

## Densitovolumetria pulmonar por TC em crianças com bronquiolite obliterante: correlação com escores clínicos e testes de função pulmonar\*

CT densitovolumetry in children with obliterative bronchiolitis: correlation with clinical scores and pulmonary function test results

Helena Mocelin, Gilberto Bueno, Klaus Irion, Edson Marchiori, Edgar Sarria, Guilherme Watte, Bruno Hochhegger

### Resumo

**Objetivo:** Determinar as correlações entre o volume de aprisionamento aéreo em relação ao volume pulmonar total (AA%) e parâmetros clínicos e funcionais em crianças com bronquiolite obliterante (BO). **Métodos:** Técnicas de pós-processamento de imagem foram usadas em imagens de TC de 19 crianças com BO para quantificar AA% por meio de um limiar fixo de -950 UH (AA%950) e de limiares selecionados por meio de máscaras de densidade (AA%MD). Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a gravidade de AA%. Foram examinadas as correlações entre AA% e a saturação de oxigênio (SO<sub>2</sub>) em repouso, a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6), a SO<sub>2</sub> mínima durante o teste de caminhada de seis minutos (SO<sub>2</sub>\_TC6), a CVF, o VEF<sub>1</sub>, a relação VEF<sub>1</sub>/CVF e parâmetros clínicos. **Resultados:** A DTC6 foi maior nos pacientes com maiores volumes pulmonares normais (r = 0,53). Na amostra como um todo, encontramos (antes e depois da exclusão de valores extremos, respectivamente), correlações estatisticamente significativas entre AA%950 e o escore clínico (r = 0,72; 0,80), a CVF (r = 0,24; 0,59), o VEF<sub>1</sub> (r = -0,58; -0,67) e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF (r = -0,53; r = -0,62), bem como entre AA%MD e o escore clínico (r = 0,58; r = 0,63), a SO<sub>2</sub> em repouso (r = -0,40; r = -0,61), a SO<sub>2</sub>\_TC6 (r = -0,24; r = -0,55), a CVF (r = -0,44; r = -0,80), o VEF<sub>1</sub> (r = -0,65; r = -0,71) e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF (r = -0,41; r = -0,52). **Conclusões:** Os resultados deste estudo mostram que AA% correlaciona-se significativamente com escores clínicos e testes de função pulmonar em crianças com BO.

**Descritores:** Tomografia computadorizada multidetectors; Testes de função respiratória; Bronquiolite obliterante.

### Abstract

**Objective:** To determine whether air trapping (expressed as the percentage of air trapping relative to total lung volume [AT%]) correlates with clinical and functional parameters in children with obliterative bronchiolitis (OB). **Methods:** CT scans of 19 children with OB were post-processed for AT% quantification with the use of a fixed threshold of -950 HU (AT%950) and of thresholds selected with the aid of density masks (AT%DM). Patients were divided into three groups by AT% severity. We examined AT% correlations with oxygen saturation (SO<sub>2</sub>) at rest, six-minute walk distance (6MWD), minimum SO<sub>2</sub> during the six-minute walk test (6MWT\_SO<sub>2</sub>), FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, and clinical parameters. **Results:** The 6MWD was longer in the patients with larger normal lung volumes (r = 0.53). We found that AT%950 showed significant correlations (before and after the exclusion of outliers, respectively) with the clinical score (r = 0.72; 0.80), FVC (r = 0.24; 0.59), FEV<sub>1</sub> (r = -0.58; -0.67), and FEV<sub>1</sub>/FVC (r = -0.53; r = -0.62), as did AT%DM with the clinical score (r = 0.58; r = 0.63), SO<sub>2</sub> at rest (r = -0.40; r = -0.61), 6MWT\_SO<sub>2</sub> (r = -0.24; r = -0.55), FVC (r = -0.44; r = -0.80), FEV<sub>1</sub> (r = -0.65; r = -0.71), and FEV<sub>1</sub>/FVC (r = -0.41; r = -0.52). **Conclusions:** Our results show that AT% correlates significantly with clinical scores and pulmonary function test results in children with OB.

**Keywords:** Multidetector computed tomography; Respiratory function tests; Bronchiolitis obliterans.

\*Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e no Laboratório de Pós-Processamento de Imagens Médicas da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Bruno Hochhegger. Rua 24 de Outubro 925/903, CEP 90510-002, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel. 55 51 3314-3665. E-mail: brunohochhegger@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 25/1/2013. Aprovado, após revisão, em 21/9/2013.

## Introdução

A bronquiolite obliterante (BO) pós-infecciosa é uma forma incomum e grave de doença pulmonar obstrutiva crônica que ocorre em crianças após uma agressão ao trato respiratório inferior.<sup>(1)</sup> No tocante ao diagnóstico, não há sinais ou sintomas específicos de BO pós-infecciosa. Achados clínicos e de imagem são usados em conjunto com resultados de testes laboratoriais para identificar a causa e descartar outras formas de doença pulmonar crônica. Os critérios diagnósticos para BO pós-infecciosa são os seguintes: bronquiolite aguda grave/pneumonia viral durante os 3 primeiros anos de vida em crianças previamente saudáveis; evidência de obstrução persistente das vias aéreas após o evento agudo, identificada por meio de exame físico, teste de função pulmonar ou ambos; achados de doença pulmonar obstrutiva na radiografia de tórax; padrão em mosaico e aprisionamento aéreo (AA) na TC de tórax e exclusão de outras doenças pulmonares crônicas que progridem para sintomas respiratórios permanentes.<sup>(2,3)</sup>

Histologicamente, a BO é caracterizada pela presença de tampões de tecido de granulação no lúmen das pequenas vias aéreas, destruição completa das pequenas vias aéreas ou ambas.<sup>(4)</sup> Mauad et al.<sup>(5)</sup> mostraram que a BO é histologicamente caracterizada por um padrão construtivo com diversos graus de inflamação e obliteração das vias aéreas, desde inflamação bronquiolar mínima até obliteração completa dos bronquíolos e brônquios por tecido fibrótico. Sinais indiretos de obstrução, tais como acúmulo de macrófagos, bronquiectasia, acúmulo de muco e hiperinsuflação, estão sempre presentes.

