-Rodriguez JA, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(10):947-53.
 9. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev.* 2002;3(4):298-302.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Lee J, Choi EH, Lee HJ. Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991-2007). *J Med Virol.* 2010;82(4):624-31.
 13. Callaway Z, Kim SH, Kim JY, Kim DW, Kim C-K. Adenovirus infection with serious pulmonary sequelae in Korean children. *Clin Respir J.* 2010(online first):Accessed on June 3rd, 2010.
 14. Chan PW, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology.* 2000;5(4):369-75.
 15. Jones MH, Pitrez PM, Stein RT, Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2004;26(Suppl):64-5.
 16. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, Azevedo I, Vaz LG. Pos-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Rev Port Pneumol.* 2007;13(4):495-509.
 17. Mattiello R, Mallol J, Sarria EE, Fischer GB, Mocelin H, Rueda B. Lung Function in Children with Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *J Bras Pneum.* 2010;36(4):(in press).
-

18. Diaz PV, Calhoun WJ, Hinton KL, Avendano LF, Gaggero A, Simon V, *et al.* Differential effects of respiratory syncytial virus and adenovirus on mononuclear cell cytokine responses. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1157-64.
 19. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(11):1065-9.
 20. Vega-Briceño LE, Zenteno AD. Clinical guide for diagnosis and care of children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Rev Chil Enf Resp.* 2009;25:141-63.
 21. Zhang L, Irion K, da Silva Porto N, Abreu e Silva F. High-resolution computed tomography in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Thorac Imaging.* 1999;14(2):85-9.
 22. Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol.* 1998;28(1):23-9.
 23. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest.* 1988;93(3):460-6.
 24. Yuksel H, Yilmaz O, Urk V, Yuksel D, Goktan C, Savas R, *et al.* Clinical significance of lung perfusion defects in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Tuberk Toraks.* 2009;57(4):376-82.
 25. Brody AS. Computed Tomography of Pediatric Small Airways Disease. In: Boiselle P, Lynch D, editors. *CT of the Airways.* Totowa: Humana Press; 2008. p. 381-04.
 26. Mocelin H, Fischer GB, Irion K. Densitovolumetry- correlation with pulmonary function test in children with bronchiolitis obliterans. *Eur Resp J.* 2004;24(Suppl):A258
 27. Goo HW, Yang DH, Hong SJ, Yu J, Kim BJ, Seo JB, *et al.* Xenon ventilation CT using dual-source and dual-energy technique in children with bronchiolitis obliterans: correlation of xenon and CT density values with pulmonary function test results. *Pediatr Radiol.* 2010;38:1113-16.
 28. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fischer GB, Mocelin H, Bello R, *et al.* Post-infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function? *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(4):315-9.
 29. dos Santos RV, Rosário NA, Ried CA. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical aspects and complementary tests of 48 children. *J Bras Pneum.* 2004;30(1):20-5.
-

30. Marques MB, Jones MH. Correlations between High Resolution Computed Tomography and Lung Function Tests in Infants with Bronchiolitis Obliterans [Thesis]. Porto Alegre, Brazil: PUCRS; 2006.
 31. Rueda B, Zaninovic A, Mallol J. Radiologic characteristics of children with post-infectious bronchiolitis obliterans. The utility of computed tomography. *Bol Med Hosp Inf Méx.* 2003;60(2):158-66.
 32. Soto G G, Linares P M, Díaz P J, Escaffi J J, Pedersen M F, Mardones C N, *et al.* High resolution computed tomography in children with adenoviral pulmonary sequelae: characteristics and correlations with lung function. *Rev Chil Radiol.* 2002;8:149-53.
 33. Cotes J. Early Developments and Future Prospects. In: Cotes J, Chinn D, Miller M, editors. *Lung Function: Physiology, measurement and application in medicine.* Malden, USA: Blackwell Publishing, Inc.; 2006. p. 3-12.
 34. Sritippayawan S, Keens TG, Horn MV, Starnes VA, Woo MS. What are the best pulmonary function test parameters for early detection of post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome in children? *Pediatr Transplant.* 2003;7(3):200-3.
 35. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Loroni L, Bertelli L, Colonna S, *et al.* Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(4):381-90.
 36. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jun 15;175(12):1304-45.
 37. Colom A, Maffey A, Navarra F, Teper A. Pulmonary function in children with post-viral chronic pulmonary disease (PCPD). *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;163(3):A159.
 38. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, *et al.* Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007;29(1):185-209.
 39. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, *et al.* Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4):337-43.
 40. Lenney W, Boner AL, Bont L, Bush A, Carlsen KH, Eber E, *et al.* Medicines used in respiratory diseases only seen in children. *Eur Respir J.* 2009;34(3):531-51.
-

41. Yalcin E, Dogru D, Haliloglu M, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration*. 2003;70(4):371-5.
 42. Chiu CY, Wong KS, Huang YC, Lin TY. Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(3):129-33.
 43. Mocelin H, Fischer G, Iriar K, Cunha L. Long-term clinical and functional assessment of children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Rev Chil Pediatr*. 2004;75:12-7.
 44. Spencer LM, Alison JA, McKeough ZJ. Maintaining benefits following pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2010;35(3):571-7.
 45. Mattiello R, Sarria EE, Fischer GB, Mocelin HT, Stein R. Health Related Quality of Life of Brazilian Children with Post-infectious Bronchiolitis Obliterans. *Eur Respir J*. 2009;34(S53):A732s.
 46. Suga K, Ishikawa Y, Motoyama K, Kume N, Matsunaga N. Irreversible long-term pulmonary functional impairments after adenovirus type-7 pneumonia: assessment with xenon-133 ventilation and Tc-99m MAA perfusion studies. *Eur Radiol*. 2000;10(9):1411-5.
 47. Mauad T, van Schadewijk A, Schrupf J, Hack CE, Fernezlian S, Garippo AL, *et al*. Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(3):233-9.
 48. Kennedy A, Sloman F, Douglass JA, Sawyer SM. Young people with chronic illness: the approach to transition. *Intern Med J*. 2007;37(8):555-60.
-

ANEXO B**Artigo 2**

Original Article

Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans^{*}, ^{**}

Função pulmonar de crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa

Rita Mattiello, Javier Mallol, Gilberto Bueno Fischer, Helena Teresinha Mocelin, Belkys Rueda, Edgar Enrique Sarria

J Bras Pneumol. 2010;36(4):453-459

Apresentações em Congressos

Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fischer GB, Rueda B, Mocelin H, Stein Ricardo. Lung Function in Children and Adolescents with Post-infectious Bronchiolitis Obliterans from Brazil and Chile. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **JCR**, v. 179, p. A5967-A5967, 2009

Mattiello R, Mallol J, Sarria EE, Fischer GB, Mocelin H. Lung Function in Children with Brochiolitis Obliterans. In: European Respiratory Society, 2009, Vienna

Pulmonary Function in Children and Adolescent with Post-Infectious

Bronchiolitis Obliterans

Rita Mattiello¹

Javier Mallo²

Gilberto Bueno Fischer³

Helena Teresinha Mocelin⁴

Belkis Rueda²

Edgar Enrique Sarria⁵

¹ Doctoral Fellow in Pediatrics. Universidade Federal do Rio Grande do Sul- UFRGS, Porto Alegre, Brazil

² Physician. Department of Pediatric Respiratory Medicine, Centro de Referência de Salud del Hospital el Pino, Universidad de Santiago, Santiago, Chile.

