
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA E
SAÚDE DA CRIANÇA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA

**AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO
PULMONAR POR MEIO DE TESTES DE
FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS
PORTADORAS DE BRONQUIOLITE
OBLITERANTE PÓS-INFECCIOSA**

ROBERTA FERREIRA SÁ BRITO

Dissertação de Mestrado apresentada
à faculdade de Medicina da PUCRS
para obtenção de título de Mestre em
Saúde da Criança.

Orientador: Marcus Herbert Jones

Porto Alegre, agosto de 2010.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

B862a Brito, Roberta Ferreira Sá

Avaliação do desenvolvimento pulmonar por meio de testes de função pulmonar em crianças portadoras de bronquiolite obliterante pós-viral / Roberta Ferreira Sá Brito. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

xvii; 75f.: gráf. il. tab. Inclui um artigo de periódico submetido à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Herbert Jones.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. TESTES DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA. 2. PULMÃO/crescimento & desenvolvimento. 3. BRONQUIOLITE OBLITERANTE. 4. CRIANÇA. 5. ESTUDOS DESCRITIVOS. 6. ESTUDOS TRANSVERSAIS. 7. ESTUDOS LONGITUDINAIS. I. Jones, Marcus Herbert. II. Título.

C.D.D. 618.9223

C.D.U. 616.24-053.2:611.23(043.3)

N.L.M. WB 284

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

MESTRANDA: Roberta Ferreira Sá Brito

ENDEREÇO: Rua Franklin 260/201- CEP: 912010-060 – Porto Alegre- RS

E-mail- robertasabrito@terra.com.br

TELEFONE: (51) 3026-2913/ (51) 9256-2535

CREFITO 5- 65.003-F

ÓRGÃO FINANCIADOR – CAPES

CONFLITO DE INTERESSE - NENHUM

Vitória

*Vencer os outros
não chega a ser
uma grande vitória.*

*Vitorioso
é aquele que consegue
vencer a si mesmo
combatendo seus vícios
e controlando suas paixões.*

*A vitória sobre nós mesmos
é muito mais difícil.*

*Ela requer mais coragem
mais disciplina e mais decisão.*

*Se você
não conseguir na primeira vez
tente de novo.*

*O simples fato de tentar de novo
já será sua primeira vitória.*

Autor Desconhecido

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Marcus Herbert Jones, obrigado por apostar e confiar na minha capacidade para realizar esta pesquisa, pelo suporte científico durante a realização dessa dissertação. Pelas constantes orientações e pela contribuição científica. Pelas idéias e assistência na análise dos dados e na estatística.

Eu o admiro pelo seu trabalho como pesquisador, dedicação ao aluno e sabedoria.

AGRADECIMENTOS

- O Deus por me dar esta oportunidade e coragem para vencer mais um desafio.

- A CAPES, pelo auxílio-pesquisa concedido;

- Aos meus pais, as minhas avós, tios, tias, dindos e dindas pelo incentivo, apoio e confiança;

- As minhas colegas de mestrado Mariana Miezerkoswisk, Maria Eugênia, Larissa Feix pelo apoio na prova de proficiência em inglês, pelas conversas, desabafos e muita risadas.

- Em especial a colega e amiga Paula pelo incentivo a fazer o mestrado, pelo empenho em me ajudar na coleta, análise e estatísticas dos dados e no ensinamento na realização dos testes.

- A Sirlem e Letícia para analisar os prontuários.

- As minhas amigas Vips do coração Adriana, Bianca, Samanta, Priscila, Karina, Taís e Morgana por entenderem meus momentos difíceis em que eu estava passando e por me darem força.

- A todas as crianças e pais participantes desse estudo, pelo esforço em comparecer.

- Aos professores do curso de pós-graduação, por passar novas experiências e ensinamentos e nos incentivar a não desistir na primeira dificuldade encontrada.

- A todos os meus colegas de mestrado pela troca de experiência e conhecimentos que muito nos divertiram durante as aulas, e apresentações de artigos;

- Para todo o grupo do laboratório de fisiologia respiratória pela acolhida em especial para Gi.

- Agradeço aos funcionários do laboratório cardiopulmonar.

- Para a secretária Carla pelas dicas durante todo o curso.

- À Dra. Helena Mocelin e o Dr. Gilberto Bueno Fischer pela colaboração e acreditar na nossa pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURASxi
LISTA DE TABELAS.....	.xiii
LISTA DE ABREVIATURASxiv
RESUMOxvi
ABSTRACTxvii

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO	3
1.1 DEFINIÇÃO.....	3
1.2 HISTOLOGIA	3
1.3 ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS.....	3
1.4 EPIDEMIOLOGIA.....	6
1.5 ETIOLOGIA	6
1.6 ACHADOS CLÍNICOS.....	7
1.7 DIAGNÓSTICO	8
1.8 TRATAMENTO.....	11
1.9 PROGNÓSTICO	12
1.10 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR	12
1.10.1 Teste de função pulmonar em lactente	13

1.10.2 Medida da resistência das vias aéreas pela técnica do interruptor Rint	14
1.10.3 Espirometria.....	15
1.10.4 Pletismografia.....	17
2 JUSTIFICATIVA	21
3 OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

CAPÍTULO II

5 MÉTODOS.....	28
5.1 DELINEAMENTO	28
5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA	28
5.2.1 Seleção.....	28
5.2.2 Equipamentos e calibração	29
5.2.3 Mensurações	33
5.3 VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	37
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38

5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	38
6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

CAPÍTULO III

PÁGINA DE ROSTO.....	43
INTRODUÇÃO.....	44
MÉTODOS.....	46
RESULTADOS.....	48
DISCUSSÃO.....	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES.....	69
------------------------	-----------

ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e informado.....	71
Anexo B - Questionário Adaptado Grupo BOLAT	73

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO II

Figura 1 - Equipamento para manobras expiratórias forçadas em lactentes a partir de volumes elevados (MEFVE).....	30
Figura 2 - Imagem do equipamento comercial Super Espiro®.....	31
Figura 3 - Transdutor da Rint + filtro para Rint comercial.....	32
Figura 4 - Imagem do equipamento KOKO.....	32
Figura 5 - Imagem do Pletismógrafo.....	33

CAPÍTULO III

Figura 1 - Seleção do estudo.....	49
Figura 2 - Gráfico de Gráfico de CVF versus Estatura.....	51
Figura 3 - Gráfico de FEF _{25-75%} versus Estatura.....	52
Figura 4 - Gráfico das variáveis de espirometria apresentadas em escore z...	53
Figura 5 - Gráfico da técnica do interruptor Rint pré e pós broncodilatador.....	54
Figura 6 - Parâmetros dos volumes pulmonares expressos em escore Z.....	56
Figura 7A - Gráfico relacionando à primeira (FP _L) e última medida (Espirimetria) da CVF.....	57

Figura 7B - Gráfico relacionando à primeira (FP_L) e última medida (Espirometria) da $FEF_{25-75\%}$	57
Figura 8 - Gráfico de VEF_1 basal e pós a administração de broncodilatador expressos em escore Z.....	58
Figura 9 - Relação entre VEF_1 e CRF	59

LISTAS DE TABELAS

CAPITULO I

Tabela 1- Caracterização dos distúrbios ventilatórios	16
Tabela 2 - Classificação dos distúrbios ventilatórios obstrutivos	17
Tabela 3 - Principais estudos de função pulmonar em portadores de bronquiolite obliterante pós-viral	20

CAPITULO III

Tabela 1- Dados do evento inicial	50
Tabela 2- Informações atuais das crianças	50
Tabela 3- Idade, medidas antropométricas e resultados do teste de função pulmonar de lactente (TFP _L)	51
Tabela 4 - Medidas realizadas por meio da Pletismografia	55

LISTA DE ABREVIATURAS

ADNPM	Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor
ATS	American Thoracic Society (Sociedade Americana Torácica)
BD	Broncodilatador
BO	Bronquiolite obliterante
BOC	Bronquiolite obliterante construtiva
BOP	Bronquiolite obliterante proliferativa
CNS/MS	Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde.
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CTR	Compressão torácica rápida
CVF	Capacidade vital forçada
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DVO	Distúrbio ventilatório obstrutivo
ERS	European Respiratory Society (Sociedade Respiratória Européia)
HCSA	Hospital da Criança Santo Antônio
HSL	Hospital São Lucas
IC	Intervalo de Confiança
Kg	Quilograma
MEF	Manobra expiratória forçada
N	Número
PEF	Pico de fluxo expiratório

PUC-RS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Rint	Interruptor resistance (Airway resistance by the interrupter technique) Resistência pelo interruptor (Resistência via aérea pela técnica do interruptor)
SaO ₂	Saturação periférica de oxigênio.
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Pacote estatístico para as ciências sociais)
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
VA	Via aérea
VC	Volume corrente
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ / CVF	Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada.
VGT	Volume de gás torácico
VSR	Vírus sincicial respiratório
<	Menor
>	Maior
%	Porcentagem

RESUMO

Introdução: A bronquiolite obliterante (BO) pós-infecciosa é uma enfermidade caracterizada por uma limitação ao fluxo aéreo, apresentando inflamação brônquica crônica, com graus variáveis de fibrose da parede das vias aéreas (VA), sendo o sexo masculino o mais acometido. É uma enfermidade grave e irreversível das vias aéreas, e inicialmente, o que mais chama atenção são os sintomas obstrutivos persistentes.

Objetivo: Descrever longitudinalmente o desenvolvimento pulmonar por meio dos testes pulmonares em crianças portadoras de bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

Métodos: Foi realizado o teste de função pulmonar de lactente (TFP_L) em 19 pacientes por meio do teste de compressão torácica rápida (CTR). Recrutamos estas crianças para realizar os testes de função pulmonar por meio da técnica do interruptor Rint, espirometria e pletismografia, pré e pós broncodilatador (BD).

Resultados: A idade média das crianças que realizaram teste de função pulmonar de lactente (FP_L) foi de 88,8 semanas e nos testes da técnica do interruptor Rint, espirometria e pletismografia foram de nove anos. Os parâmetros avaliados na FP_L de capacidade vital forçada (CVF) estão dentro da normalidade e o FEF_{25-75%}, está reduzido, a técnica do interruptor Rint mostra elevada resistência das vias aéreas após inalação de BD normaliza, na espirometria VEF₁, CVF, VEF₁/CVF e FEF_{25-75%} apresentam-se baixos e na pletismografia a capacidade pulmonar total (CPT) e o volume residual (VR) estão elevados.

Conclusão: Em conclusão, os dados apresentados sugerem que os portadores de Bronquiolite Obliterante evoluem com obstrução grave de vias aéreas, com leve evidência de recuperação na maioria dos pacientes.

Palavras - Chave: Bronquiolite Obliterante, Crianças, Testes de função pulmonar.

ABSTRACT

Introduction: Bronchiolitis Obliterans is a disease characterized by airflow limitation. It presents chronic bronchial inflammation with different levels of airway walls fibrosis. The male gender is the most stricken. It is a severe and irreversible disease of the airways and firstly, what most attract attention are the persistent obstructive symptoms.

Goal: To describe longitudinally lung development by pulmonary tests in children with post-viral bronchiolitis obliterans.

Methods: Test was performed pulmonary function in infants (TFPL) in 19 patients by means of the rapid thoracic compression (RTC). We recruit these children to perform the pulmonary function tests using the interrupter technique Rint, spirometry and plethysmography, before and after bronchodilator (BD).

Results: The mean age of the children who underwent the infant pulmonary function test (FP_L) was 88.8 weeks. For Rint interrupter technique, spirometry and plethysmography the mean age was 9 years. The evaluated parameters on FP_L of forced vital capacity (FVC) are within normality and FEF_{25-75%} is reduced. Rint interrupter technique shows elevated resistance of the airways and after the use of BD it normalizes. On spirometry VEF₁, CVF, VEF₁/CVF and FEF_{25-75%} show low levels. On plethysmography the total lung capacity (TLC) and residual volume (RV) are elevated.

Conclusion: The showed data suggest that children with bronchiolitis obliterans evolve with severe airways obstruction slight evidence of recovery in most of the patients.

Key-words: bronchiolitis obliterans, children, pulmonary function tests.

CAPÍTULO I

-
- 1 REFERENCIAL TEÓRICO
 - 2 JUSTIFICATIVA
 - 3 OBJETIVOS
 - 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
-

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 DEFINIÇÃO

A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BO) é uma síndrome clínica rara e grave caracterizada por sinais e sintomas persistentes de obstrução crônica do fluxo aéreo com alterações patológicas das pequenas vias aéreas. Provavelmente é derivada de complicações de infecções virais graves, principalmente secundárias a bronquiolite viral aguda em crianças previamente hípidas. [1-4]

1.2 HISTOLOGIA

Os achados histopatológicos típicos BO são caracterizado por padrão constritivo com graus variáveis de intensa inflamação crônica da pequena via aérea inferior, com discreto envolvimento do parênquima pulmonar; dano epitelial respiratório grave, com obliteração total ou parcial dos bronquíolos terminais, associada ou não à bronquiectasias e lesão da mucosa brônquica, com formação de fibrose nos bronquíolos, com conseqüente obstrução irreversível do fluxo aéreo. [1, 3-6]

1.3 HISTÓRICOS DOS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

Historicamente, Lange, em 1901 pela primeira vez, aplicou o termo bronquiolite obliterante (BO) em dois pacientes com doença pulmonar idiopática. O exame histopatológico mostrou obstrução da luz bronquiolar por

tecido de granulação e fibrose com, ou sem envolvimento alveolar. A partir de então, vários outros termos, tais como BO fibrosa, BO fibrosante, bronquiolite obliterativa e doença das pequenas vias aéreas, foram aplicados ocasionalmente na literatura. Em 1973, Gosink e cols. aplicaram o termo bronquiolite constrictiva somente em uma minoria dos 52 pacientes portadores de BO, com lesão obliterativa, que se restringia aos bronquíolos e sem envolvimento alveolar significativo. Esse termo não foi aceito, generalizadamente, na prática clínica e se tornou quase exclusivamente um termo histopatológico. Em 1983, Epler e Colby propuseram o termo BO com pneumonia organizante (BOOP), referindo-se exclusivamente aos casos de BO com envolvimento alveolar, em que o tecido de granulação dentro dos bronquíolos se estendia até os ductos alveolares e alvéolos. Desde então, a BOOP tem sido aceita como um termo clínico na literatura. Os termos histopatológicos que identificam a BO foram definidos por Colby e Myers (1993) em duas classificações denominadas bronquiolite obliterante constrictiva (BOC) e bronquiolite obliterante proliferativa (BOP). [7, 8]