Embora várias revisões tenham examinado as sequelas em longo prazo da pneumonia por adenovírus,<sup>(5,6)</sup> poucos estudos examinaram os achados tomográficos em crianças com BO.<sup>(6,7)</sup> Alguns desses estudos relataram que achados tomográficos anormais nessas crianças podem prever a presença de função pulmonar anormal anos mais tarde.<sup>(7)</sup>

Relatou-se que a TCAR é uma importante ferramenta diagnóstica para avaliar o dano pulmonar em pacientes com BO.<sup>(2)</sup> O volume de um órgão (ou o volume de partes anormais de um órgão) pode ser determinado por meio de imagens de TC helicoidal e valores do coeficiente de atenuação ou densidades na escala de Hounsfield, em unidades Hounsfield (UH). Esse

método é conhecido como densitometria e análise volumétrica pulmonar por TC ou densitovolumetria pulmonar por TC<sup>(8,9)</sup> e pode ser usado para medir o volume de áreas pulmonares com baixa atenuação (ou seja, AA) e o volume pulmonar total (VPT) em crianças com BO. Além disso, pode ser usado para medir a porcentagem de AA em relação ao VPT (AA%) por meio de limiares para diferenciar áreas pulmonares normais de áreas de BO. Demonstrou-se que AA% contribui sobremaneira para a obstrução ao fluxo aéreo persistente e crônica na asma.<sup>(10)</sup>

A função pulmonar permanece anormal durante longos períodos após um episódio de BO.<sup>(11,12)</sup> O curso clínico após o aparecimento de BO é variável e depende do volume do tecido pulmonar afetado.<sup>(1)</sup> Medidas do estado clínico e da capacidade de realizar atividades físicas intensas – medidas como o número de internações hospitalares ou de dias de aula perdidos, a distância percorrida em testes de caminhada, o estado nutricional e a saturação de oxigênio (SO<sub>2</sub>) em repouso ou durante o exercício – facilitam a seleção de intervenções clínicas apropriadas.<sup>(2,3)</sup> Como o prognóstico dos pacientes com BO depende não só de seu comportamento, mas também do comprometimento funcional e da extensão do dano anatômico, os clínicos devem reunir informações sobre o tipo de anormalidade anatômica e sua extensão. Bronquiectasia, atelectasia, colapso lobar e áreas de baixa densidade são conhecidas consequências da BO pós-infecciosa, e a TCAR é o melhor método para examinar tais lesões,<sup>(4,6,7)</sup> as quais podem influenciar o estado clínico dos pacientes e seu desempenho nos testes de função pulmonar.<sup>(4,6,7)</sup> Estudos anteriores demonstraram que áreas de baixa atenuação correlacionam-se bem com os resultados de testes de função pulmonar em pacientes com AA de causas variadas.<sup>(13-15)</sup> No entanto, até onde sabemos, nenhum estudo mostrou uma correlação entre achados de densitovolumetria pulmonar por TC e função pulmonar em crianças com BO.<sup>(4,6,7)</sup>

Nosso objetivo foi descrever a correlação entre o volume de áreas de AA e os resultados de testes de função pulmonar em crianças com BO. Além disso, comparamos os valores de AA% aos valores de SO<sub>2</sub>, aos resultados dos testes de função pulmonar, e aos escores clínicos observados nessas crianças, na tentativa de obter critérios objetivos de medição de BO.

## Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo incluindo todas as crianças que foram atendidas em nossa clínica de BO pós-infecçiosa durante mais de 5 anos e que apresentavam BO clinicamente estável e início dos sintomas antes da idade de 2 anos. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e todos os pais ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

O diagnóstico de BO baseou-se na identificação de sintomas respiratórios obstrutivos crônicos após um episódio de infecção do trato respiratório inferior antes da idade de 2 anos em crianças anteriormente saudáveis.<sup>(2,3)</sup> Todos os diagnósticos clínicos foram confirmados por achados característicos em TCAR contemporânea. Diagnósticos diferenciais foram excluídos.

Os critérios de inclusão foram os seguintes<sup>(3)</sup>: bronquiolite aguda/pneumonia viral antes dos 2 anos de idade em crianças previamente saudáveis; evidência de obstrução persistente das vias aéreas após o evento agudo, identificada por meio de exame físico, teste de função pulmonar ou ambos e sem resposta a pelo menos 2 semanas de tratamento com corticosteroides sistêmicos e broncodilatadores; achados radiológicos de doença pulmonar obstrutiva, incluindo hiperinsuflação, atelectasia, espessamento das paredes brônquicas e bronquiectasia, além de padrão de perfusão em mosaico e AA na TC; ausência de outras doenças pulmonares crônicas que progridem para sintomas respiratórios persistentes, incluindo tuberculose, fibrose cística, displasia broncopulmonar, imunodeficiências, asma e deficiência grave de alfa-1 antitripsina. Os critérios de exclusão foram os seguintes: incapacidade de se submeter aos testes de função pulmonar ou à TC sem sedação; incapacidade de segurar a respiração durante todo o exame de TC; exacerbação da doença < 30 dias antes da TC ou dos testes de função pulmonar; presença de outras doenças pulmonares e necessidade de oxigenoterapia contínua.

Um total de 25 pacientes com BO preencheram os critérios de inclusão. Desses 25 pacientes, 6 foram excluídos (porque não foram capazes de realizar as manobras respiratórias necessárias). A amostra final foi composta por 19 crianças (14 do sexo masculino e 5 do feminino) de 7-15 anos de idade (média:  $10 \pm 2,5$  anos).