³ Professor of Pediatrics, Universidade Federal de Ciências da Saúde, Porto Alegre, Brazil.

⁴ Physician, Pediatric Pulmonology Sector, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brazil.

⁵ Research Fellow in Pediatric Pulmonology, Indiana University, Indianapolis, USA

Correspondence to: Rita Mattiello

Hospital da Criança Santo Antônio

Correspondence to: Rita Mattiello, Hospital da Criança Santo Antônio, 5°. andar, Av. Independência, 155, Porto Alegre 90035-074, Brazil. E-mail: rimattiello@hotmail.com

Abstract

Objective: To describe the pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans (PIBO), as well as to evaluate potential risk factors for severe impairment of pulmonary function.

Methods: The pulmonary function of 77 participants, aged 8-18 years, was assessed by spirometry and plethysmography. The following parameters were analyzed: FVC; FEV₁; FEF_{25-75%}; FEV₁/FVC; RV; TLC; RV/TLC; intrathoracic gas volume; and specific airway resistance (sRaw). We used Poisson regression to investigate the following potential risk factors for severe impairment of pulmonary function: gender; age at first wheeze; age at diagnosis; family history of asthma; tobacco smoke exposure; length of hospital stay; and duration of mechanical ventilation.

Results: The mean age was 13,5 years. There were pronounced decreases in FEV₁ and FEF_{25-75%}, as well as increases in RV and sRaw, which are characteristic of obstructive airway disease. Mean values (percentage of predicted) of most affected parameters, were: FEV₁ = 45,9%; FEF_{25-75%} = 21,5%; RV = 281,1%; RV/TLC = 236,2%; and sRaw = 665,3%. None of the potential risk factors showed a significant association with the pulmonary function findings.

Conclusions: The patients with PIBO had a common pattern of severe pulmonary function impairment, characterized by marked airway obstruction and pronounced increases in RV and sRaw. The combination of spirometric and plethysmographic measurements can be more useful for assessing functional damage, as well as in the follow-up of these patients, than are either of these techniques used in isolation. Known risk factors for respiratory diseases do not seem to be associated with severely impaired pulmonary function in PIBO.

Keywords: Respiratory function tests; Airway obstruction; Bronchiolitis obliterans.

Introduction

Bronchiolitis obliterans (BO) is an uncommon form of chronic lung disease that follows a severe insult to the lower respiratory tract. From the pathological perspective, it is characterized by partial or complete luminal obstruction of the small airways by scar tissue, secondary to inflammation and fibrosis.^{1,2} Because organ transplantation has improved survival in patients with lung disease patients, the incidence of BO as a manifestation of graft rejection has increased.³ In children and adolescents, however, the most common form of BO, especially in developing countries, is postinfectious BO (PIBO).⁴

There have been reports of PIBO on most continents, interesting data coming from South American countries and corresponding to the adenovirus epidemics that occurred during the 1990s.⁴⁻⁶ In PIBO, as in other chronic lung diseases, determining pulmonary function is crucial for the diagnosis, as well as for classifying the severity of the condition and monitoring its progression. Unfortunately, there is only sparse information in the literature regarding the pulmonary function of patients with PIBO. Two studies (both conducted by the same research group) evaluated pulmonary function in infants with PIBO.^{5,7} Those two studies produced consistent results, since both included a representative number of patients. That is not the case for studies involving children and adolescents with PIBO; the few articles providing lung function data usually have small sample sizes and different methodology or focus, which precludes an appropriate characterization of LF.⁸⁻¹¹ This effectively prevents us from drawing reliable conclusions regarding the characteristics of pulmonary function in this age bracket.

Profiling the pulmonary function of children and adolescents with PIBO could give us a better insight of the long-term respiratory effects of the disease. This could be of interest not only to those studying and treating patients with PIBO, but also to those in the field of lung

transplantation, since the histopathological similarities between transplant and PIBO¹² could translate to similarities in pulmonary function. The objective of this study was to describe the pulmonary function of children and adolescents with PIBO and to evaluate the potential risk factors for severe impairment of pulmonary function.

Methods

This was a cross-sectional study involving children and adolescents (8-18 years of age) with PIBO, in Brazil and Chile. The participants were periodically monitored at one of two tertiary care pediatric pulmonology outpatient clinics: that of the Hospital da Criança Santo Antonio, located in the city of Porto Alegre, Brazil; or that of the Centro de Referencia de Salud del Hospital El Pino, located in the city of Santiago, Chile. The staff at both clinics has extensive clinical experience in diagnosing and monitoring pediatric patients with PIBO, having done so for more than 15 years. For the purposes of this study, we analyzed the results of pulmonary function tests carried out in 2007. Of the 83 patients initially eligible for inclusion in the study, 5 presented with pulmonary function test results that did not meet the acceptability/reproducibility criteria of the American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) and another declined to participate in the study. Those 6 patients were therefore excluded. Consequently, the final sample consisted of 77 patients: 41 in Brazil and 36 in Chile.

