



Impacto do tratamento de longo prazo com corticosteroides e broncodilatadores inalatórios na função pulmonar em um paciente com bronquiolite obliterante pós-infecciosa

Cecilia Calabrese¹, Nadia Corcione¹, Gaetano Rea², Francesco Stefanelli³, Ilernando Meoli³, Alessandro Vatrella⁴

1. Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, Seconda Università degli Studi di Napoli, Italia.
2. Dipartimento di Radiologia, A. O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia.
3. Divisione di Pneumologia, A. O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia.
4. Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Sezione di Malattie Respiratorie, Università degli Studi di Salerno, Italia.

Submetido: 11 fevereiro 2016.

Aprovado: 9 maio 2016.

Trabalho realizado em A. O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia.

RESUMO

A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) é uma doença das pequenas vias aéreas caracterizada por limitação fixa do fluxo aéreo. Portanto, os broncodilatadores e os corticosteroides inalatórios não são recomendados como opções de terapia de manutenção. Atualmente, o manejo da BOPI consiste apenas de um acompanhamento rigoroso dos pacientes afetados, visando à prevenção e ao tratamento precoce de infecções pulmonares. A incidência de BOPI tem aumentado na população pediátrica nos últimos anos. Os pacientes com BOPI caracterizam-se por um declínio progressivo da função pulmonar, associado a uma diminuição da capacidade funcional global. Relatamos aqui o caso de um homem relativamente jovem diagnosticado com BOPI, acompanhado por três anos. Após terapia de curto e de longo prazo com uma combinação de corticosteroide/ β_2 -agonista de longa duração inalatórios, associada a um agente antimuscarínico de longa duração inalatório, o paciente apresentou uma melhora relevante da obstrução das vias aéreas, a qual fora irreversível durante o teste de broncodilação. A função pulmonar do paciente piorou quando ele interrompeu a terapia inalatória tripla. Além disso, um programa de reabilitação pulmonar de três semanas significativamente melhorou seu desempenho físico.

Descritores: Bronquiolite obliterante/terapia; Infecção/complicações; Antagonistas de receptores adrenérgicos beta 2/uso terapêutico; Administração por inalação; Anti-inflamatórios/uso terapêutico; Antagonistas muscarínicos/uso terapêutico; Pneumopatias/reabilitação.

INTRODUÇÃO

A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) é atualmente reconhecida como uma desordem adquirida, geralmente em consequência de bronquiolite grave na infância.^(1,2) A incidência de BOPI na população pediátrica tem aumentado nos últimos anos, e alguns casos também são diagnosticados incidentalmente na vida adulta.⁽³⁻⁸⁾ A BOPI caracteriza-se por obstrução das pequenas vias aéreas, em geral não responsiva ou pouco responsiva a broncodilatadores.⁽⁹⁾ Relatamos o caso de um homem relativamente jovem diagnosticado com BOPI, cuja obstrução das vias aéreas melhorou após tratamento de longo prazo com corticosteroides e broncodilatadores inalatórios. Além disso, um programa de reabilitação pulmonar de curto prazo resultou em melhor desempenho físico.

RELATO DE CASO

Homem de 36 anos, aparentemente em boas condições de saúde, foi encaminhado a nosso ambulatório para teste de função pulmonar antes da realização de procedimento cirúrgico (polipectomia das cordas vocais). A curva de fluxo-volume mostrou moderada limitação ao fluxo aéreo

a qual não se reverteu após a inalação de 400 μ g de salbutamol. Especificamente, o VEF_1 era de 2,36 l (58% do valor previsto); a CVF era de 3,15 l (65% do valor previsto); a relação VEF_1/CVF era de 69,6%; e o VEF_1 pós-broncodilatador foi de 2,4 l (aumento de 2%). A história do paciente foi então coletada minuciosamente. Negava sintomas respiratórios e doença pulmonar prévia, com exceção de rinite alérgica intermitente e um episódio de bronquiolite (com necessidade de internação) nos primeiros meses de vida. Categorizava-se como não fumante e negava exposição ocupacional a substâncias tóxicas. Ao exame físico, apresentava estertores crepitantes bibasais. Portanto, foi realizada pletismografia de corpo inteiro. A pletismografia mostrou hiperinsuflação pulmonar estática caracterizada por aumento do VR (3,05 l; 161% do valor previsto), embora a CPT fosse normal (6,89 l; 99% do valor previsto). A DLCO estava dentro dos valores normais. A gasometria arterial demonstrou ligeira hipoxemia e equilíbrio ácido-básico normal (PaO_2 : 72,2 mmHg; $PaCO_2$: 40,6 mmHg; pH: 7,41; e HCO_3^- : 25,6 mmol/l). O paciente foi submetido a TCAR, sendo as imagens realizadas em final de inspiração, assim como durante a manobra respiratória denominada "pausa expiratória" (Figuras 1A e 1B). A TCAR mostrou densidade heterogênea do tecido pulmonar, caracterizada