Todos os pacientes realizaram espirometria e teste de caminhada de seis minutos (TC6) em conformidade com relatos anteriores.<sup>(12,16)</sup> A espirometria foi realizada com um espirômetro Vitalograph ALPHA (Vitalograph, Buckingham, Reino Unido) antes e 10 min depois da administração de 300 µg de salbutamol inalatório (Aerolin®; GlaxoSmithKline plc, Ware, Reino Unido) com um espaçador valvulado (Fisonair®; GlaxoSmithKline plc). Todas as crianças realizaram TC6 com controle de SO<sub>2</sub>. Como o TC6 foi realizado após a espirometria (e no mesmo dia que esta), todos os pacientes usaram salbutamol antes do TC6.

O escore clínico incluiu os seguintes itens: 1) estado nutricional<sup>(17)</sup> (escore Z: 0 = bom estado nutricional; 1 = desnutrição leve; 2 = desnutrição moderada e 3 = desnutrição grave); 2) tosse durante a remissão (0 = ausente e 1 = presente); 3) tosse 2 semanas antes do exame (0 = ausente e 1 = presente); 4) sibilância durante a remissão (0 = ausente e 1 = presente); 5) sibilância na maioria dos dias da semana (0 = ausente e 1 = presente); 6) sibilância nas últimas 2 semanas (0 = ausente e 1 = presente); 7) dificuldade para respirar nas 2 semanas anteriores ao exame (0 = ausente e 1 = presente); 8) frequência de exacerbações nos últimos 6 meses (0 = sem exacerbações; 1 = exacerbações esporádicas; 2 = exacerbações a cada 2 meses; 3 = exacerbações todos os meses e 4 = exacerbações todas as semanas); 9) aumento do diâmetro anteroposterior do tórax (0 = ausente e 1 = presente); 10) SO<sub>2</sub> em repouso (> 95% = 0; 90-94% = 1 e < 90% = 2); 11) SO<sub>2</sub> mínima durante o TC6 (SO<sub>2</sub>\_TC6; > 95% = 0; 90-94% = 1 e < 90% = 2), a dessaturação média durante o exercício sendo medida por meio do cálculo da diferença entre SO<sub>2</sub> em repouso e SO<sub>2</sub>\_TC6; 12) dessaturação > 4% durante o TC6 (0 = negativo e 1 = positivo); 13) relação VEF<sub>1</sub>/CVF e 14) VEF<sub>1</sub> em porcentagem do previsto (VEF<sub>1</sub>%; > 80% = 0; 61-80% = 1; 41-60% = 2; < 41% = 3).

Todos as imagens de TC foram adquiridas com a dose de radiação mais baixa possível e um tomógrafo helicoidal disponível comercialmente (XVision EX; Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japão) e foram pós-processadas em uma estação de trabalho (O2®; SGI, Fremont, CA, EUA) com software para reconstrução tridimensional (ALATOVIEV; Toshiba Medical Systems Corporation). O tomógrafo foi calibrado periodicamente, conforme recomendado pelo

fabricante. Um conjunto inicial de nove imagens de TCAR axial (com 1 mm de colimação em incrementos de 20 mm) foi adquirido por meio de um algoritmo de alta frequência. Essas imagens de TCAR foram avaliadas por dois radiologistas torácicos com mais de 10 anos de experiência em TC de tórax. A decisão final foi tomada por consenso.

Dois conjuntos adicionais de imagens foram adquiridos pelo tomógrafo helicoidal durante manobras de pausa respiratória única (durante a inspiração e a expiração). Para reduzir o número de artefatos causados pelo movimento respiratório, a TC helicoidal foi realizada no sentido caudocranial. Com base em estudos anteriores,<sup>(18-21)</sup> foram usados os seguintes parâmetros: colimação = 10 mm; velocidade da mesa = 14 mm/rotação (*pitch* = 1.4) e baixa dose de radiação (120 kV e 50 mAs). A média da dose total de radiação foi de  $5 \pm 1,3$  mSv. Usamos cortes tomográficos helicoidais de 10 mm, mAs baixa e *pitch* elevado para reduzir a exposição à radiação. Um algoritmo de reconstrução convencional foi usado para evitar os efeitos de filtros de realce de bordas sobre a densidade do tecido.<sup>(22)</sup> Todos os exames foram realizados sem contraste intravenoso.

O primeiro passo da densitovolumetria pulmonar por TC foi a segmentação pulmonar para medir o VPT. Dois passos de segmentação foram aplicados a cada conjunto de imagens tomográficas helicoidais antes do cálculo do VPT. Os pulmões foram isolados por meio da eliminação

de qualquer estrutura com densidade superior a -250 UH dos dados de imagem. Posteriormente, eliminamos o ar dentro do abdome e fora do paciente (ar não pulmonar) selecionando regiões de interesse com o software de reconstrução tridimensional. As regiões de interesse foram selecionadas por meio de uma linha desenhada entre o pulmão e o ar não pulmonar em cada corte. Diferentes programas de reconstrução tridimensional, indisponíveis para nós durante o período de estudo, podem incluir ferramentas diferentes para a segmentação pulmonar. A fim de reduzir a variabilidade atribuída ao operador, o ar dentro da traqueia ou dos brônquios principais foi considerado ar pulmonar em vez de ser excluído. O operador avaliou a precisão da segmentação por meio da revisão da imagem tridimensional do pulmão gerada pela reconstrução volumétrica (Figura 1). O software então calculou o VPT automaticamente.

Para medir o volume do parênquima pulmonar com valores de atenuação anormalmente baixos, áreas de atenuação ou densidade extremamente baixa foram consideradas anormais, em virtude da desproporção entre o volume do parênquima pulmonar (incluindo o tecido intersticial, vasos, sangue, linfa, líquido intersticial e paredes das vias aéreas) e o ar nessas regiões. A fim de simplificar a medição, consideramos “volume de AA” o volume total de zonas pulmonares com valores de densidade extremamente baixos.



**Figura 1** – Em A, imagem tomográfica coronal reformatada (projeção de intensidade mínima) mostrando aprisionamento aéreo. Em B, TC com reconstrução tridimensional mostrando volumes de baixa atenuação, que representam volumes de aprisionamento aéreo.

