

Artigo Original

Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças*

Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical aspects and complementary testing of 48 children

ROSALY VIEIRA DOS SANTOS, NELSON A. ROSÁRIO, CARLOS ANTÔNIO RIED.

Introdução: A evolução clínica da bronquiolite obliterante pós-infecciosa é variável.

Objetivo: Verificar as características clínicas, a evolução e os exames complementares de 48 pacientes com bronquiolite obliterante (BO) pós-infecciosa.

Método: Estudo observacional e retrospectivo. O diagnóstico de bronquiolite obliterante foi baseado em critérios clínicos, tomográficos e pela exclusão de outras doenças. Avaliou-se a história prévia ao diagnóstico e exames complementares. A saturação arterial foi avaliada pela primeira e última medidas.

Resultados: A média da idade dos pacientes (32 do sexo masculino e 16 do feminino) no quadro agudo da doença infecciosa foi de 9,6 meses e na primeira consulta de 30,5 meses, com um tempo médio de acompanhamento de 3,3 anos. Todos foram internados no quadro agudo, sendo que 14 (29%) em UTI. Quatro pacientes faleceram dois anos após o quadro de bronquiolite aguda. Na evolução, todos necessitaram de consultas de emergência por exacerbação do quadro pulmonar e 24 (50%) de hospitalização, dos quais 2 em UTI. A maioria persistiu com tosse, sibilos e estertores, porém em menor intensidade. A média da saturação arterial inicial foi de 89% e a final de 92%. Na cultura de escarro, os agentes infecciosos mais comuns foram: *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *M. catarrhalis*. As imunoglobulinas séricas M e G encontravam-se elevadas em 9 e 7 pacientes, respectivamente. Os achados mais freqüentes na tomografia axial computadorizada de tórax foram: perfusão em mosaico, bronquiectasias, aprisionamento de ar, atelectasia e espessamento brônquico.

Conclusão: A BO pós-infecciosa é uma doença crônica e grave, com sintomas contínuos, que geralmente compromete lactentes. A microbiologia de escarro e as imunoglobulinas séricas aumentadas refletem um processo infeccioso e inflamatório crônico persistente.

(*J Bras Pneumol* 2004; 30(1) 20-5)

Descritores: Bronquiolite obliterante. Pneumopatias obstrutivas.

Background: The clinical evaluation of patients with post-infectious bronchiolitis obliterans (BO) is variable.

Objective: Substantiate the clinical characteristics, the evolution and the complementary tests of 48 patients with post infectious bronchiolitis obliterans (BO).

Method: Observational and retrospective study. Diagnosis of BO was based upon clinical criteria, CT scan findings and exclusion of other diseases. History prior to diagnosis and complementary tests were evaluated as well as initial and final values of oxygen saturation.

Results: Mean age of patients at the acute stage of the infectious disease was of 9.6 Thirty two of the patients were male. All were hospitalized during the acute stage, 14 of them (29%) in the ICU. Four patients died two years after onset of acute bronchiolitis. During evolution all required emergency care due to exacerbation of the pulmonary condition and 24 (50%) were hospitalized, 2 of them in the ICU. The majority continued presenting cough, wheezing, crackles and hyperinflation, however to a lesser degree. Mean of initial arterial saturation was of 89% and final of 92%. The most common infectious agents in the sputum samples were *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and *M. catarrhalis*. Increased serum IgM and IgG were found in 9 and 7 patients respectively. The most frequent findings at thorax CT scan were mosaic perfusion, bronchioectasis, atelectasis and bronchial wall thickening.

Conclusion: Post infectious BO is a chronic and severe disease with persistent symptoms that in general affect infants. Positive serum cultures and increased serum immunoglobulins are suggestive of a chronic infectious inflammatory condition.

Key words: Bronchiolitis obliterans. Obstructive lung diseases.

Sílgas e abreviaturas utilizadas neste manuscrito:

BO: bronquiolite obliterante pós-infecciosa

M: masculino

F: feminino

UTI: unidade de terapia intensiva

TAC: tomografia axial computadorizada

RGE: refluxo gastroesofágico

UFPR: Universidade Federal do Paraná

* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná.

Endereço para correspondência: R.General Carneiro, 181. Centro. CEP: 80060-900 Curitiba-PR. Tel (41) 360-1800 r 6216. E-mail: rosalyvs@hotmail.com
Recebido para publicação, em 22/4/02. Aprovado, após revisão, em 10/11/03.