Endereço para correspondência:

Cecilia Calabrese. Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, Seconda Università degli Studi di Napoli, Via Posillipo 276, 80123, Napoli, Italia.
Tel.: 39 3473 675572. Fax: 39 0817 062365. E-mail: cecilia.calabrese@unina2.it
Apoio financeiro: Nenhum.

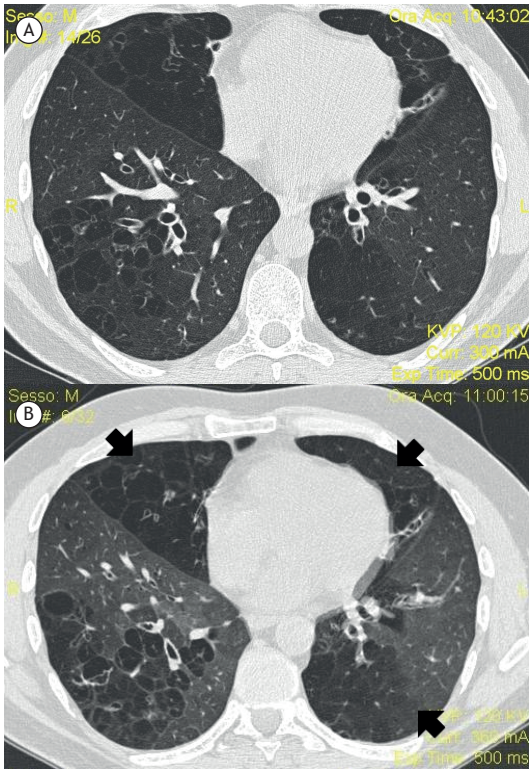


Figura 1. (A) TCAR de tórax, obtida na fase inspiratória, mostrando heterogeneidade bilateral acentuada na densidade do tecido pulmonar, caracterizada por extensas áreas de atenuação reduzida, localizadas em lobo médio, língula e lobos inferiores; também são evidentes algumas áreas de bronquiectasias. O padrão de distribuição segmentada e a ausência de destruição do tecido pulmonar são sugestivos de doença das pequenas vias aéreas, com áreas multifocais de aprisionamento aéreo. Nas áreas de menor densidade, pode-se observar a diminuição significativa do número e tamanho dos vasos pulmonares. (B) TCAR de tórax, obtida na fase expiratória, mostrando uma redução moderada dos volumes pulmonares, com áreas de aprisionamento aéreo causado por vasoconstricção hipóxica subsequente a alterações decorrentes da bronquiolite obliterante pós-infecciosa (setas pretas).

por áreas de atenuação reduzida sem destruição tecidual, localizadas em lobo médio, língula e lobos inferiores, que apresentavam padrão de “distribuição segmentada” sugestivo de doença das pequenas vias aéreas, associada a aprisionamento aéreo. Nas áreas de menor densidade, também era evidente uma redução significativa tanto do número quanto do tamanho dos vasos pulmonares. A cintilografia de perfusão pulmonar mostrou defeitos segmentares e subsegmentares em ambos os campos pulmonares, principalmente nos lobos inferiores. A análise do LBA demonstrou uma proporção aumentada de neutrófilos (36%), sendo que as proporções de linfócitos e de macrófagos foram de 10% e de 54%, respectivamente.