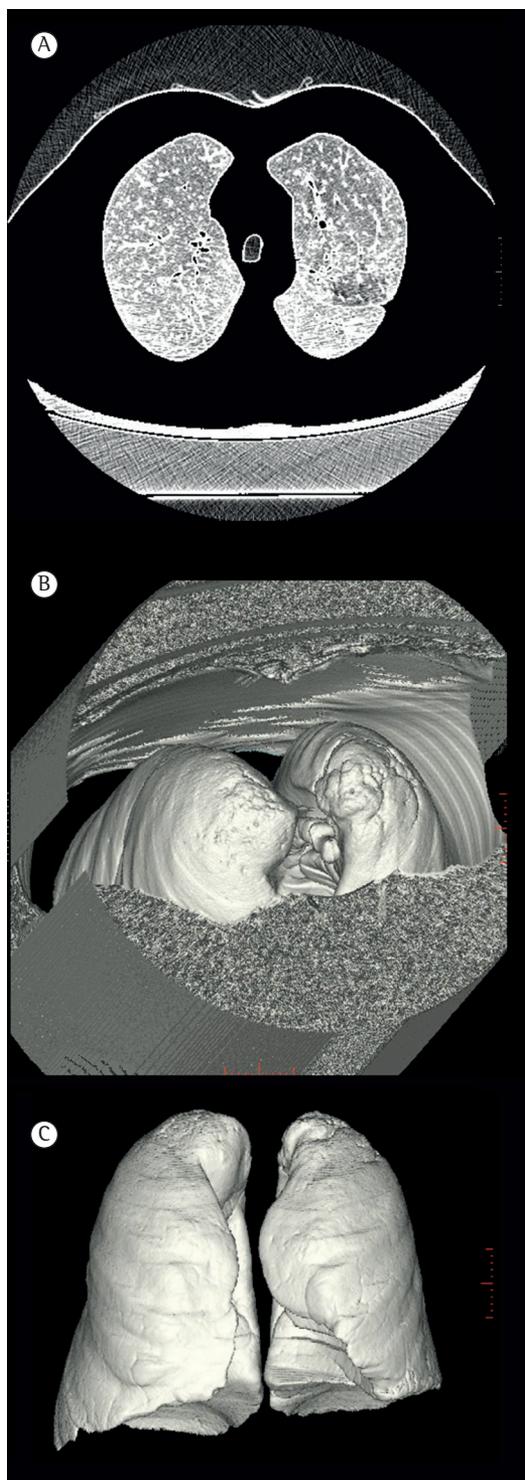
Calculamos AA% usando um limiar fixo. Primeiro calculamos o volume pulmonar afetado por AA usando um limiar fixo de  $-950$  UH (AA%950). Esse limiar foi proposto pela primeira vez por Gevenois et al.<sup>(23)</sup> e tem sido usado por muitos outros para quantificar o enfisema.<sup>(18)</sup> Qualquer porção dos pulmões com densidade inferior a  $-950$  UH foi considerada afetada por AA. Para calcular AA%950, o volume de AA calculado com esse limiar foi dividido pelo VPT. Esses dados foram também calculados para as imagens de TC expiratória.

O próximo passo foi calcular AA% com limiares selecionados por meio de máscaras de densidade. Não há limiares validados para a determinação do volume de hiperinsuflação, AA ou enfisema em crianças. Como o limiar de  $-950$  UH pode subestimar a extensão da doença nessa população, também calculamos o volume de AA com um limiar selecionado para cada paciente com o auxílio de uma máscara de densidade. O limiar foi ajustado até que a máscara correspondesse a nossa impressão visual subjetiva a respeito de porções pulmonares afetadas (Figura 2). Esse limiar foi selecionado, e o VPT foi então segmentado. Qualquer porção do pulmão com densidade abaixo da UH selecionada foi considerada anormal. Em seguida, calculamos AA% usando essa máscara de densidade (AA%MD). Esses dados foram também calculados para as imagens de TC expiratória.

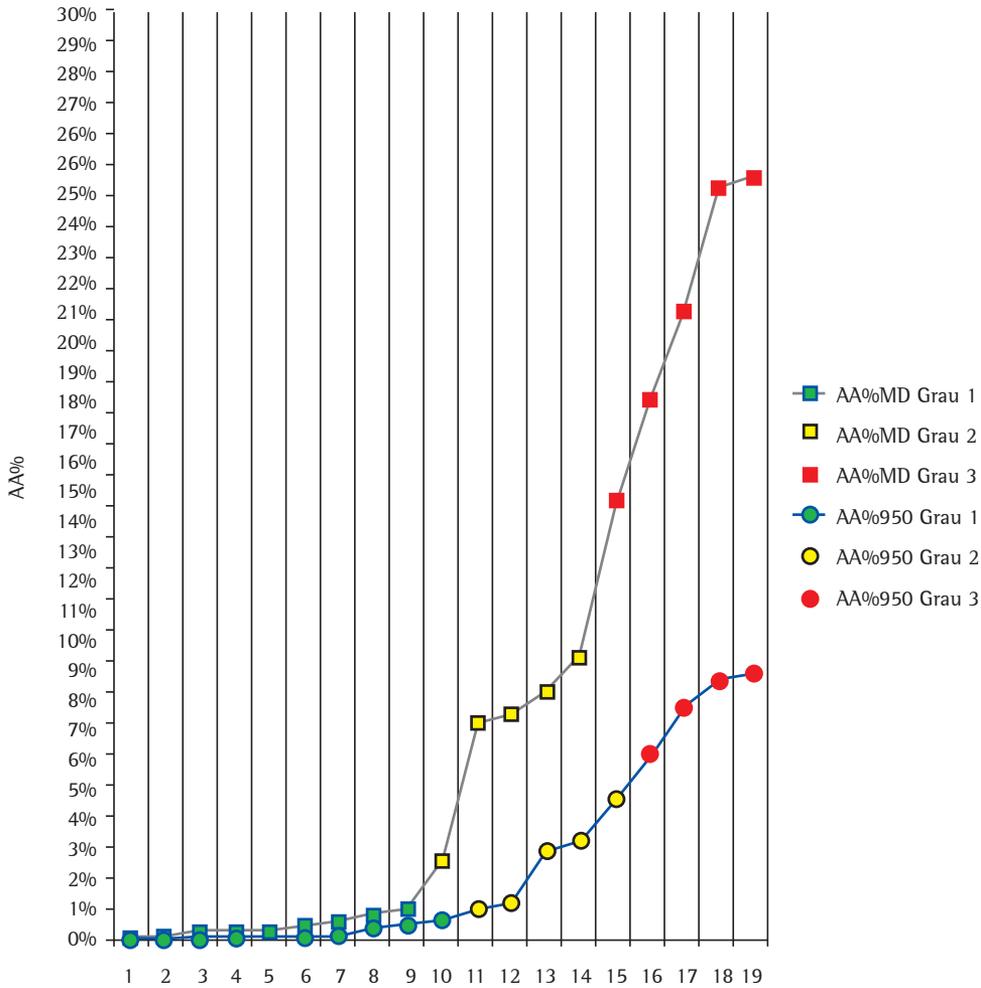
Para calcular o volume de encolhimento (desinsuflação) pulmonar, o VPT medido em imagens adquiridas durante a expiração foi subtraído do VPT medido em imagens adquiridas durante a inspiração. A porcentagem de volume de encolhimento era considerada excelente se  $> 50\%$ , razoável/boa se  $= 30-50\%$  e ruim se  $< 30\%$ .