INTRODUÇÃO

A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BO) é uma doença obstrutiva crônica das vias aéreas inferiores que acomete preferencialmente lactentes, do sexo masculino, após quadro de bronquiolite viral aguda, sendo o adenovírus o agente envolvido mais comum⁽¹⁾. O vírus infecta a superfície da célula epitelial e inicia a replicação intracelular, ocasionando metaplasia escamosa da mucosa dos brônquios e necrose da parede bronquiolar com destruição do epitélio ciliado. Infiltrados inflamatórios peribronquiolares, edema da submucosa e do tecido conjuntivo, e o aumento da secreção de muco provocam obstrução da luz bronquiolar causando aprisionamento de ar, atelectasias e bronquiectasias⁽²⁾. Clinicamente caracteriza-se pela persistência por mais de duas semanas de tosse, estertores, taquidispnéia e sibilos após o quadro agudo.⁽¹⁾ Deformidades torácicas secundárias ao aprisionamento de ar podem ocorrer. Hipocratismo digital e cianose são vistos nos pacientes gravemente afetados.⁽³⁾ A tomografia de tórax de alta resolução mostra achados característicos como perfusão em mosaico, espessamento peribronquiolar, atelectasias, bronquiectasias, aprisionamento de ar e às vezes, redução do volume pulmonar.⁽⁴⁾ Deve-se excluir outras doenças que podem apresentar manifestações clínicas semelhantes⁽¹⁾. O refluxo gastroesofágico (RGE) com aspiração e lesão das vias aéreas, por exemplo, algumas vezes está associado à BO, tanto como causa como consequência⁽⁵⁾.

O curso clínico da BO pós-infecciosa, assim como fatores epidemiológicos, prognóstico e tratamento são indefinidos, e apesar dos primeiros casos terem sido descritos em 1964, o número de publicações a respeito ainda é escasso. Este estudo tem como objetivo verificar as características clínicas, a evolução ambulatorial e os exames complementares de 48 pacientes com BO pós-infecciosa.

MÉTODO

O estudo é observacional e retrospectivo de 48 pacientes acompanhados no ambulatório de pneumologia pediátrica, com diagnóstico de BO, no período de maio de 1990 a maio de 2001, no Hospital de Clínicas da Universidade

Federal do Paraná (UFPR). Os critérios para diagnóstico de BO utilizados foram: ausência de doença respiratória no período neonatal até o início da doença viral; bronquiolite grave em uma criança previamente saudável, com necessidade de internação hospitalar e necessidade de oxigenioterapia; persistência dos sinais e sintomas (esforço respiratório, sinais de obstrução e aprisionamento de ar, com dessaturação arterial menor que 95%) por mais de três meses⁽⁶⁾. O diagnóstico de RGE foi realizado com base nos sintomas clínicos associados à presença de RGE na seriografia do esôfago, estômago e duodeno. O RGE foi considerado secundário uma vez que os pacientes eram hígidos antes do episódio de bronquiolite viral aguda. A tomografia axial computadorizada (TAC) foi realizada com tomógrafo convencional SIEMENS modelo SOMATON AR, com cortes de alta resolução, com 2mm de espessura a cada 5mm. Todos os pacientes foram submetidos a anestesia geral com intubação endotraqueal para a realização do exame e os cortes foram feitos em expiração. Doenças como asma, fibrose cística, tuberculose, displasia broncopulmonar, imunodeficiências hereditárias ou adquiridas e deficiência de Δ -1 antitripsina foram excluídas clinicamente e por exames laboratoriais. Foram avaliadas: a história clínica e o exame físico de cada consulta e os exames complementares. A evolução ambulatorial foi analisada comparando os primeiros seis meses de acompanhamento com os seis últimos. Foram analisadas as primeiras e as últimas três consultas dos pacientes com menos de 12 meses de acompanhamento. A saturação transcutânea de hemoglobina foi obtida com oxímetro de pulso (Nonin, modelo 9500 USA). Foram analisadas a primeira e a última medidas de saturação de oxigênio dos pacientes. Para comparação dos resultados foi empregado o teste não paramétrico de Wilcoxon e adotado um nível de significância de 0,05. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da UFPR.