A BOC inclui um espectro de alterações morfológicas, que variam desde a inflamação bronquiolar, a fibrose peribronquiolar até a obstrução completa da luz por cicatrização submucosa. [9] Na primeira fase, a BOC caracteriza-se, por apresentar necrose do epitélio bronquiolar e infiltração inflamatória da mucosa, e da submucosa que apresenta um número variável de linfócitos, plasmócitos e neutrófilos. Já na área peribronquiolar, tem predomínio das células mononucleares e na luz bronquiolar os neutrófilos. Frequentemente os bronquíolos apresentam-se deformados e contêm tampões de muco. Em um

estágio mais avançado, ocorre fibrose da submucosa, que atinge a luz bronquiolar em padrão concêntrico. Conforme a progressão do processo fibroso, a luz bronquiolar vai se reduzindo até ocorrer à obliteração. A obstrução da luz bronquiolar tende a ser localizada focalmente ao longo do bronquíolo, e, portanto, são necessárias secções seriadas para identificá-la. A coloração do tecido elástico pode ajudar no reconhecimento das vias aéreas afetadas. Alguns autores chamam a BOC de bronquiolite obliterativa e é o principal achado histopatológico de BO, sendo considerada como uma lesão irreversível.[8]

A BOP é caracterizada por tecido de granulação em forma de tufo polipóide dentro da luz da via aérea, que envolve, predominantemente, os bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares e os alvéolos. O tecido de granulação consiste em células (fibroblastos e um número variável de macrófagos, linfócitos e plasmócitos) e uma matriz rica em espaços aéreos. O fenômeno mais comum é o acúmulo dos macrófagos espumosos, embora, os neutrófilos também possam estar presentes no espaço alveolar. O interstício da mesma forma apresenta alteração significativa. O septo alveolar usualmente fica espesso pela infiltração de células inflamatórias crônicas e hiperplásicas dos pneumócitos tipo II. O processo intersticial não é difuso, geralmente limitando-se à área onde existe tufo polipóide. A BOP é o principal achado histopatológico da bronquiolite obliterante com pneumonia organizante (BOOP) sendo potencialmente reversível. [8]

1.4 EPIDEMIOLOGIA

Embora a descrição inicial de BO tenha ocorrido já há mais de um século, os aspectos de epidemiologia, patogenia, tratamentos efetivos e prognósticos permanecem desconhecidos e duvidosos. [8]

Estudos prévios tentaram descrever a prevalência desta enfermidade, porém ainda é incerta. A suscetibilidade de BO pós-viral parece estar relacionada com a origem geográfica e nos últimos anos surgiram casos em diferentes países como Coréia, Turquia, crianças indígenas da Nova Zelândia, Canadá e Alasca, mas sua incidência é mais freqüente na região sul da América Latina, destacando-se países como Argentina, Chile, Uruguai e Brasil onde sua prevalência é relativamente alta, devido à infecções respiratórias, especialmente por adenovírus. Na Europa, a maioria dos casos são secundários à transplante de medula óssea e pulmão. [3, 6, 10]

A BO pós-viral acomete preferencialmente crianças do sexo masculino, porém a causa ainda é desconhecida. [10]

1.5 ETIOLOGIA

Entre as várias etiologias descritas em crianças, inalação de substâncias tóxicas, síndromes aspirativas, doenças da imunidade, *mycoplasma pneumoniae*, *legionella pneumophila*, *streptococcus* tipo B, *bordetella pertussis* e infecção por citomegalovírus em transplante podem estar associada ao desenvolvimento de BO. [3, 10] Também há relatos de infecções como exposição ao fumo, drogas, doenças do colágeno, reações alérgicas,

obstrução proximal, pneumonia eosinofílica e alveolite alérgica. [11] A BO pós-infecciosa é a mais comum em nosso meio. Na maioria das vezes, o principal agente infeccioso é o adenovírus, especialmente nos países desenvolvidos. [1, 2] Mas além dele existem outros agentes infecciosos como o vírus sincicial respiratório (VSR), parainfluenza, influenza e vírus do sarampo. [3, 11]

O adenovírus está associado com os casos de BO pós-viral mais graves. Fatores como genótipo viral, resposta imunológica, carga viral, predisposição genética e influência do meio ambiente podem estar associado à gravidade da doença tanto na fase aguda como nas seqüelas. Porém, existem alguns relatos na literatura mundial relacionando o genótipo 21 com manifestação pulmonar grave. O genótipo 7 apresenta 20% de todas as infecções de acordo com a Organização Mundial da Saúde e é o agente dos casos mais graves e fatais. O genótipo 3 e 7 têm sido encontrados tanto em epidemias graves ou em casos isolados em crianças menores. [3, 10, 12-14]

1.6 ACHADOS CLÍNICOS

Inicialmente, os pacientes apresentam sintomas típicos de infecções virais, destacando a bronquiolite viral aguda, como febre, tosse, sibilância, crepitações, hipoxemia e taquipnéia. Porém, esses sintomas persistem além do normal.

Crianças com BO normalmente podem apresentar antecedentes perinatais importantes, sendo que a maioria dos casos ocorre nos primeiros anos de vida. Apresenta-se como bronquiolite ou pneumonia viral, requer

unidade de terapia intensiva e hospitalização prolongada devido à obstrução grave com hipoxemia. Algumas crianças após alta persistem com sintomas respiratórios, como taquipnéia, tórax rígido, sibilância, tosse produtiva permanente e saturação do oxigênio diminuída, necessitando muitas vezes de oxigênio suplementar. Nas crianças maiores podemos observar com certa frequência baqueteamento digital, relato de intolerância aos exercícios e restrições nas atividades de vida diária. Nos primeiros anos de vida, a BO apresenta uma maior mortalidade. A função pulmonar destas crianças apresenta redução acentuada dos fluxos expiratórios e o padrão constritivo tipicamente apresenta obstrução fixa e mínima resposta à administração de corticóides. O padrão obstrutivo grave é predominante. [3, 15]

Inicialmente, o que mais chama atenção nessa enfermidade são os sintomas obstrutivos persistentes e a ausência de resposta aos tratamentos empregados, mesmo com o uso de corticóide sistêmico em altas doses, e uso contínuo de broncodilatadores orais e/ou inalados. [3]

1.7 DIAGNÓSTICO

A BO é uma enfermidade grave e irreversível das vias aéreas. [8] O diagnóstico varia de acordo com cada centro. Por exemplo, Zhang et al. (2000) descrevem que os critérios clínicos para o diagnóstico são os seguintes: 1) idade de 24 meses ou menos; 2) primeiro episódio de chiado com início agudo e 3) história anterior de infecção do trato respiratório (febre, coriza ou tosse). [8] Teper et al. (2002) propõem os seguintes critérios: 1) evento infeccioso inicial; 2) persistência de sintomas obstrutivos, como sibilância, crepitações, dispnéia

por mais de 6 semanas após o evento inicial; 3) TCAR, com bronquiectasias e padrão mosaico; 4) Exclusão de afecções pulmonares, como fibrose cística, aspiração de corpo estranho, malformações congênitas, tuberculose, SIDA e outras imunodeficiências [3] Jones et al., em 2004, define o diagnóstico pela combinação de história clínica de bronquiolite, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), e alterações tomográficas características. [16] No entanto, Colom et al. (2009) propõem que o diagnóstico de BO seja pela análise das variáveis preditoras: a) “história clínica”, definido com uma doença precedente de criança, que sofreu infecção respiratória severa e manteve-se com sintomas respiratórios crônicos e hipoxemia ($SaO_2 < 92\%$), por mais de 60 dias; b) antecedente de “infecção por adenovírus”, c) requerendo “ventilação mecânica”; e d) 3 sinais padrão na Tomografia Computadorizada de Tórax de Alta Resolução: “padrão mosaico”; “atelectasias” e “bronquiectasias”. Esse escore foi construído e atribuído 4 pontos para “história clínica”, 3 pontos para “infecção por adenovírus” e 4 pontos para “padrão mosaico.” O escore de ≤ 7 tem 100% de especificidade (95% IC, 79-100) e a sensibilidade de 67% (95%IC, 47-80) com valor preditivo positivo de 100% (95% IC, 82-100) e valor preditivo negativo de 57% (95% IC, 37-75). O escore foi internacionalmente validado usando a divisão dos dados. [17] Entretanto, a indicação da TCAR de tórax na investigação de BO deve ser limitada a pacientes com alto grau de suspeita devido ao alto grau de exposição a radiação. [3]

Em resumo, a maioria dos centros realiza o diagnóstico de BO em crianças pelos achados clínicos, exposição viral, testes de função pulmonar e exames de imagem. [3, 8, 17]

O exame radiológico do tórax em pacientes com BO não são específicos, mas apresentam hiperinsuflação pulmonar ou aprisionamento de ar, hiperlucência, sinais de alterações brônquicas com espessamento e faveolamento peribronquiolar e, às vezes, atelectasias e bronquiectasias. Aquelas crianças que superam a fase inicial da doença sem apresentar bronquiectasias irreversíveis têm tendência a evoluir satisfatoriamente com doença obstrutiva crônica, com mínima repercussão funcional. [18] Alguns pacientes mostram pulmão unilateral/envolvimento lobar, com clássica hiperlucência, uma forma secundária de diminuição do suplemento sanguíneo nas áreas pulmonares afetadas e presença de pulmão pequeno, conhecido como síndrome de Swyer-James ou MacLeod. As áreas afetadas se tornam hipoventiladas, com vasoconstrição hipóxica, apresentando perda da estrutura vascular pulmonar e aprisionamento aéreo. [10, 19, 20]

A cintilografia pulmonar com infusão intravenosa de macroagregados radioativos tem boa sensibilidade para detecção de defeitos perfusionais. As alterações de perfusão e ventilação pulmonar estão quase sempre presentes nessa enfermidade. Podem ser em segmentos lobar, segmentar ou subsegmentar. As áreas hipoperfundidas correspondem a regiões com vasoconstrição hipóxicas, que são visualizadas na radiografia simples de tórax, como áreas hiperlucentes ou hiperinsufladas. [3]

A TCAR de tórax é considerada atualmente o exame mais sensível para avaliar as lesões nas pequenas vias aéreas, pois possibilita uma visão mais acurada da localização e extensão da lesão. As limitações do método incluem a necessidade de intubação e anestesia em crianças menores, e a exposição à

radiação, que excede em mais de 100 vezes a radiação de uma radiografia simples de tórax. Apresenta o sinal mais típico da BO: o padrão do tipo mosaico (imagens de hiper e hipoatenuação) na fase de inspiração e aprisionamento aéreo na fase de expiração, atelectasias lobares e segmentares e bronquiectasias. [3, 8, 21]

A biópsia pulmonar a céu aberto, considerada como “padrão ouro”, geralmente é dispensável no diagnóstico da BO pós-infecciosa. Esse exame pode ser indicado nos pacientes que apresentam deterioração progressiva, apesar dos tratamentos empregados. Porém, nem sempre confirma o diagnóstico devido à distribuição heterogênea de doenças nas vias aéreas e, segundo vários autores, o diagnóstico pode ser feito, com uma boa margem de segurança, pela presença de sintomas persistentes de DPOC e alterações específicas na TCAR de tórax. [3, 8]

1.8 TRATAMENTO

O tratamento da BO consiste em suporte de oxigenioterapia para aliviar a hipoxemia, broncodilatadores para exacerbação da sibilância e antibióticos para infecções secundárias e fisioterapia regular. [8] O tratamento ainda não está estabelecido universalmente. A maioria dos serviços de pneumologia pediátrica utiliza a combinação de corticóides e broncodilatadores em uso contínuo, além de outras medidas de suporte. [3]

Nas crianças com BO, as principais indicações de fisioterapia são relacionadas com o tratamento de bronquiectasias e de atelectasias. Assim

como em outras estratégias terapêuticas para esses pacientes, seu uso é empírico, embora seus resultados possam ser observados, com melhora do quadro de retenção, qualidade e quantidade das secreções, bem como na eventual reexpansão pulmonar. Pode-se também utilizar técnicas de reabilitação da musculatura ventilatória em pacientes com obstrução ventilatória crônica e acentuada. Seu uso ainda é pouco estudado em crianças, mas inferências podem ser feitas a partir de estudos com adultos portadores de doenças pulmonares obstrutivas crônicas. [3]

1.9 PROGNÓSTICO

A BO tem um curso variável dependendo do grau de agressão inicial. Após o primeiro episódio do insulto pode haver uma reversibilidade com evolução favorável, geralmente em locais que as vias aéreas não foram acometidas, ocorrendo regressão da lesão bronquiolar. [1] Porém, alguns pacientes evoluem desfavoravelmente, com perda acelerada de função pulmonar, hipoxemia e retenção de CO₂, levando à hipertensão pulmonar e cor pulmonale. A maioria dos pacientes portadores de BO pós-infecciosa apresenta quadros leves e moderados, fazendo com que o prognóstico, em geral seja bom e com baixa mortalidade. [3, 16]

1.10 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR

Embora o desenvolvimento das técnicas para a mensuração da função pulmonar tenha iniciado há mais de um século, somente nas duas últimas décadas esses testes tornaram-se viáveis em pediatria, tornando-se

extremamente úteis em estudos epidemiológicos, na avaliação e nos estudos funcionais de crianças portadoras de patologias respiratórias. [22]

1.10.1 Função pulmonar em lactentes

Vários métodos foram desenvolvidos com a intenção de descrever objetivamente os distúrbios ventilatórios, as alterações de resistência e complacência respiratória e os volumes pulmonares. Os resultados destas investigações contribuíram na compreensão do crescimento pulmonar e o efeito das agressões pré e pós-natais no desenvolvimento pulmonar. Do ponto de vista clínico, os testes de função pulmonar permitem avaliar a progressão de doenças respiratórias e o impacto das intervenções clínicas. [23]

O método da Compressão Torácica Rápida (CTR) tem sido aplicado em lactentes abaixo de três anos, sendo que o principal limite da aplicação do teste em crianças maiores é a dificuldade de sedação e a menor complacência da caixa torácica. O teste requer sedação devido à manipulação da via aérea e pela necessidade de relaxamento muscular. Sedação com hidrato de cloral (50 a 100 mg/kg) tem sido suficiente para realizar as manobras de expiração forçada passiva. [23]

Para realização do teste, o paciente é posicionado em supino e a jaqueta inflável é ajustada em torno do tórax e abdômen. Para retificar e reduzir a resistência das VA é colocado um suporte sobre os ombros (coxim). A jaqueta não deve restringir a ventilação. Esta deverá estar conectada a um reservatório de pressão, usualmente com 100 litros de volume, e que disponha

de um sistema de acionamento que permita a inflação da jaqueta em menos de 100 milissegundos. A compressão torácica é iniciada, portanto, a um volume que equivale à pressão de 30 cm H₂O e mantida até o volume residual, quando a jaqueta é desinflada encerrando a compressão torácica. O sistema de compressão regula a pressão aplicada no tórax e abdômen do lactente. Os sinais são registrados no computador por meio de sensores de fluxo (pneumotacógrafo) e pressão (via aérea e jaqueta inflável). Os parâmetros obtidos são: CVF, FEF a 50%, 75% e 25-75%, VEF em 0,5s e 0,75s. [23]