Para a análise estatística, os resultados dos testes foram inseridos em um banco de dados do Microsoft Excel e processados por meio de ferramentas do Excel. A análise foi feita com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 11 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). O nível de significância estatística adotado foi de  $p < 0,05$ . Assumiu-se um poder de  $90\%$  para uma amostra de 19 pacientes e significância estatística de  $p < 0,05$ , com base em um estudo anterior.<sup>(7)</sup>

Gráficos de dispersão (Figura 3) foram usados para classificar os pacientes de acordo com a gravidade de AA%. Para AA%950 e AA%MD, AA%  $< 1\%$  foi considerada indicativa de normalidade



**Figura 2** – Ferramentas de pós-processamento. Após o uso de um limiar, o ar dentro e fora dos pulmões é isolado. Em A, imagem de TC axial mostrando o ar dentro e fora dos pulmões. Em B, reconstrução tridimensional dos mesmos dados. Em C, reconstrução tridimensional do volume pulmonar total após a exclusão do ar fora dos pulmões.



**Figura 3** – Gráfico de dispersão ilustrando a distribuição dos pacientes de acordo com a porcentagem de aprisionamento aéreo em relação ao volume pulmonar total (AA%), calculada com um limiar fixo de  $-950$  UH (AA%950) e com limiares estabelecidos por análise subjetiva baseada em máscaras de densidade (AA%MD). Nota-se que AA%MD permite melhor discriminação dos graus de gravidade da doença (ou seja, grau 1, normal/leve; grau 2, moderada e grau 3, grave), especialmente doença moderada (AA% > 1%) e grave (AA% > 10%). Nota-se também que a classificação da gravidade da doença mudou de normal/leve para moderada em 1 paciente (caso 10) e de moderada para grave em 1 paciente (caso 14) dependendo do método usado para selecionar o limiar.

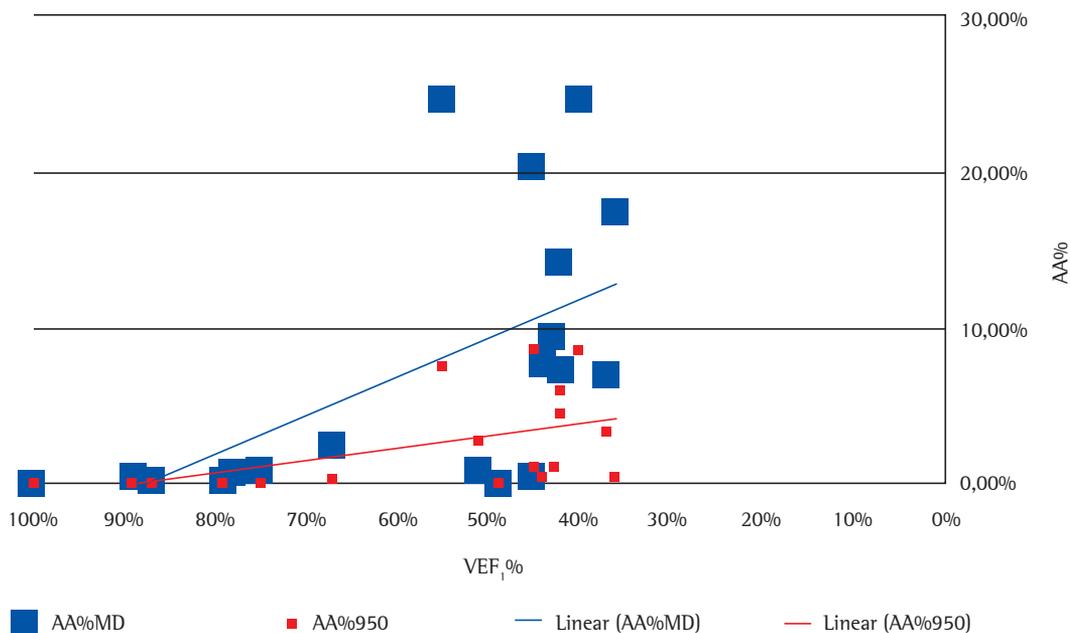
ou mínima expressão da doença. Valores de AA%950 de 1-5% foram considerados indicativos de moderada expressão da doença, e valores > 5% foram considerados indicativos de grave expressão da doença. Além disso, valores de AA%MD de 1-10% foram considerados indicativos de moderada expressão da doença, e valores > 10% foram considerados indicativos de grave expressão da doença. A magnitude da variabilidade de AA%950 e AA%MD orientou a seleção de valores para distinguir doença moderada de doença grave (Figura 3).