A história de bronquiolite nos primeiros meses de vida, associada às supracitadas características clínicas, funcionais e tomográficas, sugeriu o diagnóstico de BOPI. Embora a BOPI seja considerada uma doença das

pequenas vias aéreas caracterizada por obstrução fixa das vias aéreas, foi prescrito tratamento empírico com uma combinação de corticosteroide inalatório (CI) e β_2 -agonista de longa duração (LABA, na sigla em inglês) inalatório, associada a um agente antimuscarínico de longa duração (LAMA, na sigla em inglês) inalatório. A combinação CI/LABA consistiu em dipropionato de beclometasona e formoterol (nas doses de 100 μ g e 6 μ g, respectivamente), administrada via inalador pressurizado (dois jatos duas vezes ao dia). O LAMA foi o tiotropíio (na dose de 18 μ g), administrado via inalador de pó (uma inalação ao dia). Após dois meses de tratamento, observamos melhora da função pulmonar, consistindo em aumentos de 360 ml e 550 ml no VEF₁ e na CVF, respectivamente. Portanto, a terapia inalatória foi mantida. Durante um período de acompanhamento de 3 anos, detectamos piora da função pulmonar quando o paciente interrompeu espontaneamente o tratamento inalatório; especificamente, o VEF₁ atingiu o menor valor de 1,84 l (47% do valor previsto) quando a terapia com CI/LABA+LAMA foi interrompida e aumentou gradativamente até 2,52 l (63% do valor previsto) quando a terapia foi reiniciada (Figura 2). No decorrer do período de estudo, a CPT permaneceu substancialmente inalterada e o VR diminuiu, enquanto o VEF₁ e a CVF melhoraram.

Ao final do período de acompanhamento de 3 anos, o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) mostrou redução do desempenho físico — carga máxima de trabalho de 85 W (39% do valor previsto) e consumo de oxigênio de pico de 21,1 ml/kg/min (55% do valor previsto) — e, portanto, o paciente foi submetido a um programa de reabilitação pulmonar de 3 semanas. O plano de reabilitação consistiu em treinamento de alta intensidade para membros inferiores e superiores em cicloergômetro, esteira e ergômetro de braço com carga de trabalho de 75-80% da carga máxima de trabalho calculada no TECP; o tempo de *endurance* nos exercícios foi progressivamente aumentado até o máximo de 30 min. Após o paciente ter completado o programa de reabilitação, houve uma relevante melhora do seu desempenho físico — consumo de oxigênio de pico de 27,3 ml/kg/min (71,0 do valor previsto; aumento de 29,3%) e carga máxima de trabalho de 118 W (54,0 do valor previsto; aumento de 38,2%).

DISCUSSÃO

Relatamos aqui o caso de um paciente com BOPI que foi acompanhado por três anos. Constatamos que terapia de curto e de longo prazo com CI/LABA+LAMA, associada a um programa de reabilitação pulmonar, produziu uma resposta benéfica.

Atualmente, o manejo da BOPI consiste no acompanhamento rigoroso visando à prevenção e ao tratamento precoce de infecções pulmonares. As vacinações anti-influenza e antipneumocócica são fortemente recomendadas para pacientes com BOPI. Os antibióticos, preferencialmente os macrolídeos, associados a corticosteroides sistêmicos e broncodilatadores inalatórios,

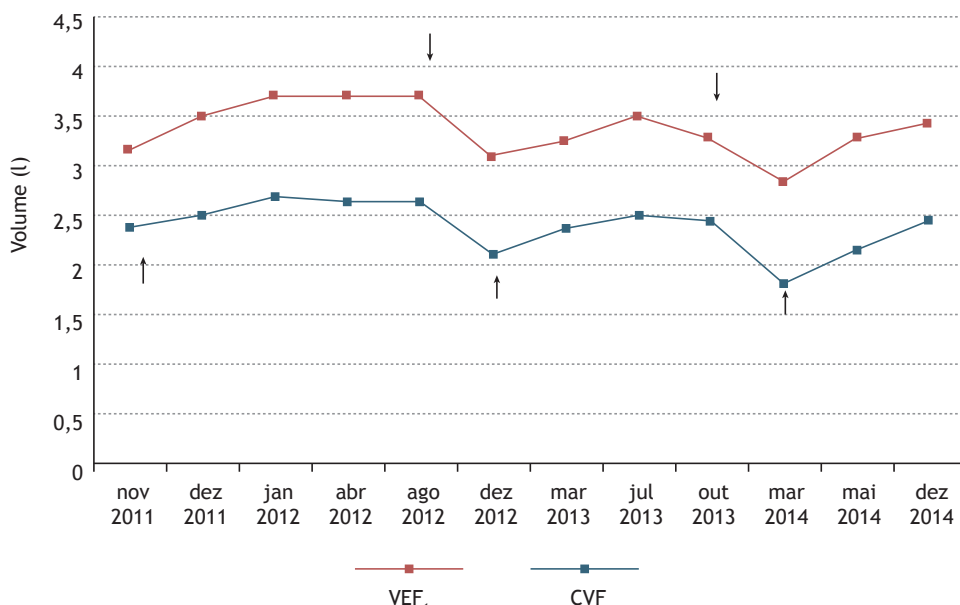


Figura 2. Gráfico mostrando as tendências para o VEF₁ e a CVF em relação à introdução (↑) e suspensão (↓) de terapia com uma combinação de corticosteroide/ β_2 -agonista de longa duração inalatórios, associada a um agente antimuscarínico de longa duração inalatório, em um paciente com bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