Em 2002, Teper avaliou a função pulmonar em 13 lactentes com diagnóstico de BO pós-viral através da técnica de compressão torácica rápida sendo que todos os pacientes apresentaram distúrbio obstrutivo (DVO) grave. [3] Jones et al. (2002) avaliou 14 lactentes com BO sendo que 13 apresentaram DVO de moderado a grave e apenas um lactente apresentou padrão misto, ou seja, padrão obstrutivo e restritivo. [24]

1.10.2 Medida da resistência das vias aéreas pela técnica do interruptor – RINT

A técnica do interruptor (Rint) também é usada para determinar *Interrupter resistance* durante uma respiração tranqüila. É uma técnica não-invasiva para estimar a resistência ao fluxo, um importante determinante da função pulmonar, especialmente em crianças muito jovens que não conseguem realizar manobras expiratórias forçadas de maneiras reprodutíveis. E, por isso, pode ser útil para avaliar obstrução de vias aéreas em crianças não-colaborativas. [25, 26]

A mensuração da Rint tem se mostrado reprodutível e suficientemente sensível para detectar obstrução clínica ou subclínica das vias aéreas, e correlaciona-se satisfatoriamente com a mensuração da resistência aérea. A técnica não pode ser usada apenas como uma ferramenta para detectar obstrução aérea, mas também para avaliar a resposta a agente dos broncodilatadores e broncoconstritores. [27, 28]

Não existe dados na literatura da realização de Rint como medida de função pulmonar em pacientes com BO. Castro-Rodriguez (2006) realizou um estudo longitudinal (*follow-up* de 5 anos) de lactentes expostos ao adenovírus por pneumonia para determinar os prováveis fatores que predispõe a BO. Eles estudaram resistência respiratória pela técnica de Master-screen - IOS (Jaeger, Germany) em dois grupos de crianças, grupo de crianças com BO e o grupo não BO e concluíram que 85% do grupo não BO teve IOS normal comparado com o grupo BO que foi de 33,3%. Destes, o valor da IOS foi de moderado à grave. [29]

1.10.3 Espirometria

A espirometria permite medir o volume de ar inspirado e expirado e os fluxos expiratórios sendo especialmente útil na análise dos dados derivados das manobras expiratórias forçadas. É um exame de fácil aplicabilidade e baixo custo. [30] As manobras respiratórias padronizadas comparam-se com padrões de referência para altura, sexo e idade. A indicação da espirometria consiste em detectar a presença de doença pulmonar, quantificar a gravidade de doença já diagnosticada, avaliar os efeitos de exposição ocupacional ou

ambiental (poeiras, fumo), avaliar objetivamente o efeito das terapias empregadas, avaliar o risco dos procedimentos cirúrgicos e avaliar invalidez ou deficiência ocupacional. [22]

Existem critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade das manobras espirométricas específicos para cada faixa etária conforme publicação das diretrizes internacionais da *American Thoracic Society /European Respiratory Society* (ATS/ERS) e publicações nacionais pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Segundo as normas para a seleção de valores de referência e interpretação de provas espirométricas publicadas pela ATS, o quinto percentil é considerado como o melhor critério para o limite inferior da anormalidade. [22]

A Tabela 1 apresenta a caracterização dos distúrbios ventilatórios medidos pela espirometria. [22]

Parâmetros	Tipo de distúrbio ventilatório	
	Obstrutivo	Restritivo
CVF	normal ou reduzida	reduzida
VEF ₁	reduzido	normal ou reduzido
VEF ₁ /CVF	reduzida	normal ou aumentada
FEF _{25-75%}	reduzido	normal, reduzido ou aumentado

Tabela 1 – Caracterização dos distúrbios ventilatórios. [22]

Segundo normas estabelecidas pela ATS, os distúrbios ventilatórios obstrutivos podem ser categorizados em níveis de função percentuais, tal como esquematizado na tabela 2. [22]

Classificação dos distúrbios ventilatórios obstrutivos na tabela 2.

Classificação*	CVF (%)	VEF ₁ (%)	VEF ₁ /CVF x 100
Normal (em geral)**	> 80	> 80	> 70
Distúrbio leve	60-79	60-79	60-69
Distúrbio moderado	51-59	41-59	41-59
Distúrbio grave	< 50	< 40	< 40

Segundo normas da ATS e esquematizado por Pereira *et al.*

(*) Se houver discordância entre os graus, o distúrbio deve ser classificado pelo grau mais acentuado.

(**) Os limites da normalidade são variáveis e devem ser estabelecidos individualmente.

Tabela 2 – Classificação da gravidade baseado na espirometria. [22]

Zhang et al. Estudaram 8 crianças portadoras de BO pós-viral com idade entre 5 e 7 anos e identificou padrão obstrutivo em 4 crianças, padrão misto em 3 e o exame foi normal em uma criança. [31] Igualmente Kim et al. (2001) descrevem em seu estudo 14 crianças avaliadas por espirometria onde identificaram padrão obstrutivo grave em todas as crianças estudadas (pré e pós uso de broncodilatador). [32] Chang avaliou a espirometria em 9 crianças com BO maiores de 7 anos e observou padrão obstrutivo em 7 e função normal em 2 crianças. Todos os exames não tiveram resposta ao broncodilatador. [9] Mattiello et al. (2010) estudaram 77 crianças brasileiras e chilenas com diagnóstico de BO e demonstrou que VEF₁/CFV é o parâmetro determinante para identificar obstrução, porém FEF_{25-75%} pode ser considerado relevante indicador de anormalidade. [33] (Tabela 2)

1.10.4 Pletismografia de Corpo Inteiro

O método pletismográfico é considerado o padrão ouro para a determinação de volumes pulmonares, pela precisão, rapidez, reprodutibilidade, capacidade de avaliar todo o volume pulmonar (inclusive ar

aprisionado), possibilidade de determinação associada à resistência e condutância das vias aéreas, virtualmente na mesma manobra. Por outro lado, como mede todo o gás que se encontra no tórax (esôfago, às vezes, câmara de ar no estômago, eventualmente ar pleural), o resultado final corresponde mais ao volume de gás torácico (VGT) do que à CRF. O pletismógrafo de corpo inteiro mede o volume de gás pulmonar durante manobras respiratórias, pelo registro de câmbios de pressão, de volume, ou de fluxo. [34]

As medições de volumes pulmonares são uma ferramenta importante dos testes de função pulmonar infantil, tanto na avaliação do crescimento e desenvolvimento normal dos pulmões quanto, à gravidade e seu comprometimento, bem como as mudanças de interpretação da mecânica respiratória em resposta a doenças ou intervenções terapêuticas. [35, 36]

A determinação completa dos volumes pulmonares absolutos constitui-se numa das etapas da avaliação funcional pulmonar, seguindo-se usualmente à espirometria. Considerando que o comportamento mecânico do pulmão é baseado em suas propriedades elásticas e em seu volume, a mensuração dos volumes pulmonares oferece informações que podem ser essenciais na caracterização do seu estado fisiopatológico decorrente de alguma anormalidade. [34]

A ATS e ERS recomendam como valores de referência o de Zapletal [37] para pletismografia baseado em crianças caucasianas saudáveis. [35]

Mattiello et al. (2010), estudando 77 crianças com BO que a CVF estava reduzida, porém a mensuração da CPT apresentou 80% do valor previsto, com

notável aumento do volume residual e VR/CPT. Estudos prévios mostram que o volume residual é notavelmente aumentado em todos os pacientes com BO provavelmente devido ao aprisionamento aéreo. [32, 33, 38, 39]

O resumo dos estudos de função pulmonar em pacientes com BO estão descritos na tabela 3.

Tabela 3. Principais estudos de função pulmonar em portadores de bronquiolite obliterante pós-viral.

Autor, ano	Amostra	Idade (meses) ao teste função pulmonar	Método empregado	Resultados obtidos
Teper, 1999 [40] Argentina	13	3 – 14 meses	MEF em lactentes	DVO grave
Jones, 2002 [24] Brasil	14	3 – 36 meses	MEF em lactentes	13 DVO moderado e grave e 1 padrão misto
Zhang, 2000 [31] Brasil	8	5-7 anos	Espirometria	4 DVO, 3 DVR o e 1 normal
Chang, 1998 [9] Austrália	9	> 7 anos	Espirometria	7 DVO, 2 normais. S/ resposta ao BD
Cazzato, 2008 [38] Itália	11	5-16 anos	Espirometria Pletismografia	DVO 50% de leve a grave e padrão misto 40%. C/ resposta ao BD em 3 crianças.
Kim, 2001 [32] Coréia do Sul e EUA	14	> 7 anos	Espirometria Pletismografia	DVO grave. C/ resposta ao BD em 3 crianças
Colom, 2000 [39] Argentina	7	7 anos	Espirometria Pletismografia	DVO moderado. S/ resposta ao BD
Mattiello, 2010 [33] Brasil e Chile	77	8-18 anos	Espirometria Pletismografia	DVO moderado e grave
Castro-Rodriguez, 2006 [29] Chile	18	Pré-escolares	Técnica de oscilometria de impulso	Disfunção das vias aéreas periféricas

* Abreviaturas: DVO = distúrbio ventilatório obstrutivo; DVR = distúrbio ventilatório restritivo; BD = broncodilatador.

Os estudos longitudinais são importantes, pois permitem um monitoramento das doenças respiratórias desde a infância até a idade adulta.

A proposta desta pesquisa é descrever longitudinalmente o desenvolvimento pulmonar por meio dos testes de função pulmonar em crianças portadoras de bronquiolite obliterante pós-viral.

2 JUSTIFICATIVA

Não encontramos, na literatura, publicações que avaliassem longitudinalmente o desenvolvimento pulmonar por meio dos testes de função pulmonar de lactente até a adolescência com diagnóstico de bronquiolite obliterante pós-viral.

Os testes de função pulmonar são amplamente utilizados na prática clínica, e são essenciais no manejo de pacientes com doenças pulmonares. Estes testes fornecem resultados quantitativos e reprodutíveis, permitindo avaliações longitudinais e são revelantes no diagnóstico e acompanhamento.

A função pulmonar de lactente nos permite diagnosticar alterações compatíveis com as modificações das estruturas das vias aéreas (VA). Os estudos funcionais respiratórios efetuados em lactente e crianças tem tido um papel crescente na avaliação da criança com diagnóstico ou suspeita de doenças respiratória crônica. Os testes de função pulmonar, a espirometria em particular, são ferramentas importantes no diagnóstico, avaliação e manejo das doenças respiratórias, tanto em adultos como em crianças.

O estudo da função respiratória em lactente nos permite um compreensão mais minuciosa dos mecanismos da fisiopatologia nos primeiros anos de vida, como também nos auxiliar na melhoria dos cuidados prestados e, logo, na redução da morbi/mortalidade associados, com repercursão a longo prazo na vida adulta

A proposta desta pesquisa é aplicar testes de função pulmonar em crianças com bronquiolite obliterante para avaliar o desenvolvimento pulmonar destas crianças após terem sofrido uma agressão viral.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever longitudinalmente a função pulmonar em crianças portadoras de Bronquiolite Obliterante pós-viral.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Analisar fatores prognósticos no desenvolvimento pulmonar.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Jun;33(6):466-74.
- [2] Costa ML, Stein RT, Bauer ME, Machado DC, Jones MH, Bertotto C, et al. Levels of Th1 and Th2 cytokines in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Ann Trop Paediatr*. 2005 Dec;25(4):261-6.
- [3] Teper A, Fischer GB, Jones MH. [Respiratory sequelae of viral diseases: from diagnosis to treatment]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002 Nov-Dec;78 Suppl 2:S187-94.
- [4] 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 Jul-Aug;84(4):337-43.
- [5] Mauad T, van Schadewijk A, Schrupf J, Hack CE, Fernezlian S, Garippo AL, et al. Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Sep;38(3):233-9.
- [6] Pinto LA, Oliveira A, Collaziol S, Pitrez PM, Jones M, Prolla JC, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans accompanied by pulmonary hemosiderosis in childhood. *J Bras Pneumol*. 2006 Nov-Dec;32(6):587-91.
- [7] Markopoulou K, Cool, CD, Elliot, TL, Newell, JR, hale, VA, Brown, KK, Schwartz, MI, Tudor, RM. Obliterative bronchiolitis: varying presentations and clinipathological correlation. *European respiratory journal*. 2002;19:20-30.
- [8] Zhang L, Silva FA. [Bronchiolitis obliterans in children]. *J Pediatr (Rio J)*. 2000 May-Jun;76(3):185-92.
- [9] Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*. 1998 Jan;28(1):23-9.
- [10] Colom AJ, Teper AM. [Postinfectious bronchiolitis obliterans]. *Arch Argent Pediatr*. 2009 Apr;107(2):160-7.
- [11] Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF, Jr., Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 15;175(2):108-19.
- [12] Hodges IG, Milner AD, Groggins RC, Stokes GM. Causes and management of bronchiolitis with chronic obstructive features. *Arch Dis Child*. 1982 Jul;57(7):495-9.
- [13] Lang WR, Howden CW, Laws J, Burton JF. Bronchopneumonia with serious sequelae in children with evidence of adenovirus type 21 infection. *Br Med J*. 1969 Jan 11;1(5636):73-9.
- [14] Kajon A, Wadell G. Genome analysis of South American adenovirus strains of serotype 7 collected over a 7-year period. *J Clin Microbiol*. 1994 Sep;32(9):2321-3.
- [15] Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*. 2006 Jun;61(6):503-6.
- [16] Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 2004;26:64-5.
- [17] Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Nov;44(11):1065-9.
- [18] Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev*. 2002 Dec;3(4):298-302.
- [19] Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest*. 1988 Mar;93(3):460-6.
- [20] Rosenberg NP, Daniel Augusto Pavan, Leandro Almeida Streher, Alessandro Comarú Pasqualotto. Síndrome Swyer-James-MacLeod. *Jornal de Pneumologia*. 1999;1:57-60.
- [21] 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 Jul-Aug;70(4):371-5.
- [22] Rodrigues JC, Joselina M. Andrade Cardieri, Maria Helena Carvalho de Ferreira Bussamra,. Provas de Função Pulmonar em Crianças e Adolescentes. In: SBPT, ed. *Jornal de Pneumologia: Diretrizes para testes de função pulmonar* 2002:S 207.