Todas as variáveis foram analisadas por meio do coeficiente de correlação produto-momento

de Pearson. As correlações foram determinadas antes e depois da exclusão de valores extremos (Figura 4). Os valores de  $r$  e  $p$  foram calculados separadamente para dados censurados e não censurados. Foram também calculadas as correlações com os resultados dos testes de função pulmonar e escores clínicos.

## Resultados

Dos 19 pacientes, 2 apresentaram escores clínicos normais, 7 apresentaram escores clínicos < 5 (incluindo os dois pacientes com escore



**Figura 4** - Distribuição das observações da porcentagem de aprisionamento aéreo em relação ao volume pulmonar total (AA%), calculada com um limiar fixo de  $-950 \text{ UH} - \text{AT}\%950$  (quadrados vermelhos) e com limiares selecionados com o auxílio de máscaras de densidade - AA%MD - (quadrados azuis), incluindo as linhas de regressão linear correspondentes. A distribuição sugere que os pacientes com  $\text{VEF}_1\%$  acima de 70% apresentavam dano anatômico leve conforme medido pela quantificação das áreas de aprisionamento aéreo ou hiperinsuflação. Alguns pacientes com  $\text{VEF}_1\%$  na faixa de 50% ou menos tinham doença leve conforme medida por AA%950, um achado que evidencia as limitações do limiar de  $-950 \text{ UH}$  para avaliar pacientes com bronquiolite obliterante. A correlação entre  $\text{VEF}_1\%$  e AA%MD foi muito melhor, como mostra a linha de regressão.

clínico = 0), 6 apresentaram escores de 5-10 e 6 apresentaram escores > 10. Na avaliação do estado nutricional, 8 pacientes apresentaram escore  $Z < 0$ .

No tocante aos parâmetros do TC6, a média da  $\text{SO}_2$  em repouso foi de  $96 \pm 2\%$  (variação: 92-99%), e a média da  $\text{SO}_2\text{-TC6}$  foi de  $92 \pm 4\%$  (variação: 83-99%). Não encontramos nenhuma correlação entre  $\text{SO}_2$  em repouso e  $\text{SO}_2$  durante o exercício ( $r = 0,00$ ). A dessaturação média durante o exercício (medida por meio do cálculo da diferença entre  $\text{SO}_2$  em repouso e  $\text{SO}_2\text{-TC6}$ ) foi de  $4 \pm 4\%$  (variação:  $-2\%$  a 15%). A média da distância percorrida no TC6 (DTC6) foi de  $552 \pm 131 \text{ m}$  (variação: 90-705 m). A DTC6 correlacionou-se significativamente com  $\text{SO}_2\text{-TC6}$  ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ) e dessaturação durante o exercício ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ), mas não com  $\text{SO}_2$  em repouso ( $r = 0,26$ ;  $p > 0,05$ ). No tocante aos parâmetros de função pulmonar, a média da CVF foi de  $75 \pm 20\%$  (variação: 43-106%), a média do  $\text{VEF}_1\%$  foi de  $58 \pm 20\%$  (variação:

36-100%) e a média da relação  $\text{VEF}_1/\text{CVF}$  foi de  $72 \pm 16\%$  (variação: 49-107%).

No tocante aos parâmetros da densitovolumetria pulmonar por TC, a média do VPT foi de  $3.009 \pm 1.184 \text{ mL}$  (variação: 1.252-6.673 mL). A DTC6 foi maior nos pacientes com maiores volumes pulmonares normais ( $r = 0,53$ ). A média do volume de encolhimento foi de  $1.174 \pm 789 \text{ mL}$  (variação: 182-3.471 mL), e a média da porcentagem do volume de encolhimento foi de  $36 \pm 13\%$  (variação: 9-63%). A média de AA%MD foi de  $7,28 \pm 9\%$  (variação: 0,03-24,67%), e a média de AA%950 foi de  $2,4 \pm 3\%$  (variação: 0,03-8,67%). Em 9, 5 e 5 dos 19 pacientes, AA%MD foi classificada em normal ou leve, moderada e grave, respectivamente (pontos acima da linha cinza na Figura 3). Em 10, 5 e 4 dos 19 pacientes, AA%950 foi classificada em normal ou leve, moderada e grave, respectivamente (pontos acima da linha azul na Figura 3). Encontramos uma correlação entre AA%MD e AA%950, evidenciada por  $r = 0,83$  (ou  $r = 0,93$ , após a exclusão de

**Tabela 1** – Correlações entre achados tomográficos e dados funcionais.

IMAGENS DE TC INSPIRATÓRIA						
Correlações	Escore clínico	SO <sub>2</sub> em repouso	SO <sub>2</sub> _TC6	CVF%	VEF <sub>1</sub> %	VEF <sub>1</sub> /CVF%
AA%MD	0,58*				-0,65*	
AA%950	0,72*				-0,58*	-0,53*
AA%MDc	0,63*	-0,61*	-0,55*	-0,80*	-0,71*	-0,52*
AA%950c	0,80*			-0,59*	-0,67*	-0,62*
IMAGENS DE TC EXPIRATÓRIA						
Correlações	Escore clínico	SO <sub>2</sub> em repouso	SO <sub>2</sub> _TC6	CVF%	VEF <sub>1</sub> %	VEF <sub>1</sub> /CVF%
AA%950	0,40	0,10	-0,20	-0,30	-0,30	-0,10
AA%MD	0,40	-0,17	-0,17	-0,45	-0,44	-0,06
AA%MDc	0,57	-0,28	-0,48	-0,60	-0,67	-0,29

AA%950: porcentagem de aprisionamento aéreo em relação ao volume pulmonar total, calculada com um limiar fixo de -950 UH; AA%MD: porcentagem de aprisionamento aéreo em relação ao volume pulmonar total, calculada com limiares selecionados por meio de máscaras de densidade; AA%950c: AA%950 censurada (ou seja, AA%950 após a exclusão de valores extremos); AA%MDc: AA%MD censurada (ou seja, AA%MD após a exclusão de valores extremos); SO<sub>2</sub>: saturação de oxigênio; SO<sub>2</sub>\_TC6: saturação de oxigênio mínima durante o teste de caminhada de seis minutos. \*p < 0,05.

um valor extremo). Não encontramos correlação significativa entre a porcentagem do volume de encolhimento e AA%MD ou entre a porcentagem do volume de encolhimento e AA%950.