RESULTADOS

Dos 48 pacientes, 32 eram do sexo masculino e 16 do feminino (2:1). A média da idade no quadro agudo da doença foi de 9,6 meses (0,5 a 48 meses). A idade ao início do acompanhamento variou de 3 a 126 meses, com média de 30,5 meses e a média do tempo

de acompanhamento foi de 3,3 anos. Todos os pacientes necessitaram de internamento ao quadro inicial de infecção do trato respiratório, dos quais 14 deles em UTI (tabela 1). Do total,

TABELA 1
Características clínicas dos pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa

| | |
|---|-------------------------|
| Gênero (masculino) | 32 (66%) |
| Internamento prévio (número de pacientes) | 48 (100%) |
| Internamento prévio em UTI | 14 (29%) |
| Pneumonia prévia (número de pacientes) | 29 (60%) |
| Idade na primeira consulta (meses) | 30,5 ± 29,6 (2 - 10,5a) |
| Idade no quadro agudo (meses) | 9,6 ± 10,4 (0,5 - 48) |

70% apresentavam, no início do acompanhamento, tosse, sibilos, estertores, taquidispnéia, aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax e, 12 deles, hipocratismo digital, além de 5 pacientes com cianose e dependência de oxigênio. Os outros 30% não apresentavam sibilos e/ou taquipnéia. Em 65% dos pacientes os sinais e sintomas iniciais persistiram em menor intensidade. Os restantes (35%) permaneceram clinicamente inalterados, embora tenhamos podido observar que o número de internações se reduziu, com 45% do total necessitando de um ou dois internamentos durante o acompanhamento, e dos quais dois pacientes em UTI. Antes, todos foram internados, um deles 16 vezes, outro 7 vezes e 22 deles 4 vezes. A Tabela 2 mostra a morbidade relacionada à BO. Cinco pacientes eram dependentes de oxigênio e deixaram de o ser na evolução. Houve exacerbação do quadro pulmonar em 100% dos casos e todos os pacientes necessitaram de uma ou mais consultas de emergência. Foi observada em 70% dos pacientes limitação importante aos

TABELA 2
Morbidade relacionada à bronquiolite obliterante pós-infecciosa

| | |
|-------------------------------|----------|
| Internamentos | 20 (45%) |
| Pneumonia | 18 (41%) |
| Dependência de O ₂ | 5 (10%) |
| Refluxo gastroesofágico | 25 (52%) |

esforços físicos. Na evolução, 55% deles apresentaram melhora e 16% não apresentavam esforço respiratório na consulta.

A saturação arterial foi analisada em 20 (45%) pacientes, com tempo médio de 12 meses entre a primeira e a última medida. No início do acompanhamento a saturação variou de 68% a 98% (mediana de 92%) e, após 12 meses, de 80% a 98% (mediana de 94%). A diferença entre os valores não foi significativa. A presença de RGE foi observada em 25 pacientes (Tabela 2). Os achados mais freqüentes no radiografia de tórax, observados em 100% dos pacientes, foram: sinais de

TABELA 3
Achados tomográficos de 42 pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa (%)

| | |
|----------------------------|----|
| Perfusão em mosaico | 64 |
| Bronquiectasias | 54 |
| Aprisionamento de ar | 69 |
| Atelectasias | 47 |
| Espessamento brônquico | 42 |
| Consolidações | 9 |
| Redução do volume pulmonar | 9 |

hiperinsuflação pulmonar, atelectasias, e sinais de comprometimento brônquico. A tomografia de tórax foi realizada em 42 (88%) pacientes (Tabela 3). A idade do paciente na realização da TAC variou de 5 a 192 meses, com média de idade de 58 meses. Os achados mais freqüentes foram: perfusão em mosaico (64%), bronquiectasias (54%), aprisionamento de ar (64%), espessamento brônquico (42%), e consolidação e diminuição do volume pulmonar em 9% dos casos (Figura 1). A espirometria foi realizada em seis pacientes. Em dois, os valores eram normais, dois apresentavam distúrbio ventilatório obstrutivo, um restritivo, e um paciente apresentava distúrbio ventilatório obstrutivo e restritivo. Em todos havia diminuição da reserva ventilatória. Foram realizadas 22 culturas de escarro, obtidas de 15 pacientes, das quais 20 (91%) foram positivas. Os germes mais comumente encontrados foram *H. influenzae* (50%), *Moraxella catarrhalis* (23%), *S. pneumoniae* (18%), *S. aureus* (9%). Um paciente apresentou, em duas culturas,



Figura 1. Alterações tomográficas em pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa
 1) Bronquiectasias;
 2) Diminuição da perfusão;
 3) Espessamento brônquico.

Pseudomonas sp, um apresentou *Aspergillus fumigatus* e outro *Candida sp*. Os valores das imunoglobulinas M, A e G estavam elevados em 22 pacientes. Desses, 9 (41%) apresentaram níveis elevados de IgM, 7 (32%) de IgG e 4 (18%) de IgA, acima do segundo desvio padrão corrigido para a idade. Nenhum paciente tinha níveis de imunoglobulinas abaixo do segundo desvio padrão.