The criteria for a diagnosis of PIBO were based on previous reports^{1,8,13,14} and included all of the following:

- 1) Acute, severe bronchiolitis/viral pneumonia during the first 3 years of life in children who had previously been healthy; 2) evidence of persistent airway obstruction after the acute

event (identified either by physical examination or by pulmonary function testing) that was unresponsive to at least two weeks of treatment with systemic corticosteroids and bronchodilators; 3) chest X-ray findings indicative of chronic lung disease (e.g., hyperinflation, atelectasis, airway wall thickening, and bronchiectasis); 4) mosaic pattern and air trapping on chest CT; 5) exclusion of other conditions that progress to permanent respiratory symptoms, including chronic lung diseases such as tuberculosis, cystic fibrosis, and bronchopulmonary dysplasia, as well as immunodeficiency and alpha-1-antitrypsin deficiency

Spirometric parameters—FVC, FEV₁, FEF_{25-75%}, and FEV₁/FVC—and plethysmographic parameters—intrathoracic gas volume (ITGV), RV, TLC, RV/TLC, and specific airway resistance (sRaw)—were measured in accordance with international recommendations for acceptability and reproducibility.^{15,16} The pulmonary function parameters were measured only if patients had been free of respiratory exacerbations and clinically stable for at least two weeks. Short-acting and long-acting β_2 agonists were withheld for, respectively, 12h and 24h prior to the tests, although inhaled corticosteroids were maintained as prescribed. Before any tests were conducted, the patients were familiarized with the basic maneuvers for spirometric and plethysmographic measurements.

At each facility, the measurements were conducted by an accredited laboratory technician. All measurements were taken in the morning (plethysmography followed by spirometry). Both centers used the same type of spirometer (MasterScreen Body, with software, v4.3; Jaeger, Würzburg, Germany), which was calibrated daily using a 3-L syringe, and measurements were electronically corrected to body temperature and pressure, saturated conditions.¹⁵⁻¹⁷

During the plethysmography, the patients were instructed to breathe calmly through a mouthpiece until reaching a stable end-expiratory level. The shutter then closed automatically for 2-3 s while the patients performed a series of shallow panting maneuvers (against 0.5-1.0 Hz of

resistance), with both hands supporting their cheeks. The results of three to five technically satisfactory maneuvers were registered for subsequent analysis. The shutter was opened, and the patients slowly exhaled as completely as possible (to allow the expiratory reserve volume to be determined). Subsequently, the patients slowly inhaled up to TLC, and this was followed by a forced expiratory maneuver in which the patient exhaled down to RV. The effort with the greatest VC and the best shutter maneuver, which included the loop closest to the pressure-volume axis, was considered the best effort. Spirometric measurements were taken after the patient had rested for 5 min. Appropriate values were selected from the best three acceptable and reproducible FVC maneuvers, and the selected maneuver was the one with the greatest sum of FVC and FEV₁.

We employed the reference values and equations devised by Perez-Padilla et al. and Zapletal et al. for spirometry and plethysmography, respectively.^{18,19} All pulmonary function data are expressed as a percentage of the predicted reference value. The severity of impairment for spirometric parameters was based on FEV₁ according to the ATS/ERS recommendations,²⁰ and the normality ranges accepted for volumes were those recommended by the Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery).²¹ We defined severely impaired pulmonary function as that classified as severe or very severe impairment, according to the ATS criteria.²⁰

Continuous variables are expressed as mean and 95% CI, whereas categorical variables are expressed as absolute and relative frequency. The adjusted prevalence ratios of potential risk factors for severe impairment of pulmonary function were calculated by Poisson regression with robust error variance in bivariate and multivariate analyses. This was followed by an interactive procedure, initially considering all covariates with a p value < 0,10 in a multiple regression model. The covariates with the highest p values were removed from the model, which was then recalculated. The final model comprised only covariates with a p value < 0,10. We included the

following variables as potential risk factors: gender; age at first wheeze; age at diagnosis; family history of asthma; tobacco smoke exposure; length of hospital stay; and duration of mechanical ventilation. The correlation between RV/TLC and FEV₁, as well as that between RV/TLC and FEF_{25-75%}, was assessed using Pearson's correlation coefficient (r). The level of statistical significance was set at $p < 0.005$.

The study was approved by both local research ethics committees. The parents or legal guardians of the participants gave written informed consent, and the participating patients verbally agreed to be included in the study.

Results

The demographic data are shown in Table 1. In both groups, there was a predominance of males (Brazil: 75,6%; Chile: 52,8%). The overall means (and the group means for Brazil and Chile, respectively) were as follows: age, 13,3 years (11,5 and 15,1 years); height, 150,5 cm (144,6 and 157,3 cm); and BMI, 19,5 kg/m² (17,9 and 21,4 kg/m²). The onset of the disease occurred between 1 and 24 months of age in most of the patients (97% of the group in Brazil and 97% of the group in Chile).

Table 1 Demographic Data

| | Brazil and Chile n=77 | Brazil n=41 | Chile n=36 |
|---------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|
| | Mean (CI 95%) | Mean (CI 95%) | Mean (CI 95%) |
| Age (years) | 13,3 (12,4; 14,0) | 11,5 (10,7; 12,3) | 15,1 (14,0; 16,3) |
| Height (cm) | 150,5(146,9; 154,1) | 144,6 (139,7;149,5) | 157,3 (152,6;162,0) |
| BMI | 19,5 (18,6; 20,5) | 17,9 (16,9; 18,9) | 21,4 (20,0; 22,9) |
| Age at Diagnosis | 11,4 (9,7; 13,2) | 12,2 (9,6; 14,6) | 10,78 (8,2; 13,3) |
| By age | 16 (20,8%) | 7 (17,1%) | 9 (25%) |
| Intervals | | | |
| 0 – 6 months | | | |
| 7 – 12 months | 39 (50,6%) | 22 (53,6%) | 17 (47,2%) |
| 13 – 24 months | 19 (24,7%) | 10 (24,4%) | 9 (25%) |
| > 24 months | 3 (3,9%) | 2 (4,9%) | 1 (2,8%) |
| Male Gender | 50 (64,9%) | 31 (75,6%) | 19 (52,8%) |

* in months; CI: confidence interval; BMI: Body Mass Index

Table 2 shows the pulmonary function parameters. In both groups, the mean values of all spirometric variables, especially FEV₁ and FEF_{25-75%}, were low. Correspondingly, the mean values of most plethysmographic variables (ITGV, RV, RV/TLC, and sRaw) were markedly high, with the exception of TLC, which was within normal limits.