- [23] Jones MH. Manobras expiratórias forçadas em lactentes. In: SBPT, ed. *Jornal de Pneumologia: Diretrizes para teste de função pulmonar 2002*:S 222.
- [24] Jones MH, Delfim, ML, Kallfelz, ML, Vitola, L, Pitrez, PMC, Stein, R. Pulmonary function in infants with post-infectious bronchiolitis obliterans. . ATS International Conference; 2002; Atlanta; 2002.
- [25] Lau DM, Siegel MJ, Hildebolt CF, Cohen AH. Bronchiolitis obliterans syndrome: thin-section CT diagnosis of obstructive changes in infants and young children after lung transplantation. *Radiology*. 1998 Sep;208(3):783-8.
- [26] Rech VV, Vidal PC, Melo Junior HT, Stein RT, Pitrez PM, Jones MH. Airway resistance in children measured using the interrupter technique: reference values. *J Bras Pneumol*. 2008 Oct;34(10):796-803.
- [27] Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M, Mijnsbergen JY, et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 yrs of age. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):907-11.
- [28] Panagou P, Kottakis I, Tzouveleki A, Anevlavis S, Bouros D. Use of interrupter technique in assessment of bronchial responsiveness in normal subjects. *BMC Pulm Med*. 2004 Nov 12;4:11.
- [29] 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 Oct;41(10):947-53.
- [30] Pereira CAdC. Espirometria. In: SBPT, ed. *Jornal de Pneumologia: Diretrizes para teste de função pulmonar 2002*:S 1.
- [31] 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 May;29(5):341-50.
- [32] 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 Oct;120(4):1101-6.
- [33] Mattiello Rm, J, Fischer, GB, Mocelin, H, Rueda, B, Sarria, E. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36(4):451-7.
- [34] Barreto SSM. Volumes pulmonares. In: SBPT, ed. *Diretrizes para teste de função pulmonar 2002*.
- [35] Caussade S, Pulgar, D, Vega-Briceno, L, Viviani, P, Diaz, C, Contreras, I, Sanchez, I. Plethysmographic lung volumes in normal Chilean children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:866-73.
- [36] Hulskamp G, Hoo AF, Ljungberg H, Lum S, Pillow JJ, Stocks J. Progressive decline in plethysmographic lung volumes in infants: physiology or technology? *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 15;168(8):1003-9.
- [37] 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 Mar;26(3):308-16.
- [38] Cazzato S, Poletti, V, Barbardi, 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.
- [39] Colom AJ MA, Teper AM. Pulmonary function in children with post-viral chronic pulmonary disease. ATS; 2002; Atlanta; 2002. p. A 159.
- [40] Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr*. 1999 Jun;134(6):730-3.

CAPITULO II

5 MÉTODOS E ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Métodos e estratégias de projeto

Métodos

Análise Estatística

Considerações Éticas

Referências

Bibliográficas

5 MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO

Estudo descritivo, transversal e longitudinal.

5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

5.2.1 Seleção

Os pacientes com diagnóstico de B.O pós-viral e que realizaram função pulmonar de lactente (FP_L) foram selecionados através do banco de dados dos registros do Serviço de Pneumologia pediátrica do Hospital São Lucas PUCRS (HSL-PUCRS). Os pacientes tiveram internação prévia no HSL-PUCRS e Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA).

No período entre 1999 a 2005 foi realizado o teste de função pulmonar por meio da técnica de compressão torácica rápida (CTR).

Entre Outubro de 2009 a Junho de 2010 foi realizada a coleta de dados pela análise dos prontuários, aplicação do questionário elaborado para crianças com BO (Anexo B) e realização dos testes de função pulmonar.

Após análise dos prontuários para participar da pesquisa as crianças foram selecionadas pelos seguintes critérios: crianças portadoras de BO documentada por exame de imagem (TCAR de tórax), presença de distúrbio

pulmonar obstrutivo identificado do TFP_L, história clínica de bronquiolite viral aguda.

Os critérios de exclusão foram: pacientes submetidos à intervenção cirúrgica do pulmão (lobectomia, transplante pulmonar); condição clínica que desaconselhasse o procedimento (cardiopatias, malformações); follow-up < que 5 anos, pacientes com retardo mental, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) ou aqueles que não conseguiram cooperar durante os testes de função pulmonar.

Por meio de contato telefônico foi realizado o convite ao responsável pela criança para participar do estudo. Explicávamos todos os procedimentos. Diante da concordância do responsável foram agendados os exames, que aconteceram somente em um encontro.

5.2.2 Equipamento e calibração

Compressão torácica rápida: O circuito usado para a inflação pulmonar consiste na fonte de ar comprimido, manômetro, fluxômetro e válvula de segurança que limita a pressão a 30 cmH₂O. A oclusão da válvula expiratória resulta em inflação do sistema respiratório. Ao final da inflação a uma pressão fixa de 30 cmH₂O, a válvula é aberta e o lactente expira passivamente. Para o controle e qualidade dos testes, a calibração do equipamento para manobras expiratórias forçadas a partir de volumes elevados (MEFVE) foi realizada diariamente antes de cada teste, utilizando uma seringa de 3L mantendo o registro da temperatura e umidade local.

Logo abaixo, a figura 1 ilustra mecanismo da manobra de CTR.

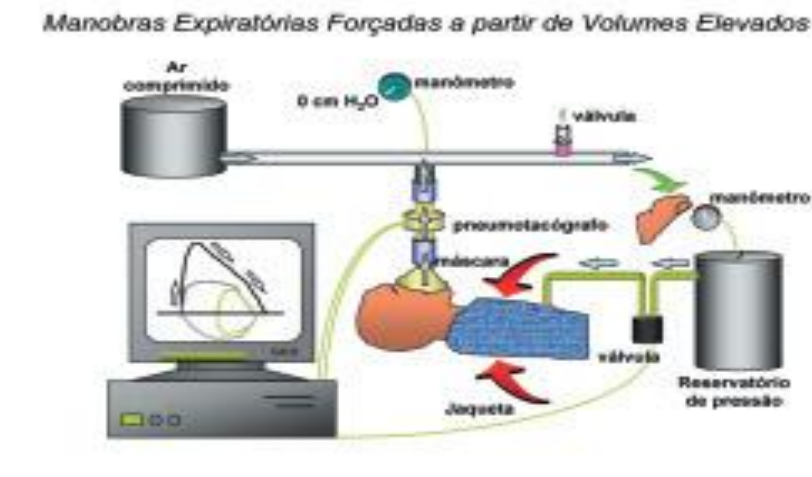


Figura 1 - Equipamento para manobras expiratórias forçadas em lactentes a partir de volumes elevados (MEFVE).

Técnica do interruptor: A medida da resistência das vias aéreas foi realizada utilizando o equipamento comercial MicroRint® (*Micro Medical Ltd, Rochester, Kent, Reino Unido*). Esse equipamento é portátil e mede a resistência das vias aéreas pela mensuração de pressão e fluxo na boca, usando um transdutor de pressão de alta frequência e pneumotacógrafo. A interrupção do fluxo é medida imediatamente antes da válvula fechar. Durante a respiração em volume corrente, o obturador fecha automaticamente após 10 ms do pico de fluxo expiratório e permanece fechada até 100 ms, isto ocorre em frequência randômica e automaticamente, não podendo ser prevista pela criança, tampouco pelo pesquisador. A pressão é medida usando dois pontos no método de retroextrapolação linear. (1)

A calibração do Micro Rint® foi executada a cada 50 medidas com precisão de 1%, utilizando um manômetro e uma seringa de 3L (conforme especificações do fabricante). (1)

A figura 2 ilustra o equipamento Super Espiro cujo transdutor do rint é acoplado para medição da resistência das vias aéreas.



Figura 2- Imagem do equipamento “Super Espiro”. À esquerda podemos notar a impressora dos exames, tela inicial onde visualizamos o exame e à direita o transdutor do Rint + bocal descartável.

As medidas foram realizadas com filtro comercial para Rint (figura 3) por razões de higiene para prevenir contaminação cruzada e alterações no pneumotacógrafo devido à saliva, conforme recomendado (mudança do filtro a cada 2 mensurações). (2)



Figura 3- Transdutor da Rint + filtro para Rint comercial.

Espirômetro: As mensurações espirométricas foram realizadas com espirômetro KOKO (Louisville, CO, USA). Esse espirômetro é baseado em fluxo e possui um programa de animação para auxiliar e incentivar o prolongamento da expiração. O programa permite a visualização das curvas volume-tempo e fluxo-volume para avaliação das manobras de expiração forçada em tempo real ao teste. Para o controle e qualidade, a calibração do espirômetro (KOKO) foi realizada diariamente antes de cada teste, utilizando uma seringa de 3L mantendo o registro da temperatura e umidade local.

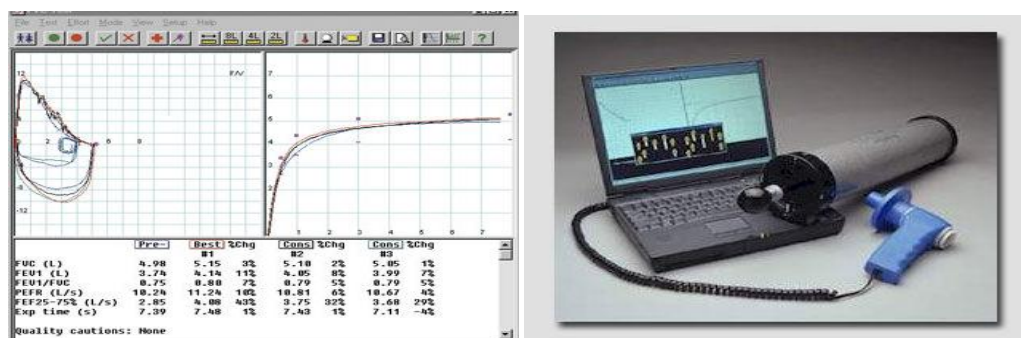


Figura 4- À direita, o pneumotacógrafo acoplado ao notebook, na sua tela um dos incentivos de animação e sobre do teclado a seringa de 3L. E à esquerda, software com os gráficos das curvas fluxo-volume e volume-tempo bem como os parâmetros de função pulmonar.

Pletismógrafo: As mensurações dos volumes pulmonares foram realizadas no equipamento Vmax 22 (*Viasys Healthcare, Hörsching, Germany*). Para assegurar uma adequada calibração do equipamento todos, os canais devem ser calibrados diariamente, ou calibrados antes de cada exame. O ideal é que a calibração do pletismógrafo seja realizada utilizando uma bomba sinusoidal de sistema automatizado, com um volume e frequência variável. O uso do procedimento de calibração automática é recomendado, mas deve ser verificada de forma intermitente e manual. A calibração deve ser realizada sob condições idênticas durante as medições e os fatores de controle devem ser apresentados e gravados com os detalhes sobre cada ocasião para posteriores verificações de controle de qualidade. (3)



Figura 5- À esquerda observamos o computador e os gases medicinais especiais. À direita cabine de fibra de vidro hermética com o pletismógrafo.

5.2.3 Mensurações

As mensurações foram realizadas conforme os critérios de aceitabilidade

e reprodutibilidade para a realização dos testes de função pulmonar conforme as diretrizes da ATS. (4)

Realizamos os testes de função pulmonar na sala do laboratório de cardiopulmonar – localizado dentro do HSL-PUCRS, onde foram executadas a técnica do interruptor Rint®, espirometria e pletismografia.

As medidas antropométricas de estatura e peso corporal foram realizadas com as crianças descalças, com roupas leves e em pé. Foram realizadas três medidas ou até que se obtivessem duas medidas iguais. A estatura foi mensurada através de estadiômetro fixo. Cada criança foi posicionada de forma que o peso corporal fosse distribuído em ambos os pés, a cabeça posicionada no plano horizontal de frankfurt, (5) calcanhares unidos e braços ao longo do corpo. Solicitamos que permanecessem nessa posição e, em seguida realizassem uma inspiração profunda. O cursor do estadiômetro foi colocado sobre o vértex. Quanto ao peso corporal, foi utilizada balança da própria instituição com as crianças posicionadas de costas para a escala da balança com afastamento lateral dos pés, eretas, com um ponto fixo à sua frente.

A medida do Rint foi feita após breve explanação do teste. A criança deveria realizar uma respiração espontânea e tranquila utilizando um clipe nasal. As crianças deveriam fechar os lábios ao redor do bocal, que mede 2,5 cm de diâmetro, e posicioná-lo sobre a língua evitando a obstrução do fluxo de ar durante o teste. As crianças foram colocadas em postura sentada e confortável, com a face e o queixo suportados pela mão do pesquisador para prevenir a perda de energia e reduzir o efeito de complacência da via aérea (2,

6). Durante o exame, as crianças ouviram uma historinha para reduzir a ansiedade, a curiosidade e proporcionar a respiração anormal. (7)

As medidas são estimadas pelo fluxo e pressão que são obtidas imediatamente antes e durante uma oclusão rápida da válvula, 100ms, das vias aéreas. Durante a fase expiratória em respiração corrente ocorre a interrupção do fluxo de ar.

O transdutor de pressão de alta frequência (2000 Hertz) realiza a medida, através de uma válvula rápida (10 ms) por oclusão e um pneumotacógrafo. Os resultados são apresentados em um *display* acoplado a uma impressora. A pressão realizada durante a oclusão é estimada por retroextrapolação linear.

Após as dez interrupções, o valor da mediana de Rint expiratório pré broncodilatador e pós broncodilatador foi impresso. A mensuração seria considerada com sucesso se, no mínimo, cinco medidas adequadas fossem obtidas e quando o coeficiente de variação (CoV) das medidas fosse $\leq 20\%$. Esse limite de CoV foi escolhido, com base em dados de publicação anteriores, mostrando que a média de CoV (± 2 DP) foi igual a 20%. (8, 9)

A espirometria foi realizada individualmente na postura em pé e com o uso do clipe nasal. (10) A técnica consiste em uma inspiração profunda seguida de uma expiração rápida e forçada com duração maior que um segundo, com auxílio de incentivo computadorizado e encorajamento por meio da estimulação verbal do técnico. O exame foi realizado em sistema aberto. As crianças que já estavam familiarizadas com a técnica, somente receberam instrução e as

crianças que realizavam o teste pela primeira vez receberam orientação e treinamento prévio sobre como realizar. O tempo estipulado para cada criança realizar o treinamento e o teste não poderia ultrapassar 20 minutos.

A medida dos volumes pulmonares ocorreu da seguinte forma:: explicação do procedimento, inclusive salientando que a porta durante a realização do teste se manteria fechada, as bochechas do paciente deveria ser suportada por ambas as mãos aplicando resistência leve e um clipe nasal deveria ser usado. O paciente era instruído a colocar a boca no bocal e respirar calmamente até que o nível de estabilidade da expiração fosse atingido, quando o paciente estivesse próximo de atingir a CRF o obturador era fechado por 2, 3 segundos. (11)

Para determinar a resistência das vias aéreas por pletismografia, inicialmente o paciente fazia esforços respiratórios rápidos repetitivos e suaves (*Panting*). As oscilações resultantes das variações de pressão eram registradas imediatamente em forma de alça pelos manômetros tanto na boca quanto na caixa, e os fluxos aéreos eram medidos pelo pneumotacógrafo. Durante esta fase, sem obstrução ao fluxo, registrava-se o fluxo e a variação de pressão na caixa (que refletem câmbios na pressão alveolar), que plotados graficamente produzem uma curva em S. (12)

O registro para determinar a resistência dos volumes é reproduzível após a ativação da oclusão da válvula (aciona-se o *interrupter/shutter*) e o paciente tenta inalar contra a via aérea ocluída. O registro de um simples esforço inspiratório é imediato: a relação entre as variações da pressão na boca e a pressão na caixa são plotadas graficamente, gerando uma reta. (12)

5.3 VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis pulmonares estudadas foram às seguintes: CVF, VEF₁, FEF_{25-75%}, resistência das vias aéreas e volumes pulmonares.