O tratamento foi individualizado, uma vez que não existe um tratamento específico padrão. Todos foram orientados quanto à fisioterapia respiratória, nutrição, vacina antigripal e antipneumocócica. Oxigênio suplementar foi instituído quando necessário. Os medicamentos mais utilizados foram corticóide inalatório, antibióticos sistêmicos, prednisona oral, β -2 inalatório, aminofilina oral, cisaprida e eritromicina oral por períodos prolongados.

DISCUSSÃO

A BO na infância geralmente é pós-infecciosa e, embora qualquer agente infeccioso possa ser a causa, os virais são os mais freqüentes, especialmente o adenovírus.¹ A freqüência foi maior no sexo masculino, o que corrobora achados descritos na literatura que relatam proporções de até 5:15. Apesar da biópsia pulmonar ser considerada o padrão ouro para diagnóstico de BO⁷, apenas um paciente foi submetido à biópsia e nos três

fragmentos obtidos o resultado foi inconclusivo. Isso confirma a tendência atual de não ser necessária a biópsia para o diagnóstico. Dessa forma, ao se indicar o procedimento, devem ser considerados aspectos como: a doença ocorre em segmentos do pulmão e o resultado pode ser falso negativo; há dificuldade em se obter o consentimento dos pais se considerarmos que não existe tratamento específico; e que o resultado pode ser inespecífico⁽³⁾. Por causa disso, o diagnóstico atualmente baseia-se em achados clínicos, testes de função pulmonar, cintilografia e TAC de tórax^(3,6,8). A cintilografia de perfusão é uma forma de demonstrar a redistribuição da circulação pulmonar após o processo agudo e evidencia um padrão semelhante à da TAC^(3,8). Ela não foi realizada por dificuldades técnicas e por não acrescentar achados à TAC de tórax. A necropsias não foram realizadas nos casos de óbito, por não terem sido autorizadas. O diagnóstico de BO em seis pacientes que não realizaram TAC foi feito de acordo com os critérios clínicos, associados às alterações no radiografia de tórax, conforme descrito por Hardy (sintomas desproporcionais aos achados radiológicos; pulmão hiperlucente e sinais localizados de hiper-aeração)⁽³⁾.

O curso clínico da BO é muito variável e a intensidade distribui-se desde a forma assintomática até formas graves e fatais.^(5,9) Neste estudo, todos os pacientes foram internados no quadro agudo da doença, sendo 14 (29%) deles em UTI, e nenhum paciente apresentou-se assintomático na evolução. Esses resultados são semelhantes aos encontrados por Zhang *et al.*⁽⁹⁾ que avaliaram 31 pacientes com BO pós-infecciosa: 24 (77,4%) foram internados no quadro agudo, dos quais 8 (33%) em UTI. Os pacientes que evoluíram sem sintomas foram aqueles que não necessitaram de internamento na fase inicial, sugerindo que a gravidade da doença está diretamente relacionada com a gravidade do quadro agudo e possivelmente também com seu agente infeccioso. Os óbitos ocorreram nos primeiros dois anos de idade, e a persistência dos sinais e sintomas foi mais freqüente no primeiro ano após o quadro agudo. Na maioria dos pacientes os sinais e sintomas diminuíram

de intensidade, assim como o número de interações. Os achados radiográficos e tomográficos (Tabela 3 e Figura 1) mais comuns foram semelhantes aos de outros estudos^(4,10).

A presença de RGE em 25 pacientes foi considerada como secundária, uma vez que os pacientes eram assintomáticos até o evento agudo de bronquiolite viral. A presença de aspiração do conteúdo gástrico em pacientes com sintomas respiratórios persistentes de sibilos, estertores e intolerância ao exercício, com sintomas desproporcionais aos achados na radiografia de tórax, deve ser considerada como sugestiva de BO3.

O estudo microbiológico obtido como exame de rotina foi positivo em 91% das culturas realizadas, sendo o *H. influenzae* o agente mais isolado, seguido pela *M. catarrhalis* e pelo *S. pneumoniae*, o que provavelmente contribui para a persistência dos sintomas. A presença de colonização e infecção das vias aéreas que ocorreu nos pacientes avaliados é secundária à alteração dos mecanismos de defesa⁽¹¹⁾, por alteração do clearance mucociliar⁽¹²⁾. A bactéria encontrada com maior frequência (50%) foi o *H. influenzae*, uma bactéria que faz parte da flora comensal de nasofaringe⁽¹³⁾, está presente em macrófagos em adenóides de crianças, o que pode facilitar a sua colonização⁽¹⁴⁾.