Table 2 Lung Function Data

| | Brazil and Chile | Brazil | Chile |
|-----------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | Mean (CI 95%)* | Mean (CI 95%)* | Mean (CI 95%)* |
| | n=77 | n=41 | n=36 |
| FVC | 66,8 (63,4; 70,2) | 61,72 (56,9; 66,4) | 72,5 (68,2; 76,8) |
| FEV1 | 45,9 (42,4; 49,4) | 42,5 (37,6; 47) | 49,7 (44,7; 54,8) |
| FEF25-75% | 21,5 (18,6; 24,4) | 19,9 (16,0; 23,8) | 23,4 (19,1; 27,7) |
| FEV1/FVC | 67,2 (64,1; 70,3) | 67,6 (63,1; 72,1) | 66,8 (62,5; 71,1) |
| TLC | 116,8 (113,2; 120,5) | 116,8 (113,1; 120,5) | 112,5 (10,8; 117,1) |
| ITGV | 162,7 (154,0; 171,4) | 162,7 (154,0; 171,4) | 144,5 (134,6; 154,3) |
| RV | 281,1 (258,6; 303,7) | 281,1 (258,6; 303,7) | 231,0 (203,2; 258,7) |
| RV/TLC | 236,2 (222,5; 250,0) | 236,2 (222,5; 250,40) | 200,9 (184,7; 217,1) |
| sRaw | 665,3 (562,5; 768,2) | 746,6 (597,5; 895,7) | 572,8 (431,9; 713,6) |

* Percent of predicted

CI: Confidence Interval; FVC: Forced Vital Capacity; FEV1: Forced Expiratory Volume in one Second; FEF 25 75%: Forced Expiratory Flow between 25 and 75% of CVF; TLC: Total Lung Capacity; ITGV: Intra Thoracic Gas Volume; RV: Residual Volume; RV/TLC: RV to TLC ratio; sRaw: specific resistance

In the regression model, none of the potential risk factors demonstrated a significant association with severely impaired pulmonary function. There was a moderate correlation between RV/TLC and FEV₁ ($r = -0.657$, $p < 0.001$) and between RV/TLC and FEF_{25-75%} ($r = -0.669$, $p < 0.001$).

Discussion

The present study describes pulmonary function in one of the largest samples of pediatric patients with PIBO evaluated to date. Our results show that, at both of the facilities involved, the children and adolescents with PIBO presented with moderate to very severe airway obstruction.²⁰ This impairment, which probably reflects major chronic damage of the medium and small airways, is characterized by decreased expiratory airflow, together with increased RV and sRaw.

In order to elucidate the great impact that PIBO has on the major morphological and functional components of the respiratory system, a combination of methods must be employed. One such method is pulmonary function testing, which allows us to assess, in a relatively practical and noninvasive manner that is most suitable for diagnostic and follow-up routines, how the viscoelastic and flow-resistive properties of the system are impaired.²²

Because PIBO is a rare disease with a relatively small number of patients in any given country, the use and results of pulmonary function testing in PIBO patients have been addressed in only a few studies, six of which have been notable:

- Studying a sample of 13 infants in Argentina, Teper *et al.* suggested that the functional impairment caused by PIBO is established at its early stages.⁷
 - Kim *et al.* described the pulmonary function of 14 children within a study group of 31 children with PIBO in the USA and South Korea. The authors found that all 14 presented with severe, fixed airway obstruction.⁹
 - Castro-Rodriguez *et al.*, using the impulse oscillometry technique, found evidence of peripheral airway dysfunction in 18 preschool children in Chile.²³
-

- Cazzato *et al.* conducted a longitudinal study of the pulmonary function of 14 children in Italy and found an annual decline of 1% in the predicted values of FEV₁, FEV₁/FVC and FEF_{25-75%}.¹⁰
- In Brazil, Mattiello *et al.* assessed the functional capacity of 20 children during cardiopulmonary exercise testing and compared the results with those of conventional pulmonary function testing. The children presented with reduced oxygen consumption, which correlated positively with FVC, FEV₁, and RV/TLC.¹¹
- Mattiello *et al.* also studied a group of 21 children in Brazil and showed that the CT findings in early life seem to predict severely impaired pulmonary function a decade later.²¹

Our results corroborate and expand upon a conclusion drawn on the basis of those studies: the functional hallmark of the disease is marked airway obstruction with air trapping. Another group of authors described PIBO patients with a restrictive or mixed pattern of obstruction.²⁵ However, those authors based their analysis solely on a reduced FVC that was associated with a normal or low FEV₁/FVC ratio.²⁵ Therefore, their finding can be explained in the context of a considerable airway obstruction that leads to pronounced air trapping, the degree of which is best determined through the assessment of lung volumes.²⁰ The ATS and ERS both recommend the determination of lung volumes in patients with obstructive lung diseases, such as PIBO, because it allows a better understanding of the underlying respiratory impairment.^{16,20} In fact, when airflow obstruction becomes more severe as a result of decreased lung elastic recoil or changes in dynamic mechanisms, ITGV, RV, TLC, and RV/TLC tend to increase.

We found only two studies evaluating lung volumes in pediatric patients with PIBO.^{9,10} We pooled the data of their collective sample (n = 25) and, disregarding any methodological differences, found that all of the patients showed a marked increase in RV. In our study sample (n= 77), we also identified patients with reduced FVC. However, in those patients, the TLC was

also considerably above 80% of the predicted value, with a noticeable increase in RV and RV/TLC. These lung volume data, obtained by plethysmography, leave no doubt as to the obstructive nature of PIBO. In addition, we found that, overall, RV/TLC presented good correlations with two of the spirometric parameters, FEV₁ and FEF_{25-75%}, indicating that the degree of hyperinflation paralleled the severity of airway obstruction. This situation can lead to progressive clinical consequences, such as a permanent need for oxygen therapy or impaired quality of life.

Although FEV₁/FVC and FEV₁ are the spirometric parameters most often employed in order to determine airway obstruction, FEF_{25-75%} has also been considered a relevant early indicator of this abnormality, since it appears to show a proportionately greater reduction than does FEV₁ or FEV₁/FVC.^{9,10,20} Our results show that all of the patients had abnormal values for FEF_{25-75%} and FEV₁, the FEF_{25-75%} value being half of that obtained for FEV₁. This is in agreement with the current recommendations for diagnosing bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) in transplant patients. Since FEF_{25-75%} has been found to deteriorate sooner after BOS onset than does FEV₁,³ the criteria for early detection of BOS now include a decline in FEF_{25-75%}, as well as a decrease in FEV₁.²⁶ Because FEF_{25-75%} presents considerable variability, as evidenced in a recent study,²⁷ its routine use in clinical practice has been controversial. However, its considerable and consistent reduction in our patients with PIBO suggests that FEF_{25-75%} should be considered together with the established duo of FEV₁ and FEV₁/FVC to define the extent of functional damage, as well as in the routine follow-up of such patients. The fact that it is obtained simultaneously with other spirometric parameters and through the same technique strengthens its feasibility.