As correlações dos parâmetros de densitovolumetria pulmonar por TC com os escores clínicos, resultados dos testes de função pulmonar e parâmetros do TC6 estão resumidas na Tabela 1. A Tabela 1 mostra os valores de correlação para cada parâmetro, antes e depois da exclusão de valores extremos. A Figura 4 ilustra as correlações de AA%MD e AA%950 com os parâmetros não densitométricos.

## Discussão

A BO é uma forma incomum e grave de doença pulmonar obstrutiva crônica em crianças e adultos que resulta de uma agressão ao trato respiratório inferior.<sup>(6)</sup> O diagnóstico de BO pós-infecciosa em crianças baseia-se em uma história de infecção do trato respiratório inferior (geralmente uma infecção viral aguda) seguida de doença pulmonar obstrutiva crônica persistente.<sup>(2,3)</sup> A TCAR é um excelente método para a identificação de dano anatômico após o início da doença, incluindo áreas de baixa atenuação, áreas de consolidação/atelectasia, espessamento das paredes brônquicas, bronquiectasia e perfusão em mosaico. Além disso, imagens de TCAR expiratória podem ajudar a confirmar a presença de AA. No entanto, a TCAR permite apenas uma avaliação subjetiva da extensão da doença e depende da experiência e habilidade dos radiologistas.<sup>(6,9)</sup> Nosso estudo demonstrou que a DTC6 foi maior em pacientes

com maior pulmão normal (r = 0,53). Além disso, encontramos correlações significativas (antes e após a exclusão de valores extremos, respectivamente) entre AA%950 e o escore clínico (r = 0,72; 0,80), a CVF (r = 0,24; 0,59), o VEF<sub>1</sub> (r = -0,58; -0,67) e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF (r = -0,53; r = -0,62), bem como entre AA%MD e o escore clínico (r = 0,58; r = 0,63), a SO<sub>2</sub> em repouso (r = -0,40; r = -0,61), a SO<sub>2</sub>\_TC6 (r = -0,24; r = -0,55), a CVF (r = -0,44; r = -0,80), o VEF<sub>1</sub> (r = -0,65; r = -0,71) e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF (r = -0,41; r = -0,52). Esses dados sugerem que medidas tomográficas objetivas representam adequadamente escores clínicos e comprometimento funcional na BO.

Provou-se que a densitovolumetria pulmonar por TC supera essa limitação e é uma recomendação-padrão para a quantificação de outras doenças pulmonares nas quais a proporção entre o ar pulmonar e o parênquima pulmonar é maior, diminuindo, portanto, a densidade pulmonar.<sup>(20,21)</sup> Áreas de atenuação reduzida também podem resultar da diminuição da perfusão de alvéolos hipoventilados distais aos bronquíolos obstruídos. O principal achado da tomografia expiratória é uma heterogeneidade geográfica da atenuação pulmonar (padrão de atenuação em mosaico), observado em 40-80% dos pacientes.<sup>(6,19)</sup> As alterações podem ser sutis nas imagens de TC inspiratória; são geralmente mais fáceis de detectar em imagens de TC expiratória.<sup>(24)</sup> Em um estudo anterior da correlação entre alterações da função pulmonar e a extensão das características de BO na TCAR, foram encontradas relações significativas somente entre VEF<sub>1</sub> e o número

de segmentos broncopulmonares afetados por bronquiectasia.<sup>(14)</sup> Hansell et al.<sup>(15)</sup> confirmaram que a extensão da diminuição da atenuação associou-se independentemente a uma redução do VEF<sub>1</sub>. Em contraste, o espessamento das paredes brônquicas associou-se independentemente à presença de AA (medida por VR/CPT). Em pacientes com BO associada a *Sauropus androgynus*, os resultados dos testes de função pulmonar correlacionaram-se mais com AA do que com qualquer outro parâmetro tomográfico.<sup>(16)</sup> Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a demonstrar correlações significativas entre AA% e escores clínicos e resultados de testes de função pulmonar. A quantificação das áreas de atenuação anormalmente baixa é uma importante ferramenta para o diagnóstico de BO, e a técnica tem vantagens substanciais sobre a tradicional avaliação subjetiva de imagens de TCAR.<sup>(19-21)</sup> A quantificação do dano anatômico é importante em pacientes com BO; a densitovolumetria pulmonar por TC é capaz de medir volumes pulmonares diretamente e, portanto, ajudar os clínicos a tomar decisões sobre a quarentena de pacientes e a agressividade do tratamento.