O aumento das imunoglobulinas séricas, associado à presença de cultura de escarro positiva, sugere um processo infeccioso e inflamatório crônico e persistente. A presença de infecção adenoviral latente é confirmada pela presença da proteína 5 E1A do adenovírus no núcleo de células epiteliais nos pulmões de animais infectados.⁽¹⁵⁾ As exacerbações poderiam ocorrer por agentes virais externos e também pela ativação do vírus latente nas células epiteliais.

O tratamento realizado é inespecífico e tem sido direcionado às infecções bacterianas, ao processo inflamatório e ao refluxo gastroesofágico secundário associado. Pacientes com bronquite crônica melhoram clinicamente com

o uso de antibióticos macrolídeos, porém, não foi esclarecido se isso ocorre pelo efeito antiinflamatório ou antibacteriano⁽¹⁶⁾. Apesar do uso regular de macrolídeos por períodos prolongados de até 90 dias (pelo efeito antiinflamatório)⁽¹⁷⁾ e sua substituição por outros antibióticos nas exacerbações pulmonares, associados a fisioterapia respiratória, nenhum dos nossos pacientes tornou-se assintomático. Isso ocorreu muito provavelmente por um ou mais mecanismos de colonização bacteriana, especialmente pelo *H. influenzae*, pela resistência bacteriana aos antibióticos, pela demora na restauração do clearance mucociliar e pela latência do adenovírus, fatores que podem estar relacionados à exacerbação da doença⁽¹⁵⁾. A resposta ao tratamento com corticóides inalatórios, orais e pulsoterapia endovenosa nos pacientes com BO, com a finalidade de controlar a inflamação, têm resposta variável^(1,5). A falta de resposta ao corticóide em alguns pacientes pode estar relacionada, em parte, com a proteína 5E1A do adenovírus, que apresenta uma ação inibidora do hormônio esteróide pela interação com coativadores de transcrição⁽¹⁸⁾. Alguns pacientes podem beneficiar-se com β -2 agonistas, já que a espirometria demonstrou casos com prova broncodilatadora positiva.

A BO é uma doença freqüente e uma vez que é grave, e com lesões persistentes, sua abordagem deve ser direcionada à prevenção do quadro agudo da doença e das infecções secundárias, principalmente em relação ao adenovírus e ao *H. influenzae*, respectivamente.

Referências:

1. Zhang L, Silva FA. Bronquiolite obliterante em crianças. J Pediatr (Rio) 2000;76:185-92.
2. Cuasay LRL. Pulmonary sequelae of acute respiratory viral infection. Pediatr Ann 1978;7:21-7.
3. Hardy KA. Childhood bronchiolitis obliterans. In: Epler GR. Diseases of the bronchioles. New-York: Raven Press; 1994. p.415-26.
4. Zhang L, Irion K, Porto NS, Silva FA. High-resolution computed tomography in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. J Thorac Imaging 1999;14:85-9.
5. Hardy KA, Schidlou DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. Chest 1988;93:460-6.

6. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:298-02.
7. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:466-74.
8. Fischer GB. Bronquiolite obliterante - seqüelas de bronquiolite. In: Rozov T. Doenças pulmonares em pediatria. Diagnóstico e tratamento. São Paulo: Atheneu; 1999. p.199-04. ???
9. Chan PW, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology* 2000;5:369-75.
10. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, Porto NS, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:341-50.
11. Cabello H, Torres A, Celis R, Ebary ME, Bellacasa JP, Xaubert A, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997;10:1137-44.
12. Wanner A, Salathe M, O'Riordan TG. Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1868-02.
13. Moller LVM, Timens W, Bij W, Kooi K, Wever B, Dankert J, et al. *Haemophilus influenzae* in lung explants of patients with end-stage pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:950-6.
14. Forsgren J, Samuelson A, Ahlin A, Jonasson J, Dagoo BR, Lindberg A. *Haemophilus influenzae* resides and multiplies intracellularly in human adenoid tissue as demonstrated by in situ hybridization and bacterial viability assay. *Infect Immunol* 1994;62:673-9.
15. Yamada K, Elliot M, Hayashi S, Hogg JC. Latent adenoviral infection modifies steroid response in allergic lung inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:844-51.
16. Wilson R: Evidence of bacterial infection in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect* 2000;15:208-15.
17. Neto HJC, Rosario NA. Propriedades antiinflamatórias dos antibióticos macrolídeos nas doenças respiratórias. *Rev Bras Alergia Imunopatol* 2000;23:158-62.
18. Xu Y, Klein-Hitpass L, Bagcji MK. E1A-mediated repression of progesterone receptor-dependent transactivation involves inhibition of the assembly of a multisubunit coactivation complex. *Mol Cell Biol* 2000;20:2138-46.