One limitation of our study is that our two groups of patients with PIBO were each from a different country. However, since both of those countries are in the southern portion of South

America, there are geographic, ethnic, and nutritional similarities between the two groups. In addition, they all developed the disease at similar (young) ages, corresponding to simultaneous regional bursts of severe adenovirus respiratory infections during the early and mid 1990s.²⁸ Furthermore, the measurements corresponded to pulmonary function testing obtained during the same year, both pulmonary function testing laboratories are board certified, both follow the ATS/ERS recommendations, and both used the same apparatus and software. The group results are presented together with those of the sample as a whole, and it is clear that the two patient groups were similar in terms of pulmonary function.

Our sample size was adequate to run the statistical model used, and our analyses revealed that none of the factors studied constituted a risk for severe impairment of pulmonary function.

We believe that the value of our study lies in the large number of participants and the broad age range of the sample, as well as in the use and analysis of an extensive number of pulmonary function variables. These aspects allowed us to obtain data that are consistent and reliable. Our data can inform decisions regarding the evaluation and treatment of patients with PIBO, as well as those regarding future studies in children or adolescents with post-transplant BO.

In conclusion, pediatric patients with PIBO have a common pattern of severe pulmonary function impairment, characterized by marked airway obstruction and a pronounced increase in RV and sRaw. Our results suggest that the combined use of spirometric and plethysmographic measurements is more useful than is that of each method alone in assessing functional damage at a given time and in the follow-up of children or adolescents suffering from this rare disease.

Acknowledgments

The authors wish to thank Dr. Sonia Buist and Dr. Gordon Rubenfeld, both of whom are professors for the ATS-MECOR Course (<http://www.thoracic.org/global-health/mecor-courses/mecor-program-description.pdf>), for their support and suggestions regarding this manuscript.

References

1. Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26: 64-65.
 2. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33(6): 466-474.
 3. Al-Githmi I, Batawil N, Shigemura N, Hsin M, Lee TW, He GW, *et al.* Bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(6): 846-851.
 4. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(3): 272-278.
 5. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax* 2006; 61(6): 503-506.
 6. Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(3): 193-208.
 7. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr* 1999; 134(6): 730-733.
 8. Hardy KA. Childhood bronchiolitis obliterans. In: Epler GR, editor. Diseases of the bronchioles. New York: Raven Press; 1994.p. 415-426.
 9. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, *et al.* Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest* 2001; 120(4): 1101-1106.
-

10. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni L, Bertelli L, Colonna S, *et al.* Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(4): 381-390.
 11. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, Lima JA, *et al.* Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr* 2008; 84(4): 337-343.
 12. Couture C, Colby TV. Histopathology of bronchiolar disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24(5): 489-498.
 13. Colom A, Teper AM. Clinical Prediction Rule to Diagnose Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:1065-1069
 14. dos Santos RV, Rosario NA, Ried CA. Bronquiolite obliterante pos-infecciosa: aspectos clinicos e exames complementares de 48 crianças. *J Bras Pneumol.* 2004;30(1):20-5.
 15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319-338.
 16. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26(3): 511-522.
 17. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, *et al.* General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26(1): 153-161.
 18. Perez-Padilla R, Vazquez-Garcia JC, Marquez MN, Jardim JR, Pertuze J, Lisboa C, *et al.* The long-term stability of portable spirometers used in a multinational study of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2006; 51(10): 1167-1171.
 19. Zapletal A, Motoyama EK, Van De Woestijne KP, Hunt VR, Bouhuys A. Maximum expiratory flow-volume curves and airway conductance in children and adolescents. *J Appl Physiol* 1969; 26(3): 308-316.
 20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948-968.
 21. Compte L MV, Blanco M, Rodríguez M. Volúmenes Pulmonares. In: SEPAR L P-M, ed. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar I, 1ed. Luzán 5, S. A. de Ediciones, Madrid, 2002; 37-66.
 22. Ruppel G. Indications for pulmonary testing. 9 ed. Elsevier, Missouri; 2008.p.3-32.
-

23. Castro-Rodriguez JA, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(10): 947-953.
 24. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Bello R, *et al.* Post-infectious Bronchiolitis Obliterans: Can CT Scans Findings at Early Age Anticipate Lung Function? *Pediatr Pulmonol* 2009, doi 10.1002/ppul.21115.
 25. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, *et al.* Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29(5): 341-350.
 26. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, *et al.* Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21(3): 297-310.
 27. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest* 2006; 129(2): 369-377.
 28. Straliootto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha ML, Nestor SM. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35(4): 283-291.
-

ANEXO C

Artigo 3

Pediatric Pulmonology 45:315–319 (2010)

Original Articles —

**Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans:
Can CT Scan Findings at Early Age Anticipate Lung Function?**

Rita Mattiello, MSc,^{1,2*} Edgar E. Sarria, PhD,^{2,3} Javier Mallol, MD,³ Gilberto B. Fischer, PhD,^{2,4}
Helena Mocelin, PhD,² Rodrigo Bello, MD,⁵ Jose A.M. Flores, MD,^{5,6}
Klaus Irion, PhD,^{7,8} and Yvonne Jones, MD⁷

Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans: Can CT Scan Findings at Early Age Anticipate Lung Function?

Rita Mattiello, MSc,^{1,2*}

Edgar E. Sarria, PhD,^{2,3}

Javier Mallol, MD,³

Gilberto B. Fischer, PhD,^{2,4}

Helena Mocelin, PhD,²

Rodrigo Bello, MD,⁵

Jose A.M. Flores, MD,^{5,6}

Klaus Irion, PhD,^{7,8}

Yvonne Jones, MD⁷

¹ Pediatric Post-Grad Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

² Pediatric Pulmonology Section, Hospital da Criança Santo Antonio, Porto Alegre, Brazil.

³ Department of Pediatric Respiratory Medicine, Hospital-CRS El Pino, University of Santiago de Chile, Santiago, RM, Chile.

⁴ Department of Pediatrics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

⁵ Radiology Department, Hospital da Criança Santo Antonio, Porto Alegre, Brazil.

⁶ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

⁷ Radiology Department, Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom.

⁸ Radiology Department, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, United Kingdom.

*Correspondence to: Rita Mattiello, MSc, PhD Candidate, Hospital da Criança Santo Antônio, 5º andar, Av. Independência, 155, Porto Alegre 90035-074, Brazil. E-mail: rimattiello@hotmail.com

Received 13 March 2009; Revised 1 June 2009; Accepted 13 July 2009.