As variáveis demográficas foram: estatura, idade, peso, raça e sexo.

A coleta dos dados foi realizada no HSL-PUCRS no laboratório cardiopulmonar onde foi reservado um horário para cada criança. Os passos estão descritos a seguir:

- 1º Passo – Explicar o estudo;
- 2º Passo – Assinatura do termo de consentimento;
- 3º Passo – Mensurações antropométricas;
- 4º Passo – Realização do Rint;
- 5º Passo – Espirometria;
- 6º Passo – Pletismografia;

Após a realização dos três testes de função pulmonar realizávamos quatro jatos de broncodilatador (indicado pelo médico responsável pela criança), aguardávamos 15 minutos e retornávamos a realizar os testes de função pulmonar.

Caso a criança não conseguisse realizar a pletismografia com sucesso o teste era suspenso e a criança retornava outro dia para a realização de todos os testes de função pulmonar.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas são apresentadas em médias e desvio padrão. Os dados dos testes de função pulmonar foram apresentados em percentual do predito e escore Z.

A análise e o processamento dos dados foram realizados com o programa SPSS versão 15.0 (*SPSS Inc, EUA*).

5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS sob o nº 09/04833 tendo como pesquisador responsável o Prof. Dr. Marcus Herbert Jones; e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (HSCMPA) onde o estudo foi identificado com o nº 3232/09 tendo como responsável o Professor Dr. Gilberto Bueno Fischer.

Esse projeto foi considerado eticamente e metodologicamente adequado, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentares de Pesquisas envolvendo seres humanos (Resolução 196/96), Conselho Nacional de Saúde e as resoluções normativas do Grupo de Pesquisa em Pós-graduação da PUCRS e HSCMPA.

Os pais e/ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livres e esclarecidos. (Anexo A)

Não houve conflito de interesses na realização dessa investigação.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rech VV, Vidal PC, Melo Junior HT, Stein RT, Pitrez PM, Jones MH. Airway resistance in children measured using the interrupter technique: reference values. *J Bras Pneumol*. 2008 Oct;34(10):796-803.
 2. Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M, Mijnsbergen JY, et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 yrs of age. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):907-11.
 3. Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/ American Thoracic Society. *Eur Respir J*. 2001 Feb;17(2):302-12.
 4. Miller M, Hankinson, J, Brusasco, V, Burgos, F, Casaburi, R, Coates, A, Crapo, R, Enright, P, Grinten CPM, Gustafsson, P, Jensen, R, Johnson, DC, MacIntyre, N, McKay, R, Navajas, D, Pedersen, R, Pellegrino, R, Viegi, Wanger Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319-38.
 5. Borman H, Ozgur F. A simple instrument to define the Frankfurt horizontal plane for soft-tissue measurements of the face. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Aug;102(2):580-1.
 6. 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.
 7. Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. Applicability of interrupter resistance measurements using the MicroRint in daily practice. *Respir Med*. 2003 Apr;97(4):366-74.
 8. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, et al. Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 15;165(10):1388-94.
 9. Chan EY, Bridge PD, Dundas I, Pao CS, Healy MJ, McKenzie SA. Repeatability of airway resistance measurements made using the interrupter technique. *Thorax*. 2003 Apr;58(4):344-7.
 10. Chavasse R, Johnson P, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. To clip or not to clip? Noseclips for spirometry. *Eur Respir J*. 2003 May;21(5):876-8.
 11. Wanger J, Clausen, JL, Coates, A, Pedersen, OF, Brusasco, V, Burgos, Casaburi, Crapo, Enright, Grinten, Gustafsson, Hankinson, Jensen, . Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26:511-22.
-

12. Barreto SSM. Volumes pulmonares. In: SBPT, editor. Diretrizes para teste de função pulmonar 2002.

CAPITULO III

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação do desenvolvimento pulmonar por meio dos testes de função pulmonar em crianças portadoras de bronquiolite obliterante pós-viral.

Assessment of lung development through lung function tests in children with post-viral bronchiolitis obliterans.

PÁGINA DE ROSTO

INTRODUÇÃO

MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSSÃO

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARTA DE SUBMISSÃO

PÁGINA DE ROSTO

Avaliação do desenvolvimento pulmonar por meio dos testes de função pulmonar em crianças portadoras de bronquiolite obliterante pós-viral.

Assessment of lung development through lung function tests in children with post-viral bronchiolitis obliterans.

Roberta Ferreira Sá Brito*

Marcus Herbert Jones **

*Mestranda do curso de pós-graduação em Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio grande do Sul.

E-mail: robertasabrito@terra.com.br, currículo cadastrado na plataforma lattes do CNPQ.

** Professor da Faculdade de Medicina de do Curso de Pós-Graduação em Medicina /Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

E-mail: mhjones@pucrs.br; Currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPQ.

Instituição

Laboratório de Biologia e Fisiologia Respiratória do Instituto de Pesquisas Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Faculdade de medicina da PUCRS

Correspondência e contato pré-publicação

Roberta Ferreira Sá Brito

Rua Franklin, 260/201- Porto Alegre – RS – CEP: 91210-060 – E-mail: robertasabrito@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A Bronquiolite Obliterante pós-viral (BO) é uma síndrome clínica rara e grave na criança caracterizada por sinais e sintomas obstrutivos persistentes e obstrução crônica do fluxo aéreo após uma infecção viral grave das vias aéreas inferiores.(1-4)

Estudos prévios sugerem uma distribuição étnica/geográfica bastante heterogênea. Sua incidência é mais alta na região sul da América Latina, destacando países como Argentina, Chile, Uruguai e Brasil. (4-6) A BO pós-viral acomete preferencialmente crianças do sexo masculino, porém a causa desta preferência é desconhecida. (6, 7)

Na maioria das vezes, o principal agente infeccioso é o adenovírus, especialmente nos países subdesenvolvidos, estando associado com os casos de BO pós-viral mais grave. (1, 3, 7) Mas além dele existem outros agentes infecciosos como o vírus sincicial respiratório (VSR), parainfluenza, influenza e do sarampo. (4, 8, 9)

Crianças com BO normalmente apresentam história prévia de infecções virais graves, necessitando de terapia intensiva e hospitalização prolongada devido à obstrução brônquica grave com hipoxemia. (4, 10) O diagnóstico, portanto, é baseado na presença de história clínica de infecção viral grave, sintomas respiratórios persistentes e hipoxemia, ventilação mecânica e achados tomográficos (padrão em mosaico, atelectasias e bronquiectasias).(11)

A avaliação funcional pulmonar em portadores de BO tem invariavelmente mostrado um distúrbio ventilatório obstrutivo moderado ou grave. (12) Isto também foi observado em lactentes através de manobras expiratórias forçadas parciais (13) ou completas. (14) Os testes de função pulmonar (TFP) permitem avaliar a progressão de doenças respiratórias e o impacto das intervenções clínicas, nos distúrbios ventilatórios, alterações de resistência e complacência respiratória e os volumes pulmonares. (15)

Estudos prévios que analisaram fatores relacionados ao evento infeccioso viral que antecede ao desenvolvimento da BO observaram que a necessidade de ventilação mecânica e a infecção por adenovírus são fatores de risco significativo. (10) Neste estudo a idade, sexo, exposição ao tabaco ou época do ano em que ocorreu o evento infeccioso não atingiram significância estatística para risco de BO.

Em nosso laboratório de função pulmonar desde 1999 realizamos exames de função pulmonar em lactentes portadores de BO. Nos registros do banco de dados encontramos 36 pacientes com diagnóstico de BO, apoiado em achados clínicos. A objetivo desta pesquisa foi descrever longitudinalmente este grupo de pacientes do ponto de vista funcional, utilizando testes de função pulmonar disponíveis em nosso laboratório (Técnica do interruptor Rint, espirometria, e volumes pulmonares) com objetivo de avaliar o desenvolvimento pulmonar.

MÉTODOS

A seleção dos pacientes com BO ocorreu por meio da análise de um banco de dados dos registros dos testes de função pulmonar de lactente (TFP_L) do Serviço de Pneumologia pediátrica do HSL da PUCRS. Os pacientes tiveram internação prévia no HSL e HCSA. No período entre outubro de 2009 a junho de 2010 foi realizada a coleta de dados pela análise dos prontuários, aplicação do questionário elaborado para crianças com BO e realização dos testes de função pulmonar.

Após análise dos prontuários para participar da pesquisa, as crianças foram selecionadas por e pelos seguintes critérios: crianças portadoras de BO documentada por exame de imagem (tomografia de tórax), presença de distúrbio pulmonar obstrutivo identificado no TFP_L e história clínica de bronquiolite viral aguda. Os critérios de exclusão foram: pacientes submetidos à intervenção cirúrgica do pulmão (lobectomia, transplante pulmonar); condição clínica que desaconselhasse o procedimento (cardiopatia, malformações); follow-up < que 5 anos, e pacientes com retardo mental, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) ou aqueles que não conseguissem cooperar durante os testes de função pulmonar.

Os pacientes foram contactados e chamados ao HSL PUCRS, após a apresentação do estudo e assinatura do termo de consentimento pelos responsáveis, estes respondiam a um questionário específico de BO (Anexo B). Em seguida, o paciente era medido e pesado e iniciava os testes de função pulmonar. A sequência dos testes era Rint, Espirometria e Pletismografia. Os testes eram repetidos 15 minutos após a inalação de 400mg de salbutamol.

Foi feita breve explanação do Rint onde a criança deveria realizar respiração espontânea e tranquila com clipe nasal, lábios cerrados ao redor do bocal sem que a língua obstruísse o fluxo de ar. (19, 20) Durante o exame as crianças ouviram uma história infantil para reduzir a ansiedade, a curiosidade e proporcionar respiração anormal. (21) A calibração foi executada a cada 50 medidas com precisão de 1%.

A espirometria seguiu a padronização da *ATS* 2005 e foi realizada individualmente na postura em pé e com o uso do clipe nasal. (22) O tempo estipulado para cada criança realizar o treinamento e o teste não poderia ultrapassar 20 minutos. As mensurações espirométricas foram realizadas com espirômetro KOKO (*Louisville, CO, USA*). Para o controle e qualidade dos testes, a calibração do espirômetro (KOKO) foi realizada diariamente.

A medida dos volumes pulmonares ocorreu da seguinte forma: explanação e treinamento da técnica. O exame foi efetuado por técnicos do serviço do laboratório de cardiopulmonar do HSL PUCRS sem experiência com crianças.

As variáveis pulmonares estudadas foram às seguintes: CV, VEF₁, FEF_{25-75%}, resistência das vias aéreas e volumes pulmonares CPT, CRF e VR.

As variáveis demográficas foram: estatura, idade, peso, raça e sexo.

O estudo foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS e Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis contínuas descritas no estudo foram apresentadas como média e desvio padrão. Os dados dos TFP foram apresentados em percentual do predito e escore Z. Nós empregamos os valores de referência e equações brasileiras elaboradas por Rech et al. (23), Pereira et al. (24) e a equação internacional de Zapletal et al. (25) para Técnica do interruptor Rint, espirometria e pletismografia, respectivamente.

A análise e o processamento dos dados foram realizados com o programa SPSS versão 15.0 (*SPSS Inc, EUA*).

RESULTADOS

Dos 36 pacientes selecionados pelo diagnóstico de BO, 17 foram excluídos (ver figura 1).

A seleção dos pacientes do estudo é descrita na Figura 1.

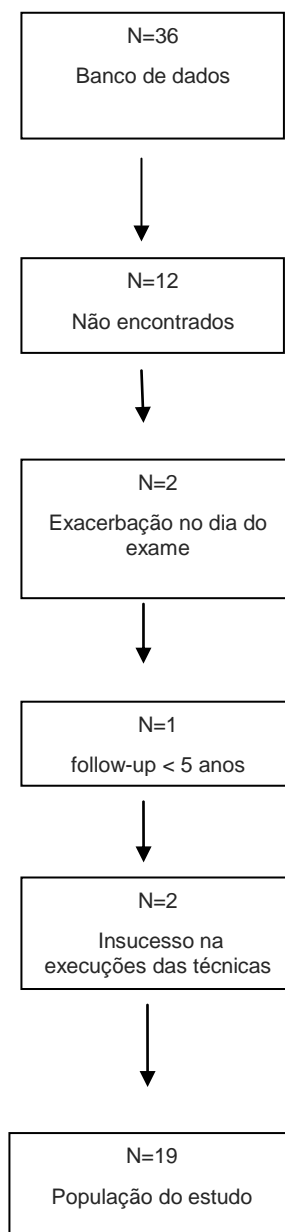


Figura 1. Seleção do estudo.

Os achados do episódio mais grave de infecção do trato respiratório inferior estão descritos na tabela 1. A idade média da injúria em meses foi de $8,5 \pm 6,5$.

Tabela 1. Dados do evento inicial coletado através do prontuário e questionário especificado para crianças com B.O

Idade (semanas)	88,8±42,1
Peso (kg)	83,7±8,4
Estatura (cm)	11,5±2,3
Sexo	
Feminino	21%
Masculino	79%
Raça	
Caucasiano	84%
Não caucasiano	16%
Presença de fumo materno	26%
Fumo presente na família	58%
Prematuridade	5%
Sibilância prévia	50%
Adenovírus	32%
Ventilação mecânica	53%
Oxigenioterapia domiciliar	16%
Padrão mosaico	90%
Cintilografia alterada	72%

N= 19 pacientes

Na tabela 2 estão os dados atuais das crianças do estudo coletados por meio de questionário formulado para crianças com BO.

No período de dezembro de 2009 a junho de 2010, realizamos os testes de função pulmonar em 19 crianças sendo que 84% realizavam acompanhamento médico. Participaram do nosso estudo crianças de 7 a 12 anos sendo a idade média de 9 anos.

Tabela 2. Informações relevantes das crianças nos dias atuais

Idade	9,0±1,8
Peso atual (kg)	36,2±10,5
Estatura atual (cm)	137,9±9,1
Fumo domiciliar	58%
Tosse crônica	16%
Tiragem subclavicular	10,5%
Sibilos e crepitações	21%
Deformidade torácica	21%
Sintomas aos esforços	42%
Oxigenioterapia domiciliar	5%

N= 19 pacientes

No nosso estudo, 19 crianças realizaram TFP_L no período de 1999 a 2005. Os dados antropométricos e os parâmetros da FP estão descritos na Tabela 3. Observa-se significativa redução em todos os parâmetros da função pulmonar.

Tabela 3. Idade, medidas antropométricas e resultados do teste de função pulmonar de lactente (TFP_L).

Parâmetros Função Pulmonar	
Z-FVC	-1,7 ±1,7
Z-V50	-5,0 ±2,7
Z-V75	-5,9 ±2,2
Z-FEF25-75%	-6,0 ±2,7
Z-FEV5	-3,6 ±2,0

*Os parâmetros da FP estão expressos em escore z. Média ±DP

O teste de função pulmonar de lactente representada na figura 2 apresenta a CVF versus comprimento nos pacientes estudados. A maioria dos pacientes apresentou CVF dentro dos limites da normalidade, mas 32% tiveram valores abaixo do percentil 5, sugerindo aprisionamento de ar.