são administrados durante as exacerbações agudas da doença.⁽⁹⁾ Em pacientes com limitação reversível ao fluxo aéreo, os β_2 -agonistas são prescritos como terapia de manutenção.⁽¹⁰⁾ De fato, a maioria dos estudos mostra que pacientes com BOPI não apresentam nenhuma resposta aos broncodilatadores. Em um estudo com 19 pacientes com BOPI e obstrução grave das vias aéreas, realizado na Austrália, foi constatado que o salbutamol não produziu nenhuma melhora.⁽¹¹⁾ De forma semelhante, em um estudo com 13 lactentes com BOPI, avaliados por pleismografia, não houve nenhuma resposta ao salbutamol ou ao brometo de ipratrópio.⁽¹²⁾ Porém, em um estudo envolvendo 17 adultos que sofriam de bronquiolite obliterante após transplante de medula óssea e foram tratados com salbutamol inalatório mais tiotrópio, o resultado do tratamento foi que metade dos pacientes incluídos preencheu os critérios-padrão de reversibilidade do VEF₁ ou da CVF, enquanto alguns pacientes exibiram um aumento do fluxo expiratório forçado parcial ou uma diminuição do VR.⁽¹³⁾ Além disso, um estudo recente com crianças com BOPI mostrou que, nas primeiras 24 h de tratamento, o tiotrópio diminuiu de forma aguda a obstrução das vias aéreas e o aprisionamento aéreo.⁽¹⁴⁾ A utilidade do tratamento com a combinação de broncodilatadores e corticosteroides inalatórios também é apoiada pelos resultados de um estudo recente que mostra que a maioria das crianças com BOPI apresenta hiper-responsividade brônquica à metacolina, embora os mecanismos subjacentes à hiper-responsividade brônquica em tais pacientes ainda não estejam claros.⁽¹⁵⁾

Até o momento, estudos com pacientes com BOPI avaliaram apenas os efeitos agudos dos broncodilatadores inalatórios nos parâmetros de função pulmonar, e nenhum desses estudos avaliou o impacto de

longo prazo que o tratamento com broncodilatadores inalatórios tem em desfechos clínicos e funcionais como sintomas, tolerância ao exercício e qualidade de vida. Além disso, em razão da baixa prevalência da doença, não existem ensaios clínicos randomizados bem delineados. Porém, acreditamos que é importante investigar o tratamento medicamentoso da BOPI, pois a incidência da doença está aumentando, os pacientes são geralmente jovens e o comprometimento da função pulmonar pode ser grave. De fato, há um relato de que a maioria das crianças e adolescentes com BOPI apresenta redução da capacidade funcional no TECP e no teste da caminhada de seis minutos.⁽¹⁶⁾ No entanto, até onde sabemos, os potenciais efeitos dos planos de reabilitação na função pulmonar nunca foram avaliados em indivíduos com BOPI.

No caso aqui apresentado, a terapia com CI/LABA+LAMA teve um efeito benéfico na função pulmonar no decorrer de um período de acompanhamento de 3 anos. Embora nosso paciente negasse sintomas respiratórios, prescrevemos a terapia inalatória porque um declínio progressivo no VEF₁ já foi demonstrado em pacientes com BOPI.⁽¹⁷⁾ Sugerimos o CI porque a análise da celularidade broncoalveolar em pacientes com BOPI indica que tais pacientes apresentam um processo inflamatório contínuo ao longo do tempo.⁽¹⁷⁾ A combinação de um LABA e um CI tem efeitos sinérgicos, potencializando suas ações anti-inflamatórias e broncodilatadoras. A adição de um LAMA a um LABA pode melhorar ainda mais a broncodilatação através de interações medicamentosas positivas via distintos mecanismos de ação atuando em diferentes níveis nas vias aéreas.⁽¹⁸⁾ Em nosso paciente, observamos que, após o tratamento, a melhora da CVF foi maior do que a melhora do VEF₁, o que provavelmente ocorreu