Summary

Background: The image findings of Post-infectious Bronchiolitis Obliterans (PIBO) have been described, however, we do not know if such findings can predict lung function (LF) deterioration with increasing patient age.

Aim: To assess whether computed tomography (CT) abnormalities detected at an early stage of the disease can anticipate abnormal LF a decade later in children with PIBO.

Methods: We compared CT scans of 21 children with PIBO, done within their first 3 years of life, and their actual LF. To evaluate CTs cans we used a modified Bhalla score and, for LF, FEV1 as percentage of predicted values. We calculated prevalence ratios (PRs) by comparing the proportion of patients with worst CT score and worst LF, with the proportion of those with best CT score and worst LF.

Results: PR was 1,17 (CI 95% 1,02; 1,34, $p=0,002$).

Conclusions: The CT finding early in the life of children with PIBO, when assessed by the Bhalla, score seem to anticipate future LF status.

Key words: child; bronchiolitis obliterans; tomography; X-ray computed; respiratory function test.

Introduction

Post-infectious Bronchiolitis Obliterans (PIBO) is an uncommon and severe form of chronic obstructive lung disease following a microbiological insult to the lower respiratory tract. It is pathologically characterized by a fibrosing inflammatory process surrounding the lumen of bronchioli which results in concentric narrowing and obliteration of the small airways^{1,2}. Consequently, areas of hypoventilation with air-trapping, bronchiectasis, and atelectasis can develop³.

The diagnosis is generally based on a history of a severe lower respiratory tract infection within the first 3 years of life, mainly associated with adenovirus, followed by a persistent chronic obstructive pulmonary disease with characteristic imaging findings⁴⁻⁷ and abnormal lung function (LF)^{6,8}. In an appropriate clinical context, computed tomography (CT) has proved to be an effective non-invasive test for confirming the diagnosis of PIBO³.

Chest CT scan is more sensitive than chest radiographs for the detection of airway and parenchymal abnormalities^{3,9} and can also provide functional information when the examination is acquired in the two respiratory phases, that is, inspiratory and expiratory scans. The expiratory phase is important in making the diagnosis of air trapping^{3,10}, particularly in less severe cases where the inspiratory phase may miss or underestimate this important characteristic of PIBO. The presence of areas with air trapping indicates small airways disease and has been reported to be a strong predictor of airflow obstruction¹¹.

In 1991 Bhalla *et al.*¹² proposed a CT scoring system which has been utilized to quantify the extent of lung disease in patients with cystic fibrosis. Since then, a number of additional scoring systems have been proposed for both clinical follow-up and research purposes, mainly for

cystic fibrosis.¹⁰ Recently, a CT score was used for early diagnosing post-transplant bronchiolitis obliterans¹³; however, CT scores have not been evaluated as tools to monitor the disease in PIBO.

The purpose of this study was to determine whether the Bhalla scale for CT abnormalities in patients with PIBO could be helpful in predicting which group of patients would have poor LF later in life.

Material and Methods

This is a cross-sectional study, and we included a group of 21 PIBO patients with ages 8–15 years old, median height of 142 cm (range, 119–171 cm), and BMI 17,3 (range, 14,3–25,8). Fifteen were male and six were female. The median age at the onset of symptoms was 9 months and age at CT examination was 24.4 months (range, 14–36 months). They are all followed up periodically at the pediatric pulmonology outpatient clinic of *Hospital da Criança Santo Antônio*, in Porto Alegre, southern Brazil.

The criteria used for diagnosing PIBO were based on previous recommendations,^{2,5} and included the summation of the following: (1) history of an acute and severe pneumonia, mainly associated to Adenovirus, in previously healthy children during their first 3 years of life; (2) permanent airway obstruction following the acute event, identified by physical examination. This airway obstruction is irreversible to bronchodilators and corticosteroids; (3) imaging findings of chronic lung disease including hyperinflation, bronchial wall thickening, bronchiectasis with mosaic perfusion pattern do to air trapping, with or without atelectasis; (5) exclusion of other chronic lung diseases that have persistent respiratory symptoms.

Computed Tomography

Computed tomography scans were retrieved from hospital records for this study. With the exception of two children, all had their CT assessment done at the same institution. Exams were done while they were stable and with no acute respiratory tract infection. They were investigated under sedation with intravenous pentobarbital, administered by a pediatric anesthesiologist. Heart rate, respiratory rate, and oxygen saturation levels were monitored continuously. All studies had HRCT images, with slice thickness between 1 and 2mm and raw data was processed with edge enhancing algorithm. Images at end inspiratory and end-expiratory lung volumes without respiratory motion were acquired under control of the assisting anesthesiologist using an endotracheal tube connected to a pressure gauge.

Table 1 shows the Bhalla scoring system, as modified by Dodd *et al.*¹⁴. It is calculated according to the observed extent and severity of abnormalities. Total score ranges from 0 to 31 and it is derived by adding the scores for each abnormality. A score of 0 indicates a normal Bhalla score; a score of 1–10, a mild Bhalla score; a score of 11–21, a moderate Bhalla score; and a score of 22–31, a severe Bhalla score.

Table 1—Modified Bhalla CT Scoring System

| Abnormality | Bhalla score of 1 | Bhalla score of 2 | Bhalla score of 3 |
|--|--|---|---|
| Severity of bronchiectasis than | Lumen slightly larger than adjacent vessel | Lumen 2–3 times larger than adjacent vessel | Lumen >2–3 times larger adjacent vessel |
| Extent of bronchiectasis | 1–6 | 6–9 | >9 |
| Extent of mucus plugging ¹ | 1–5 | 6–9 | >9 |
| Sacculations or abscesses ¹ | 1–5 | 6–9 | >9 |
| Generations of bronchial divisions involved (bronchiectasis/plugging) ¹ | Up to 4 | Up to 5 | Up to 6 |
| No. of bullae | 1 | 2 | >4 |
| Emphysema ¹ | 1–5 | >5 | — |
| Collapse/consolidation | Sub-segmental | Segmental/lobar | — |
| Mosaic perfusion | 1–5 | 6–9 | >9 |
| Air trapping ¹ | 1–5 | 6–9 | >9 |

—, A Bhalla score of 0 indicated the abnormality was not detected.

¹Data are number of bronchopulmonary segments

Two experienced radiologists scored twice all films in a blinded fashion, at least 3 weeks apart between scorings, to assess inter- and intra-rater agreement. On each occasion, each radiologist quantified the CT abnormalities using the modified Bhalla score. The characterization of the abnormal CT findings followed the recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society¹⁵.