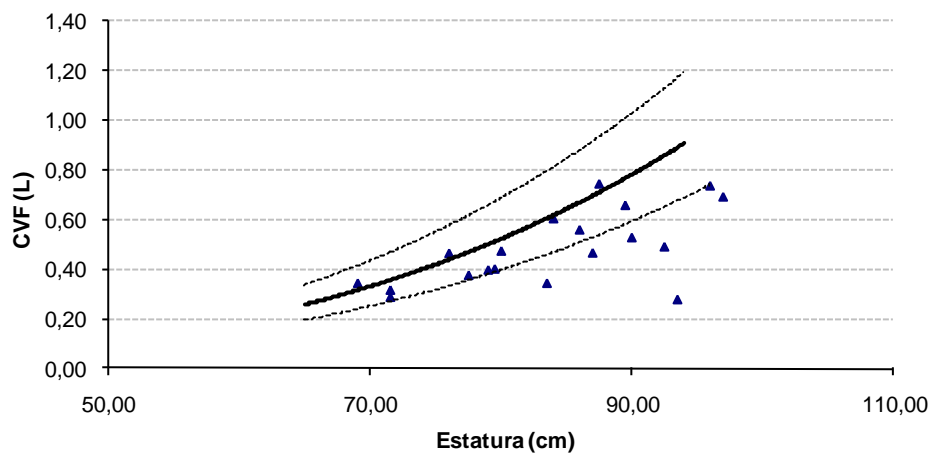


Figura 2 - Gráfico da CVF versus estatura. A linha tracejada é percentil 5 e a linha contínua percentil 50 e os triângulos azuis são a distribuição da amostra.

Em relação aos fluxos expiratórios, destacando o $FEF_{25-75\%}$, podemos observar que 89,4% dos pacientes apresentam-se com este parâmetro reduzido. (Figura 3)

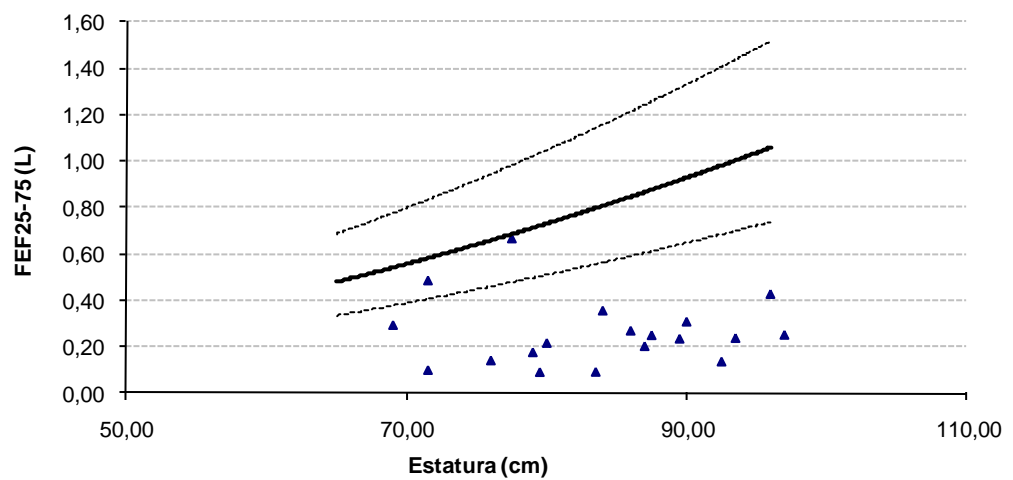


Figura 3 – Gráfico do $FEF_{25-75\%}$ e estatura. A linha tracejada é percentil 5 e a linha contínua percentil 50 e os triângulos azuis são a distribuição da amostra.

No estudo atual (19 pacientes), com média de idade de 9 anos, com peso de 36,2kg e com de estatura de 137,9. As medidas foram no dia dos TFP realizados na seguinte ordem: Rint, espirometria e pletismografia.

Visualizando o gráfico (Figura 4) todos os parâmetros do teste espirométrico estão abaixo da normalidade sendo o VEF₁ e FEF_{25-75%} apresentando-se de forma mais grave.

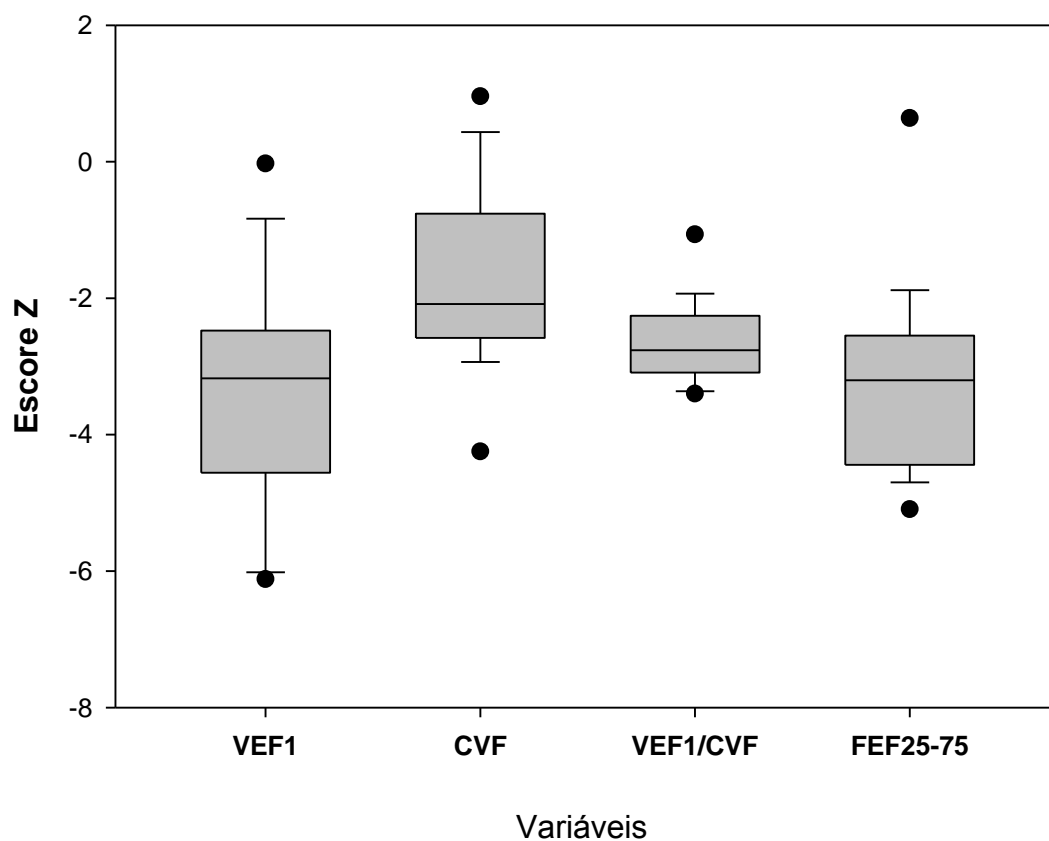


Figura 4- Gráfico das variáveis do teste espirométrico apresentadas em escore z.

A medida da resistência das vias aéreas realizada pela técnica do interruptor-Rint foi comparada com valores preditos por crianças brasileiras saudáveis a medida basal mostrou valores elevados ($R_{int}=0,95 \pm 0,3$) correspondendo a $158 \pm 53\%$ do previsto. Após a administração do broncodilatador (salbutamol 400mg) houve significativa redução da resistência ($t=5.912$ e $p<0.001$) com média(DP) de $0,61 \pm 0,1$ correspondendo a $102 \pm 23\%$ do previsto.

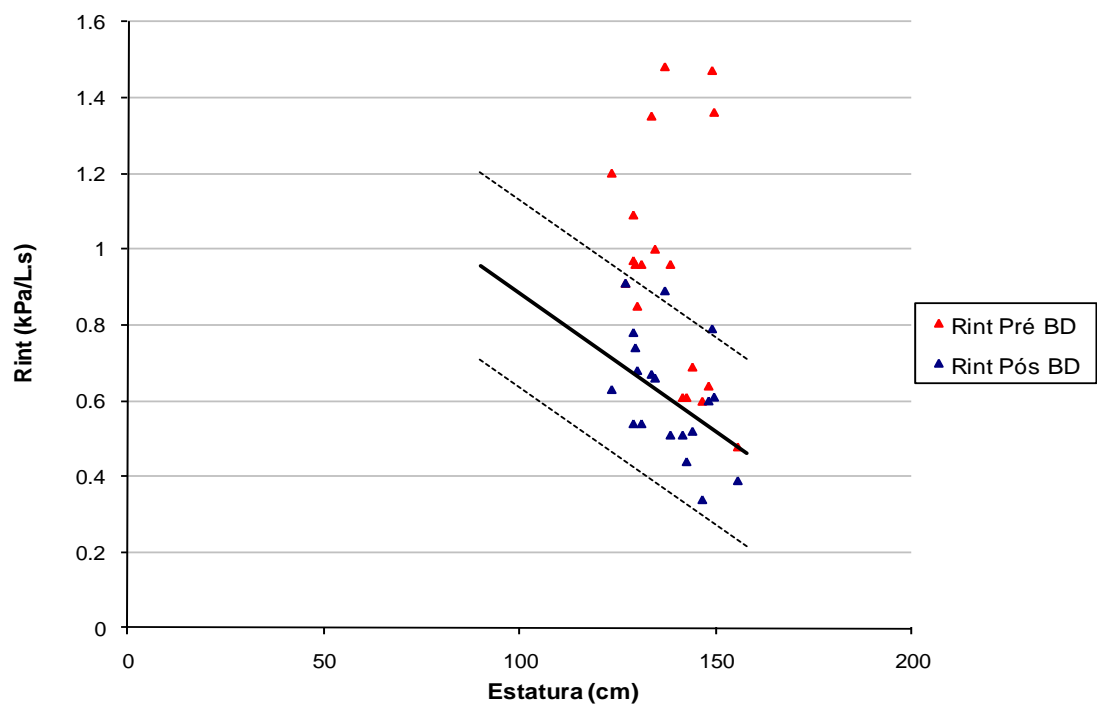


Figura 5- Gráfico do Rint pré e pós broncodilatador. Os valores obtidos dos pacientes foram comparados com os valores de predição de crianças brasileiras saudáveis publicadas por Rech (23)

Volumes Pulmonares por Pletismografia

Dos 19 pacientes, dois (10,5%) não conseguiram realizar o exame. Devido a problemas técnicos, o VR e o VC não foram registrados em quatro pacientes e não puderam ser utilizados na análise.

Tabela 4. Medidas realizadas por meio da Pletismografia.

<i>Parâmetros função pulmonar</i>	<i>N</i>	
CRF	17	4,2 ± 2,5
CPT	17	2,2 ± 1,9
VR	12	4,3 ± 5,9
VC	12	-4,0 ± 2,2

* As variáveis da pletismografia estão expressos em escore Z e estão descritos em média ± DP.

Na Figura 6 observamos uma leve alteração na CPT com valores previstos entre 100 e 200%, mantendo-se próximo da normalidade, porém, tanto o VR e CRF estão elevados provavelmente devido ao aprisionamento aéreo relatado na TC de tórax e presença de doença pulmonar obstrutiva crônica.

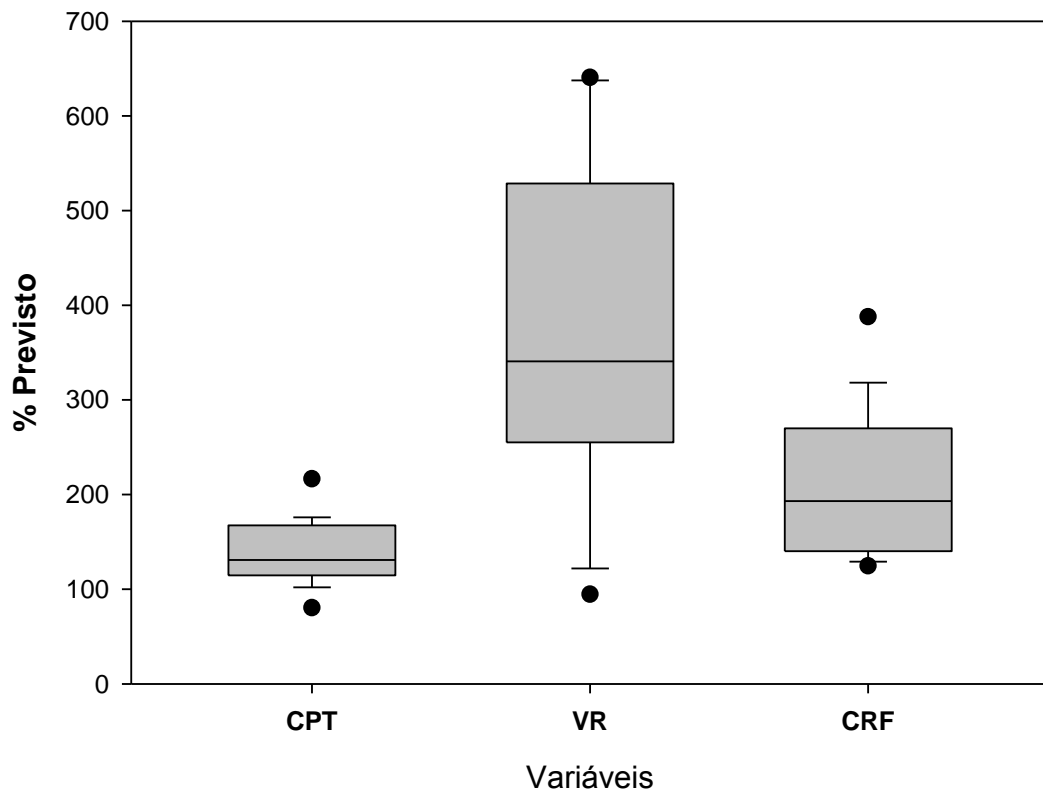


Figura 6- Parâmetros dos volumes pulmonares medidos através da pletismografia que foram expressos em escore Z.