porque pacientes com aumento da resistência das vias aéreas periféricas e hiperinsuflação pulmonar, tais como aqueles com BOPI, têm maior probabilidade de serem respondedores de volume do que respondedores de fluxo após a administração do broncodilatador.⁽¹⁹⁾ Decidimos não utilizar uma abordagem descendente (*step-down*), pois nosso paciente apresentava função pulmonar persistentemente reduzida e não exibiu quaisquer reações adversas ao tratamento. Embora ele sofresse de rinite alérgica, excluímos

asma brônquica subjacente porque o mesmo não se queixava de nenhum sintoma sugestivo de asma e não preenchia os critérios-padrão de reversibilidade do VEF₁. Como alguns pacientes com BOPI apresentam hiper-responsividade à metacolina,⁽¹⁵⁾ não realizamos teste de broncoprovocação.

São necessários mais estudos sobre tratamento medicamentoso em pacientes com BOPI. Tais estudos devem avaliar a eficácia em longo prazo da terapia com CI/LABA+LAMA.

REFERÊNCIAS

- Swyer PR, James GC. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax* 1953;8(2):133-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.8.2.133>
- Moore AD, Godwin JD, Dietrich PA, Verschakelen JA, Henderson WR Jr. Swyer-James syndrome: CT findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158(6):1211-5. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.158.6.1590109>
- Boyacı N, Karakaş Ö, Yalçın F, Yıldız S, Çeçe H. A case of Swyer-James-MacLeod syndrome diagnosed in adulthood. *Tuberk Toraks*. 2013;61(4):355-6. <http://dx.doi.org/10.5578/tt.6131>
- Capela C, Gouveia P, Sousa M, Regadas MJ. Adult diagnosis of Swyer-James-MacLeod syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:2. <http://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-5-2>
- Desai NR, Palomino J, Hayek H, Shames J, Simeone F. A 63-year-old man with recurrent pulmonary infections: a case of Swyer-James Macleod syndrome. *J La State Med Soc*. 2010;162(6):346-9.
- Garg R, Aga P, Saheer S, Jabeed P, Singh A, Hassan G, et al. Swyer-James-MacLeod syndrome with ipsilateral herniation of hyperinflated hyperlucent lung. *BMJ Case Rep*. 2011;2011. pii: bcr0520114191. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.05.2011.4191>
- Metin B, Özkan E, Sariçam M, Ariba OK. Swyer-James-MacLeod syndrome with renal ectopy misdiagnosed as pneumothorax and chest tube drained: Case study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(5):e44-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.01.035>
- Sen HS, Taylan M, Abakay O, Sezgi C, Cetincakmak MG. Adult diagnosis of Swyer-James-MacLeod syndrome: retrospective analysis of four cases. *Respir Care*. 2014;59(4):e51-4. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.02552>
- Lino CA, Batista AK, Soares MA, de Freitas AE, Gomes LC, M Filho JH, et al. Bronchiolitis obliterans: clinical and radiological profile of children followed-up in a reference outpatient clinic. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(1):10-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822013000100003>
- Champs NS, Lasmar LM, Camargos PA, Marguet C, Fischer GB, Mocelin HT. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(3):187-98. <http://dx.doi.org/10.2223/jped.2083>
- Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*. 1998;28(1):23-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s002470050286>
- Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr*. 1999;134(6):730-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70289-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70289-1)
- Barisione G, Bacigalupo A, Crimi E, Brusasco V. Acute bronchodilator responsiveness in bronchiolitis obliterans syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*. 2011;139(3):633-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-1442>
- Teixeira MF, Rodrigues JC, Leone C, Adde FV. Acute bronchodilator responsiveness to tiotropium in postinfectious bronchiolitis obliterans in children. *Chest*. 2013;144(3):974-80. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2280>
- Yoo Y, Yu J, Kim DK, Choi SH, Kim CK, Koh YY. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J*. 2006;27(1):36-41. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00019605>
- Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, et al. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):337-43. <http://dx.doi.org/10.2223/jped.1807>
- Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Loroni L, Bertelli L, Colonna S, et al. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(4):381-90. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20784>
- Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Calabrese C, Terracciano R, et al. Pharmacologic rationale underlying the therapeutic effects of tiotropium/olodaterol in COPD. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1563-72. <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S84151>
- Pisi R, Aiello M, Zanini A, Tzani P, Paleari D, Marangio E, et al. Small airway dysfunction and flow and volume bronchodilator responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1191-7. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.pa3357>