For the purposes of this study, we divided the group in two, depending on the total Bhalla score. Those with up to 15 points were considered to have better score, and those with 16 points or more, the group with worst score.

Pulmonary Function Tests

Each patient should have been clinically free of respiratory exacerbations for at least 3 weeks before pulmonary function testing (PFT). Bronchodilators were withheld, 12 hrs before the trials the short acting and 24 hrs the long acting, although inhaled steroids were maintained as prescribed. Tests were conducted in the morning by the same accredited laboratory technician, first performing plethysmography and then spirometry, using a Master Screen Body® equipment with software version 4.3 (Jaeger®, Germany). The apparatus was calibrated daily using a 3-L syringe, and measurements were electronically corrected to body temperature and pressure saturation (BTPS). All children were previously trained on the basic PFT maneuvers. International recommendations were followed for acceptability and reproducibility criteria^{16,17}. For plethysmographic measurements, three to five technically satisfactory maneuvers were recorded. Patients performed spirometric measurements after a 5-min rest, and values were selected from the best out of at least three acceptable and reproducible forced vital capacity (FVC) maneuvers. The following parameters were measured: total lung capacity (TLC); intra-

thoracic gas volume (ITGV); residual volume (RV); and RV/TLC ratio; FVC; forced expiratory volume in the 1 sec (FEV1); forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC (FEF 25–75%); and FEV1/FVC ratio. Reference values employed were Knudson's for spirometry¹⁸ and Zapletal's for plethysmography¹⁹. The group was divided into two sub-groups according to FEV1 values (percent of predicted), based on ATS/ERS severity classification²⁰. Ten patients were included in the worst LF group (FEV1 <49%) and 11 in the best LF group (FEV1 ≥50%).

Statistical Analysis

We used the Kolmogorov–Smirnov test to assess the normality distribution of the data. Continuous variables are expressed as range, median or mean plus 95% confidence interval (CI 95), while categorical ones appear as absolute and relative frequencies. Inter- and intra-rater agreement between radiologists was assessed by Kappa statistics, accepting its prevalence bias adjusted Kappa values (PBAK)^{21,22}.

Considering that PIBO is a rare disease, we used Poisson regression with robust error variance to estimate the probability that previous CT findings could anticipate actual LF results. Prevalence ratio (PR) and its corresponding 95% confidence interval was calculated out of the proportion of patients with worst CT score and worst LF compared to the proportion of those with best CT score and worst LF. The Wald statistic with an accepted *p* value <0.05 was used to estimate the significance of the model.

The study was approved by the institutional Ethics and Research Committee; written consent was given by the parents and verbal consent by the children.

Results

Inter- and intra-rater agreement showed a moderate to good agreement (PBAK of 0,42–0,81). Table 2 shows the distribution of CT findings. Mosaic perfusion, air trapping, bronchial wall thickening, and bronchiectasis were found in all patients; mucus plugging in 17 (81%); sacculations or abscesses in 8 (38%); and collapse or consolidation in 13 patients (72%). The mean Bhalla total score was 15,7 (range 10–20) with a standard deviation of 2,74. According to the score classification, two patients (9.5%) had mild Bhalla score and 19 (90.5%) had a moderate Bhalla score.

Table 2—Thin-Section CT Abnormalities in Children with PIBO

| | n | % |
|---------------------------|----|-------|
| Bronchiectasis | 21 | 100% |
| Peribronchial thickening | 21 | 100% |
| Mucus plugging | 17 | 81.0% |
| Sacculations or abscesses | 8 | 38.1% |
| Air trapping | 21 | 100% |
| Collapse or consolidation | 13 | 61.9% |
| Bullae | 0 | 0 |
| Emphysema | 0 | 0 |

Table 3 summarizes PFT results as percent of predicted value. With the exception of TLC (mean of 120%), all other PFT parameters were abnormal, and worst results were observed in

parameters which measure airflow obstruction, that is, FEV1/FVC (59%); FEV1 (44%); FEF 25–75% (21%); RV/TLC (60%).

The resulting PR from Poisson regression analysis was 1.17 (CI 95% 1.02; 1.34).

Table 3—Lung Function Data as Percent of Predicted Value (n=21)

| Parameter | Mean | CI 95% |
|------------|-------|--------------|
| FVC | 66,0 | 58,3; 71,8 |
| FEV1 | 44,1 | 37,6; 50,6 |
| FEF 25–75% | 20,8 | 14,9; 26,1 |
| FEV1/FVC | 59,3 | 53,4; 65,3 |
| TLC | 120,7 | 110,8; 128,1 |
| ITGV | 182,3 | 162,5; 203,1 |
| RV | 333,4 | 284,5; 382,2 |
| RV/TLC | 60,0 | 56,4; 63,5 |

CI, confidence interval; FVC, forced vital capacity; FEV1, forced expiratory volume in 1 sec; FEF_{25–75%}, forced expiratory flow at 25–75% of the FVC; TLC, total lung capacity; ITGV, intra thoracic gas volume; RV, residual volume

Discussion

In our group of children and adolescents with PIBO, Bhalla’s modified tomographic score from CT scans in the first years of life seemed to anticipate forthcoming LF impairment. PR of worst LF among those with worst CT findings were significant when compared to those with worst LF but better CT findings.

Different from post-transplant BO¹³, there are no publications discussing the potential role of thin-section CT during the early stages of PIBO as a predictor of possible forthcoming LF deterioration. Cazzato *et al.*²³ studied longitudinally a group of 11 children with PIBO and found a mean decline of 1% per year in spirometric parameters. In contrast to what they found on spirometry, they disclose that CT abnormalities were similar at baseline and at age 10 years, but it is not clear whether it was a mere description of the type of CT abnormalities found in both moments or if no quali-quantitative changes really occurred.

It is interesting to point out that the 15.7 mean Bhalla score in our patients is interpreted as a moderate impairment while results of PFT parameters represent a moderately severe to severe obstructive impairment according to ATS/ERS²⁰. The PFT findings correspond to what we and others have found in PIBO children^{8,1}, so we expected a worst CT score than the one we found. An explanation to this rather low CT score might be that this is not a specific scoring system for PIBO. According to de Jong *et al.*¹⁰, a CT scoring system is a tool to describe the abnormalities that can be observed on the slices obtained from a single CT investigation of the chest in a semi-quantitative way. To build the score, Bhalla *et al.*¹² compiled abnormalities that represent different aspects of airway disease, present in cystic fibrosis patients but also present in other chronic lung diseases. The CT scoring system is based on the principle that the sum of all detected abnormal findings and/or the extension or severity of them should be directly related to the degree of impairment which, in turn, is expected to have a clinical and functional expression. Different authors have proposed modifications to Bhalla's score to improve its sensitivity in CF or to adjust the scoring system to other diseases, usually by modifying the number of abnormalities to be considered^{24,25}.