Avaliação Longitudinal

A comparação das medidas de CVF por TFP_L e a por espirometria a CVF não evidenciou alteração significativa. A aplicação de teste t para amostras emparelhadas resultou em $t=0.109$ e $p=0.914$. Quanto ao fluxo expiratório forçado apresentou-se bem deteriorado nos primeiros três anos de vida, mas no decorrer do desenvolvimento pulmonar verificou-se uma melhora progressiva. (Figura 7B)

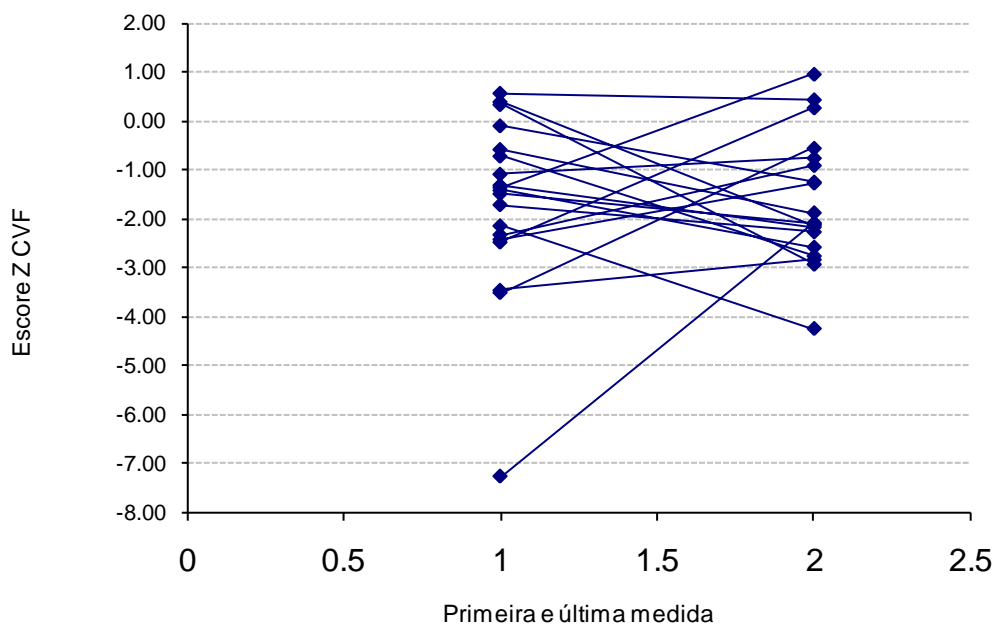


Figura 7A- Gráfico relacionando à primeira (FP_L) e última medida (Espirometria) da CVF.

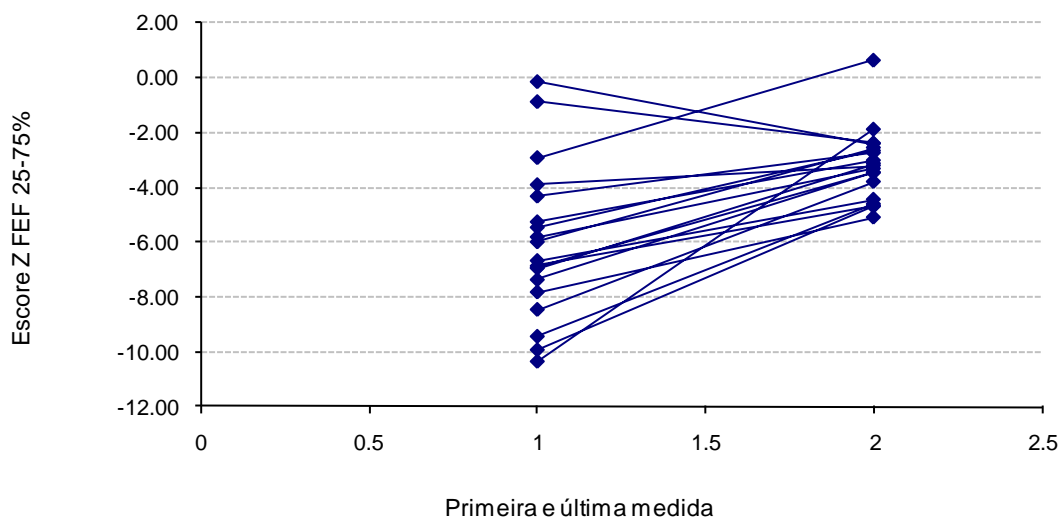


Figura 7B- Gráfico relacionando à primeira (FP_L) e última medida (Espirometria) da FEF25-75%.

Resposta ao Broncodilatador

No estudo atual no teste espirométrico foi identificado duas crianças apresentaram curva fluxo-volume dentro da normalidade (10%), 7 com DVO leve (37%), 7 com DVO moderado (37%) e 3 com DVO grave (16%).

Após a administração do broncodilatador, podemos observar que o VEF_1 estava muito abaixo do normal em 16 (85%) dos pacientes. Entretanto, identificamos que 12 (63%) dos pacientes tiveram resposta significativa ao BD (>10%). A média (amplitude) do VEF_1 pré-BD foi de 1,01 (0,69-1,82) e do VEF_1 pós-BD foi de 1,24 (0,76-2,06), correspondendo a 59+20% do previsto pré-BD e 68+20% no pós-BD

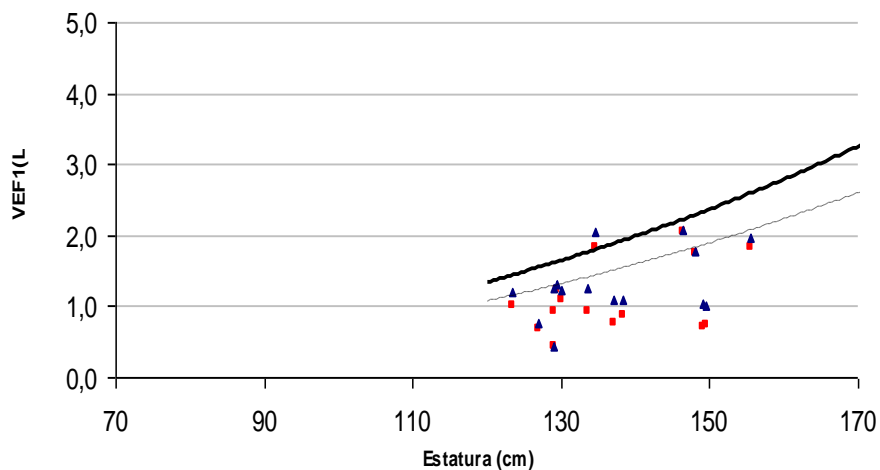


Figura 8- Gráfico VEF_1 pré estão distribuídos em triângulos azuis e em vermelho é o VEF_1 pós a administração de broncodilatador versus estatura.

Observamos que o CRF apresentou correlação inversa com o VEF₁. Os pacientes que tinham VEF₁ próximo ao normal também apresentaram CRF dentro dos limites da normalidade.

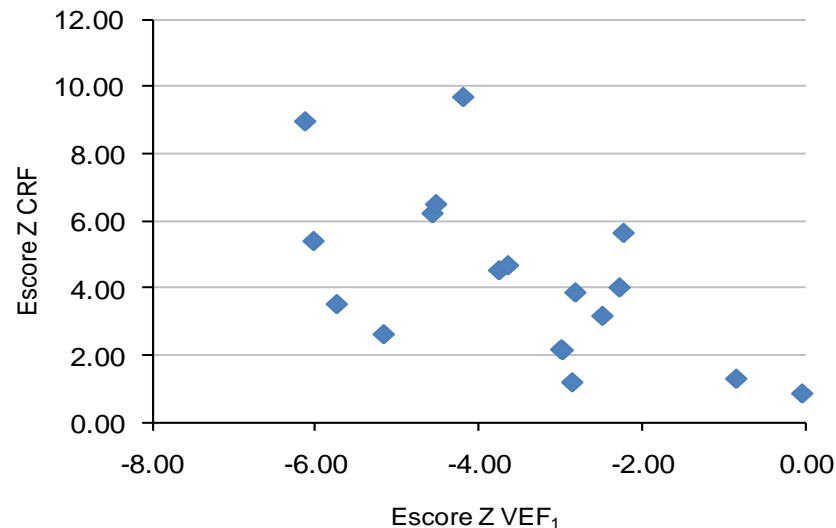


Figura 9 - Relação entre o VEF₁ e CRF. Valor $R^2 = 0,35$

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo longitudinal de avaliação da função pulmonar em crianças portadoras de BO.

Adenovírus está associado à forma mais grave e muitas vezes fatal podendo levar a graves danos pulmonares em crianças. (26, 27) Dados epidemiológicos dos países da América Latina (Argentina, Chile e Uruguai) relatam que 71% das infecções virais são causadas pelo adenovírus. (6) A literatura indica Vírus Sincicial Respiratório (VSR) como o agente etiológico predominante na bronquiolite viral aguda em crianças menores do que dois anos de idade. (4, 9)

O predomínio do sexo masculino foi relatado em estudos prévios. (6, 7) Nosso estudo também apresentou uma frequência maior de pacientes do sexo masculino (84%).

Mattiello et al. (2010) estudou 77 pacientes com BO confirmado por tomografia computadorizada, onde 100% tinham padrão em mosaico e verificou através da espirometria atual alteração em todos os pacientes. (28) Padley verificou que pacientes com BO têm a FP anormal, ou seja, com VEF₁ reduzido e sugere que este parâmetro pode estar correlacionado com o grau de anormalidades visto na TC de tórax de alta resolução. (29)

Colom et al. 2009 relata em seu estudo que a FPL em crianças com BO pós-viral têm obstrução grave e fixa das vias aéreas (VA), distensibilidade diminuída e aumento da resistência das VA. (11) Quando o FEF_{25-75%} estiver diminuído este indica obstrução de pequenas vias aéreas e se a diminuição for menor que 30% do previsto, é um indicador particularmente sensível da BO. Um processo obstrutivo grave com aprisionamento aéreo e uma diminuição do FEF_{25-75%} foram documentados em um estudo realizado por KIM em 2001. (30)

Este é o primeiro estudo realizado em portadores de BO utilizando a técnica do interruptor – Rint. Estudos já publicados em crianças saudáveis mostram que a técnica pode produzir facilmente a medição da função pulmonar em crianças menores usando um dispositivo portátil. A taxa de sucesso de 95,4% mostra que esta técnica tem o potencial para preencher a lacuna na nossa capacidade atual de mensuração de função pulmonar em crianças menores. (31) Nosso estudo apresentou 89,4% de sucesso na sua aplicabilidade, sendo que 2 crianças não conseguiram realizar o teste. Castro-

Rodriguez (2006) realizou um estudo longitudinal de lactentes expostos ao adenovírus por pneumonia para determinar os prováveis fatores que predispõe a BO. Eles estudaram resistência respiratória pela técnica de *Master-screen - IOS* (Jaeger, Germany) em dois grupos de crianças, grupo de crianças com BO e o grupo não BO e concluíram que 85% do grupo não BO teve IOS normal comparado com o grupo BO que foi de 33,3%, destes, o valor da IOS foi de moderado à grave. (32)

Um estudo conduzido por Beydon em crianças saudáveis mostra que ambos o $R_{int_{insp}}$ e o $R_{int_{exp}}$, diminuem a resistência significativamente após a administração de salbutamol. Em concordância com outros estudos também obtivemos resposta significativa ao broncodilatador, apenas 5,2% permaneceu com alta resistência das vias aéreas. (19)

É comum encontrarmos VR aumentado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), em vista de que estes apresentam uma dificuldade na eliminação do ar inspirado, ocasionando aprisionamento aéreo. (12, 30, 33-35).

Mattiello et al. (2010) estudou 77 crianças com BO e conclui que a CVF estava reduzida, porém a mensuração da CPT ficou 80% do valor previsto, com notável aumento do volume residual e VR/CPT. (12) Entretanto nossos pacientes tiveram CPT aumentada em 47%, provavelmente porque esta variável está diretamente relacionada com a distensibilidade do sistema respiratório e a força inspiratória.

Em concordância com outros estudos os resultados dos testes espirométricos dos nossos pacientes mostraram limitação ao fluxo aéreo considerando comprometimento pulmonar de leve à grave. Encontramos resultados similares na literatura. (6, 36)

No nosso estudo, o VEF₁ estava muito abaixo do normal (escore z - 3,49). Após a administração de broncodilatador 12 pacientes (63%) tiveram um aumento significativo no VEF₁, acima de 10%. Esta observação sugere que a Bronquiolite Obliterante pós viral tem características fisiológicas de obstrução aérea parcialmente reversível sobreposta a uma obstrução fixa permanente. Esta observação contrasta com várias publicações anteriores onde não foi observada resposta significativa ao BD. (30, 33, 34, 37) A observação de resposta ao BD na nossa amostra pode ser devida a diferentes agente etiológicos ou gravidade do insulto inicial.

Observamos que o CRF apresentou correlação inversa com o VEF₁, confirmando a gravidade da obstrução aérea.

No teste de função pulmonar de lactente todas as crianças do estudo tiveram os parâmetros alterados, a maioria apresentou DVO grave, porém no estudo atual foi identificado este distúrbio em apenas duas crianças (16%). Provavelmente devido ao crescimento dos pulmões, pois ocorre aumento da condutância das vias aéreas periféricas e esta área torna-se menos vulnerável à obstrução. Nesse sentido, a melhora clínica observada nos pacientes com BO pós-viral pode ser devido ao crescimento do pulmão normal e não representam, necessariamente, a regressão da patologia nas pequenas vias aéreas. (27, 38)

Bronquiolite obliterante refere-se a uma obstrução do fluxo aéreo associado ao processo inflamatório e alterações nas pequenas vias aéreas. Em nosso estudo 11 (57%) dos pacientes não tiveram o agente causador identificado por meio das informações coletadas nos prontuários, pois na época da exposição viral não existiam testes para determinar o tipo de vírus.

Há várias limitações a serem consideradas neste estudo. Em primeiro lugar o tamanho amostral é pequeno e é possível que num grupo maior de pacientes fossem observados pequenos incremento nos fluxos expiratórios. Adicionalmente, há o viés de seleção pois apenas 19 pacientes dos 36 em acompanhamento foram localizados e testados. Tivemos 17 perdas por causas diversas (3 por lobectomia, 7 não tiveram diagnóstico de BO confirmado, 2 sem laudos de TC, 2 com ADNPM, 2 com exacerbação no dia do exame e 1 óbito foi encontrado). Outra limitação importante é a ausência de um grupo controle. A avaliação foi feita apenas por comparação com valores de referência e sabe-se que isto introduz erros na análise.