No presente estudo, os escores clínicos correlacionaram-se moderadamente com a CVF e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF ( $r \sim 0,5$ ). Embora a correlação entre os escores clínicos e o VEF<sub>1</sub> tenha sido mais forte ( $r = 0,8$ ), esses resultados são possivelmente tendenciosos, pois os resultados dos testes de função pulmonar foram incluídos nos parâmetros do escore clínico. Além disso, ambas as medidas de AA% correlacionaram-se significativamente com os escores clínicos ( $r \geq 0,6$ ); a força dessas correlações aumentou quando foram eliminados os valores extremos (AA%950 censurada:  $r = 0,8$ ), o que sugere que pode aumentar ainda mais em séries maiores. As imagens de TC inspiratória foram muito mais informativas que as de TC expiratória no tocante à presença de AA. A extensão das áreas de AA pode ter sido subestimada nas imagens de TC expiratória por causa da densidade pulmonar expiratória maior. Isso é importante porque a atelectasia é mais comum em crianças.<sup>(24)</sup>

Nosso estudo tem algumas limitações. Para calcular AA%, usamos um limiar que ainda não foi validado. O limiar de -950 UH foi validado para a quantificação do enfisema em pacientes adultos, e nós o usamos no presente estudo não obstante nossa convicção de que a segmentação

nesse nível resultaria em subestimação das áreas de baixa atenuação em crianças, especialmente na ausência de hiperinsuflação/enfisema.<sup>(23)</sup> Embora não tivéssemos os achados histopatológicos em nossos pacientes, estudos anteriores<sup>(2,3)</sup> examinaram as correlações entre achados de imagem e achados histopatológicos em pacientes com BO. Além disso, nosso escore clínico ainda não foi validado; são necessários mais estudos para sua aplicação clínica.

Em suma, o dano anatômico aos pulmões medido por meio de TC (ou seja, AA%) correlacionou-se significativamente com escores clínicos e resultados de testes de função pulmonar. Após a censura de valores extremos, AA%MD apresentou correlações mais fortes do que AA%950.

## Referências

1. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(11):1277-92. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200301-05350> PMID:14644923
2. Hardy K. Childhood bronchiolitis obliterans. In: Epler G, editor. *Diseases of the bronchioles.* New York: Raven Press; 1994. p. 415-26.
3. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(4):233-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2010.07.005> PMID:21109182
4. Muller NL, Silva Cl. Obliterative Bronchiolitis. In: Boiselle PM, Lynch DA, editors. *CT of the airways.* Totowa: Humana Press; 2008. p. 75-120.
5. Mauad T, Dolnikoff M; São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33(6):466-74. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10097> PMID:12001281
6. Zhang L, Irion K, da Silva Porto N, Abreu e Silva F. High-resolution computed tomography in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Thorac Imaging.* 1999;14(2):85-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00005382-199904000-00003> PMID:10210478
7. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fischer GB, Mocelin H, Bello R, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function? *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(4):315-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21115> PMID:20205267
8. Mergo PJ, Williams WF, Gonzalez-Rothi R, Gibson R, Ros PR, Staab EV, et al. Three-dimensional volumetric assessment of abnormally low attenuation of the lung from routine helical CT: inspiratory and expiratory quantification. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(5):1355-6. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.170.5.9574615> PMID:9574615
9. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest.* 1988;94(4):782-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.94.4.782> PMID:3168574
10. Park SW, Park JS, Jeong SH, Lee YN, Hwangbo Y, Park JS, et al. Air trapping is a major determinant of persistent airway obstruction in asthmatics. *Respir Med.* 2012;106(6):786-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.02.012> PMID:22445772

11. de Blic J, Deschildre A, Chinnet T. Post-infectious bronchiolitis obliterans [Article in French]. *Rev Mal Respir.* 2013;30(2):152-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2012.10.600> PMID:23419446
12. Mattiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol.* 2010;36(4):453-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000400010> PMID:20835592
13. Mets OM, Zanen P, Lammers JW, Isgum I, Gietema HA, van Ginneken B, et al. Early identification of small airways disease on lung cancer screening CT: comparison of current air trapping measures. *Lung.* 2012;190(6):629-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-012-9422-8> PMID:23064488
14. Padley SP, Adler BD, Hansell DM, Müller NL. Bronchiolitis obliterans: high resolution CT findings and correlation with pulmonary function tests. *Clin Radiol.* 1993;47(4):236-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9260\(05\)81129-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9260(05)81129-8)
15. Hansell DM, Rubens MB, Padley SP, Wells AU. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airways disease and functional correlation. *Radiology.* 1997;203(3):721-6. PMID:9169694
16. Rodrigues JC, Cardieri JM, Bussamra MH, Nakaie CM, Almeida MB, Silva FL, et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S207-S221.
17. de Almeida CA, Ricco RG, Nogueira MP, Del Ciampo LA, Mucillo G. Comparison of four anthropometric methods of nutritional assessment and evaluation of the agreement between two reference populations. *J Trop Pediatr.* 1999;45(6):345-50. <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/45.6.345> PMID:10667003
18. 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>
19. Kim CK, Chung CY, Kim JS, Kim WS, Park Y, Koh YY. Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after Mycoplasma pneumoniae. *Pediatrics.* 2000;105(2):372-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.105.2.372> PMID:10654958
20. Kauczor HU, Heussel CP, Fischer B, Klamm R, Mildenerger P, Thelen M. Assessment of lung volumes using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;171(4):1091-5.
21. Arakawa A, Yamashita Y, Nakayama Y, Kadota M, Korogi H, Kawano O, et al. Assessment of lung volumes in pulmonary emphysema using multidetector helical CT: comparison with pulmonary function tests. *Comput Med Imaging Graph.* 2001;25(5):399-404. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-6111\(01\)00004-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-6111(01)00004-0)
22. Johnston C, Carvalho WB. Atelectasis: mechanisms, diagnosis and treatment in the pediatric patient [Article in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54(5):455-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302008000500021> PMID:18989568
23. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(1):187-92. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.154.1.8680679> PMID:8680679
24. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet.* 2005;365(9467):1348-53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61034-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61034-3)

## ***Sobre os autores***

---

### ***Helena Mocelin***

Pneumologista Pediátrica. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Gilberto Bueno***

Professor de Pediatria. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Klaus Irion***

Radiologista Consultor. Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, Reino Unido.

### ***Edson Marchiori***

Professor de Radiologia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

### ***Edgar Sarria***

Professor de Pediatria. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Guilherme Watte***

Doutorando em Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Bruno Hochhegger***

Professor de Radiologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; Médico Radiologista, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.