Nevertheless, a score is more than the occurrence of individual imaging findings and, due to the fact that they are not specific of a disease, special considerations should be made

depending on the underlying illness. For instance, both CF and PIBO affect the airways, however, their pathophysiology is different, as is different their presentation on imaging studies. Cystic fibrosis commonly affects segmental and pre-segmental bronchi, predominantly in upper lung²⁶ and the degree of bronchial wall thickening is probably more intense due to the frequency of airway colonization. In contrast, the main abnormality in PIBO is the compromise of bronchioli^{27,28}. Other structural differences with CF or circumstances that might contribute to lower scores in PIBO are: (a) Bronchiectasis with a lumen smaller than two times the caliber of the adjacent vessel will be regarded as normal in PIBO; (b) the oligemia usually found in the most compromised areas limits the comparison of the bronchi with the adjacent vessel; (c) sacculations or abscesses are not common in PIBO; (d) bullae and emphysema are not common in PIBO.

Scoring systems rely on different CT findings but it is the sum of all of them, the total score, what reflects the overall state of the disease's structural impairment.¹⁰ Regarding PFT, different spirometric and plethysmographic parameters were obtained; however, we considered only FEV₁, which is the most used and trusted single parameter to assess obstructive airway diseases²⁰. Still, it would have been interesting to evaluate if individual CT findings demonstrated similar results with FEV₁ as Bhalla's total score, or if other PFT parameters behaved different. But the small sample we analyzed did not have the number of patients needed to run the model with more variables.

Another limitation of our study is that we did not perform infant PFT at the time those early CT were done. This would allow us to have baseline data for functional parameters as well as for correlating these with its contemporary imaging abnormalities. However, infant PFT is not widely used in clinical practice and only a limited number of centers have such equipments

around the world. We neither performed tomographic examinations at the time of present PFT for comparison purposes with previous CT scans because there was no clinical indication²⁹.

Furthermore, it is not clear if CT changes significantly progress to deterioration as children grow up. In Japan, Suga *et al.* followed-up a child clinically and tomographically for a 3-year period since the initial adenoviral event and they observed the appearance of new CT abnormalities only along the first 3 months of follow-up. Thereafter, subsequent serial CT exams did not show significant changes³⁰.

In conclusion, the Bhalla score as modified by Dodd *et al.* seems to anticipate who would have the poorest LF later in life in our group of PIBO children.

Acknowledgments

We thank Dr. Steve McCurdy, from ATS-MECOR Course staff for his valuable suggestions. The first author received a scholarship from the Brazilian's National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), while developing this study.

References

1. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, White CW. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest* 2001; 120:1101–1106.
 2. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:272–278.
 3. Zhang L, Irion K, da Silva Porto N, Abreu e Silva F. Highresolution computed tomography in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Thorac Imaging* 1999; 14:85–89.
 4. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 298–302.
-

5. Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26:64–65.
 6. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax* 2006;61:503–506.
 7. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, Abreu e Silva FA. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:341–350.
 8. Mattiello R, Sarria EE, Stein RT, Fischer GB, Mocelin H, Menna Barreto SS, Lima JA, Brandenburg D. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr* 2008; 84:337–343.
 9. Rossi UG, Owens CM. The radiology of chronic lung disease in children. *Arch Dis Child* 2005; 90:601–607.
 10. de Jong PA, Tiddens HA. Cystic fibrosis specific computed tomography scoring. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:338–342.
 11. Siegel MJ, Bhalla S, Gutierrez FR, Hildebolt C, Sweet S. Post lung transplantation bronchiolitis obliterans syndrome: usefulness of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology* 2001; 220:455–462.
 12. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179:783–788.
 13. de Jong PA, Dodd JD, Coxson HO, Storness-Bliss C, Pare PD, Mayo JR, Levy RD. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation: early detection using computed tomographic scanning. *Thorax* 2006; 61:799–804.
 14. Dodd JD, Barry SC, Barry RB, Gallagher CG, Skehan SJ, Masterson JB. Thin section CT in patients with cystic fibrosis: correlation with peak exercise capacity and body mass index. *Radiology* 2006; 240:236–245.
 15. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246:697–722.
 16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319–338.
-

17. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511–522.
 18. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725–734.
 19. Zapletal A. Lung function in children and adolescents. Switzerland: Karger; 1987.
 20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948–968.
 21. Lantz CA, Nebenzahl E. Behavior and interpretation of the kappa statistic: resolution of the two paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:431–434.
 22. Sarria E, Fischer GB, Lima JA, Menna Barreto SS, Flores JA, Sukiennik R. Interobserver agreement in the radiological diagnosis of lower respiratory tract infections in children. *J Pediatr* 2003; 79:497–503.
 23. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni L, Bertelli L, Colonna S, Zappulla F, Timoncini G, Cicognani A. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:381–390.
 24. Oikonomou A, Tsanakas J, Hatziagorou E, Kirvassilis F, Efremidis S, Prassopoulos P. High resolution computed tomography of the chest in cystic fibrosis (CF): is simplification of scoring systems feasible? *Eur Radiol* 2008; 18:538–547.
 25. Manson D, Reid B, Dalal I, Roifman CM. Clinical utility of high resolution pulmonary computed tomography in children with antibody deficiency disorders. *Pediatr Radiol* 1997; 27:794–798.
 26. Hamutcu R, Rowland JM, Horn MV, Kaminsky C, MacLaughlin EF, Starnes VA, Woo MS. Clinical findings and lung pathology in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1172–1175.
 27. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:466–474.
 28. Cazzato S, Bernardi F. Bronchiolar disorders in childhood. *Curr Pediatr Rev* 2005; 1:103-114.
-

29. Mazrani W, McHugh K, Marsden PJ. The radiation burden of radiological investigations. *Arch Dis Child* 2007; 92:1127–1131.
 30. Suga K, Ishikawa Y, Motoyama K, Kume N, Matsunaga N. Irreversible long-term pulmonary functional impairments after adenovirus type-7 pneumonia: assessment with xenon-133 ventilation and Tc-99m MAA perfusion studies. *Eur Radiol* 2000; 10:1411–1415.
-