Em conclusão, os dados apresentados sugerem que os portadores de Bronquiolite Obliterante evoluem com obstrução grave de vias aéreas, com leve evidência de recuperação na maioria dos pacientes. O único paciente em que houve normalização do VEF₁ tinha como característica a ausência e padrão mosaico na tomografia inicial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa ML, Stein RT, Bauer ME, Machado DC, Jones MH, Bertotto C, et al. Levels of Th1 and Th2 cytokines in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Ann Trop Paediatr*. 2005 Dec;25(4):261-6.
2. 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 Jul-Aug;84(4):337-43.
3. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Jun;33(6):466-74.
4. Teper A, Fischer GB, Jones MH. [Respiratory sequelae of viral diseases: from diagnosis to treatment]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002 Nov-Dec;78 Suppl 2:S187-94.
5. Pinto LA, Oliveira A, Collaziol S, Pitrez PM, Jones M, Prolla JC, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans accompanied by pulmonary hemosiderosis in childhood. *J Bras Pneumol*. 2006 Nov-Dec;32(6):587-91.
6. Colom AJ, Teper AM. [Postinfectious bronchiolitis obliterans]. *Arch Argent Pediatr*. 2009 Apr;107(2):160-7.
7. Lang WR, Howden CW, Laws J, Burton JF. Bronchopneumonia with serious sequelae in children with evidence of adenovirus type 21 infection. *Br Med J*. 1969 Jan 11;1(5636):73-9.
8. Hauenstein D PD. Monografias Dissertações e Teses. Porto Alegre: Nova Prova; 2008.
9. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF, Jr., Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 15;175(2):108-19.
10. Colom AJ TA, Vollmer WM, Diette, GB. Risk Factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*. 2006;61(503-506).
11. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Nov;44(11):1065-9.
12. Mattiello Rm, J, Fischer, GB, Mocelin, H, Rueda, B, Sarria, E. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36(4):451-7.
13. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr*. 1999 Jun;134(6):730-3.
14. Jones MH, Delfim, ML, Kallfelz, ML, Vitola, L, Pitrez, PMC, Stein, R, editor. Pulmonary function in infants with post-infectious bronchiolitis obliterans. *ATS International Conference; 2002; Atlanta*.
15. Jones MH. Manobras expiratórias forçadas em lactentes. In: SBPT, editor. *Jornal de Pneumologia: Diretrizes para teste de função pulmonar; 2002*. p. S 222.

16. Caussade S, Pulgar, D, Vega-Briceno, L, Viviani, P, Diaz, C, Contreras, I, Sanchez, I. Plethysmographic lung volumes in normal Chilean children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:866-73.
 17. Hulskamp G, Hoo AF, Ljungberg H, Lum S, Pillow JJ, Stocks J. Progressive decline in plethysmographic lung volumes in infants: physiology or technology? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Oct 15;168(8):1003-9.
 18. Rodrigues JC, Joselina M. Andrade Cardieri, Maria Helena Carvalho de Ferreira Bussamra,. Provas de Função Pulmonar em Crianças e Adolescentes. In: SBPT, editor. *Jornal de Pneumologia: Diretrizes para testes de função pulmonar*; 2002. p. S 207.
 19. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, et al. Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 May 15;165(10):1388-94.
 20. Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M, Mijnsbergen JY, et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 yrs of age. *Eur Respir J.* 2002 Oct;20(4):907-11.
 21. Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. Applicability of interrupter resistance measurements using the MicroRint in daily practice. *Respir Med.* 2003 Apr;97(4):366-74.
 22. Chavasse R, Johnson P, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. To clip or not to clip? Noseclips for spirometry. *Eur Respir J.* 2003 May;21(5):876-8.
 23. Rech VV, Vidal PC, Melo Junior HT, Stein RT, Pitrez PM, Jones MH. Airway resistance in children measured using the interrupter technique: reference values. *J Bras Pneumol.* 2008 Oct;34(10):796-803.
 24. Mallozi M. Valores de referencia de espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra na cidade de São Paulo. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1995.
 25. 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 Mar;26(3):308-16.
 26. Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol.* 1998 Jan;28(1):23-9.
 27. Zhang L, Silva FA. [Bronchiolitis obliterans in children]. *J Pediatr (Rio J).* 2000 May-Jun;76(3):185-92.
 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 Apr;45(4):315-9.
 29. Padley SP, Adler BD, Hansell DM, Muller NL. Bronchiolitis obliterans: high resolution CT findings and correlation with pulmonary function tests. *Clin Radiol.* 1993 Apr;47(4):236-40.
 30. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest.* 2001 Oct;120(4):1101-6.
 31. Mele L, Calogero, C, Sly, P, Bernardini, R, Novembre, E, Azzari, C, Martino, M, Lombardi, E. Assessment and validation of bronchodilation using the interrupter technique in preschool children *Pediatr Pulmonol.* 2009.
-

32. 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 Oct;41(10):947-53.
 33. Cazzato S, Poletti, V, Berbaridi, 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.
 34. Colom AJ MA, Teper AM., editor. Pulmonary function in children with post-viral chronic pulmonary disease. ATS; 2002; Atlanta.
 35. Mangili A. Estudo radiológico comparativo e pulmonar funcional em crianças e adolescentes com diagnóstico de bronquiolite obliterante pós-infecciosa. Porto Alegre: UFRGS; 2007.
 36. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest*. 1988 Mar;93(3):460-6.
 37. Jensen S, Lynch, DA, Brown, KK, Wenzel, SE, Newel, JD. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol*. 2002;57:1078-85.
 38. Chiu CY, Wong KS, Huang YC, Lin TY. Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *J Paediatr Child Health*. 2008 Mar;44(3):129-33.
-

CARTA DE SUBMISSÃO

Avaliação do desenvolvimento pulmonar por meio dos testes de função pulmonar em crianças portadoras de bronquiolite obliterante pós-viral.

Declaração

Os autores desse trabalho declaram que:

- a. O artigo é original;
- b. Nunca foi publicado e, caso venha a ser aceito pelo jornal de pediatria, não será publicado em outra revista;
- c. Não foi enviado a outra revista e não será enquanto sua publicação estiver sendo considerada pelo jornal de pediatria;
- d. Todos os autores que participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados, de sua redação ou revisão crítica leram e aprovaram a versão final;
- e. Não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e as companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo; e
- f. Todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria são citadas nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito, e reconhecem que a Sociedade Brasileira de Pediatria passa a ter os direitos autorais, caso o artigo venha a ser publicado

Atenciosamente,

Roberta Ferreira Sá Brito
Paula Cristina Vasconcellos Vidal
Renato Stein
Paulo Pitrez
Marcus Herbert Jones

CAPITULO IV

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

- Verificamos pelos testes de função pulmonar que a maioria dos nossos pacientes apresentou melhora, ou seja, muitos de DVO grave apresentaram no estudo atual DVO de leve a moderado, com exceção de dois pacientes que se mantiveram graves.
 - Os pacientes com BO têm um comprometimento da função pulmonar de leve à grave, caracterizada por obstrução ao fluxo aéreo com significativo aumento do volume residual.
 - A maioria dos pacientes são beneficiados pelo uso do broncodilatador melhorando VEF₁ e diminuindo a resistência das vias aéreas.
 - A utilização dos TFP são de grande relevância para fazer o acompanhamento dessas crianças que sofrem de uma doença rara e incapacitantes.
-

ANEXOS

ANEXO A**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ECLARECIDO INFORMADO**

O termo de consentimento informado atende as diretrizes e normas da resolução 196/96 do CNS/MS.

Seu(sua) filho(a) está sendo convidado a participar de um estudo de função pulmonar e investigação genética em crianças com bronquiolite obliterante. Estes dados serão utilizados para descrever o desenvolvimento pulmonar em crianças portadoras de doenças respiratórias. Portanto sua participação pode ajudar no tratamento de crianças atendidas em nosso hospital.

A espirometria consiste em uma manobra voluntária de expiração forçada (encher o peito de ar e soprar com força). Este teste é aplicado rotineiramente em crianças no Hospital São Lucas da PUCRS e tem sido amplamente usado em outros países na investigação de doenças pulmonares em crianças.

A técnica do interruptor é usada para medir resistência das vias aéreas (Rint) durante respiração tranqüila. Este método não-invasivo requer mínima cooperação por parte da criança (a criança irá respirar normalmente)

A pletismografia consiste em o paciente ofegar levemente e realizar esforços inspiratórios e expiratórios contra o obturador fechado.

Nesse estudo, iremos coletar informações sobre a saúde pessoal do(a) seu(sua) filho(a) através de um questionário elaborado para crianças com bronquiolite obliterante.

Os dados do estudo serão utilizados para apresentação e publicações científicas, sendo que nunca identificarão o(a) seu(sua) filho(a) pelo nome.

Sua recusa em participar neste estudo não irá afetar o tratamento que seu filho recebe e você pode desistir quando quiser. Os resultados são confidenciais e não haverá identificação das crianças estudadas na publicação dos dados.

Eu, _____ (responsável legal) fui informado sobre os objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Estou ciente que caso ocorrerem danos a saúde de _____ (nome da criança), ele terá direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei.

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, você deve procurar o Dr. Marcus Jones pelo telefone (51) 3384-5104 ou pelo telefone (51) 9993.0528 (24h). Se você tiver dúvidas sobre os seus direitos e os direitos do seu(sua) filho(a) como sujeito de pesquisa, você deve ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa-PUCRS (51) 3320.3345.

Abaixo indico se estou de acordo com os testes de função pulmonar (espirometria, rint e pletismografia) e com a coleta de sangue que será realizado no(a) meu(minha) filho(a).

	Responsável legal
<input type="checkbox"/> Sim , estou de acordo com a realização do teste de função pulmonar	
<input type="checkbox"/> Não , estou de acordo com a realização do teste de função pulmonar	
<input type="checkbox"/> Sim , estou de acordo com a realização da coleta de sangue	
<input type="checkbox"/> Não , estou de acordo com a realização da coleta de sangue	

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento e concordo com a participação de meu filho/a neste estudo.

___/___/___

Ass. do responsável legal

Nome

Data

___/___/___

Ass. do pesquisador

Nome

Data

ANEXO B

QUESTIONÁRIO elaborado para crianças com Bronquiolite Obliterante.

Dados de Identificação

Nome do Paciente: _____

Data Nascimento: _____ Idade: _____

Endereço: _____

Telefones 1: _____ 2. _____ 3. _____

Data do Preenchimento Questionário: _____

Preenchedor do questionário: _____

1. País: 1 = Argentina 2 = Brasil 3 = Chile: _____
2. Sexo: 1 = masculino 2 = feminino: _____
3. Raça: _____
4. Escolaridade da mãe (número de anos na escola, 9 = sem informação): _____
5. História familiar de asma (pai, mãe ou irmãos) (0 = não, 1 = sim, 9 = sem informação): _____
6. Tabagismo materno (0 = não, 1 = sim): _____
7. Fumo presente na família (0 = não, 1 = sim): _____
8. Prematuridade: (0 = não, 1 = sim, 9 = sem informação): _____
9. Idade gestacional em semanas: _____
10. Peso ao nascimento: _____
11. Doença respiratória no período neonatal (0 = não, 1 = sim): _____
12. Sibilância prévia (0 = não, 1 = sim): _____
13. Idade da injúria que causou o BO (meses): _____
14. Tempo de internação no episódio inicial (dias): _____
15. Internou na UTI no episódio inicial (0 = não, 1 = sim): _____
16. Necessitou de ventilação mecânica no episódio inicial (0 = não, 1 = sim, 9 = sem informação):
Tempo VM (dias): _____
17. Tempo de O₂ no episódio inicial (dias): _____
18. Vírus identificado no episódio inicial (1 = Adeno, 2 = VSR, 3 = Inlu, 4 = Parainflu, 5 = Adeno + outro, 6 = outra combinação, 9 = sem informação): _____
19. Usou pulsoterapia no episódio inicial (0 = não, 1 = sim): _____
20. Usou oxigenoterapia domiciliar (0 = não, 1 = sim): _____
21. Tempo de O₂ domiciliar (tempo em meses): _____

22. Quais os achados na tomografia de tórax: Data: _____
- Hiperinsuflação (0 = não, 1 = sim): _____
 - Padrão de perfusão em mosaico (0 = não, 1 = sim): _____
 - Bronquiectasias (0 = não, 1 = sim): _____
 - Atelectasias (0 = não, 1 = sim): _____
23. Cintilografia do tórax (0 = não, 1 = sim): _____
24. Quais os achados da cintilografia de tórax:
- Normal (0 = não, 1 = sim): _____
 - Alterada (0 = não, 1 = sim): _____
25. Realizou função pulmonar de lactente (0 = não, 1 = sim): _____
26. Se sim, qual o laudo:
- Distúrbio ventilatório obstrutivo (0 = não, 1 = sim): _____
- Distúrbio ventilatório restritivo (0 = não, 1 = sim): _____
- Padrão misto (0 = não, 1 = sim): _____
- Resposta a broncodilatador (0 = não, 1 = sim, 9 = sem informação): _____
27. Follow-up maior que 5 anos (0 = não, 1 = sim): _____
28. Data da primeira espirometria aceitável segundo ATS: _____
- CV%: _____
 - VEF1%: _____
 - VEF1/CVF%: _____
 - FEF25-75%: _____
 - Resposta a broncodilatador (0 = não, 1 = sim, 9 = sem informação): _____
29. Número de admissões hospitalares no primeiro ano de vida: _____
30. Número total de admissões após os 2 anos de injúria: _____
31. Número de Pulsoterapias: _____
32. Número de exacerbações obstrutivas nos últimos 6 meses: _____
33. Número de exacerbações infecciosas nos últimos 6 meses: _____
34. Data da última espirometria: _____
- CV%: _____
 - VEF1%: _____
 - VEF1/CVF%: _____
 - FEF25-75%: _____
 - Resposta a broncodilatador (0 = não, 1 = sim, 9 = sem informação): _____
35. Cirurgia (0 = não, 1 = sim): _____
36. Última tomografia de tórax: Data: _____
- Hiperinsuflação (0 = não, 1 = sim): _____
 - Padrão de perfusão em mosaico (0 = não, 1 = sim): _____
 - Bronquiectasias (0 = não, 1 = sim): _____

- h. Atelectasias (0 = não, 1 = sim): _____
37. Acompanhamento no ambulatório (0 = não, 1 = sim): _____
38. História de Atopia:
- a. Asma (0 = não, 1 = sim): _____
- b. Rinite alérgica (0 = não, 1 = sim): _____
- c. Dermatite atópica (0 = não, 1 = sim): _____
39. Presença de DRGE:
- a. (0 = não, 1 = sim): _____
- b. Resolvida (0 = não, 1 = sim): _____
- c. Atual (0 = não, 1 = sim): _____
40. Tratamento em uso:
- a. Corticóide inalatório (0 = não, 1 = sim): _____
- b. Corticóide sistêmico (0 = não, 1 = sim): _____
- c. LABA (0 = não, 1 = sim): _____
- d. Macrolídeo (0 = não, 1 = sim): _____
- e. ATB (0 = não, 1 = sim): _____
- f. Fisioterapia (0 = não, 1 = sim): _____
- g. Nutrição (0 = não, 1 = sim): _____
- h. Fonoaudiologia (0 = não, 1 = sim): _____
- i. Reabilitação (0 = não, 1 = sim): _____
41. Transplante (0 = não, 1 = sim): _____
42. Assintomáticos (0 = não, 1 = sim): _____
43. Sintomáticos (0 = não, 1 = sim): _____
- a. Tosse crônica (0 = não, 1 = sim): _____
- b. Taquipnéia (0 = não, 1 = sim): _____
- c. Tiragem (0 = não, 1 = sim): _____
- d. Sibilos (0 = não, 1 = sim): _____
- e. Crepitanes (0 = não, 1 = sim): _____
- f. Sintomas aos esforços (0 = não, 1 = sim): _____
- g. Baqueteamento digital (0 = não, 1 = sim): _____
- h. Deformidade torácica (0 = não, 1 = sim): _____
44. Óbito (0 = não, 1 = sim): _____
-