

Contribuição para o Estudo das Origens Pediátricas da
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica do Adulto

Bronquiolite Obliterante Pós-Infecciosa

Teresa Isabel Crisóstomo de Campos Bandeira

Doutoramento em Medicina

Pediatria

Faculdade de Medicina



**UNIVERSIDADE
DE LISBOA**

2010

**A impressão desta dissertação foi aprovada pela
Comissão Coordenadora do Conselho Científico da
Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de
20 de Julho de 2010**

**Contribuição para o Estudo das Origens
Pediátricas da Doença Pulmonar Obstrutiva
Crónica do Adulto
- Bronquiolite Obliterante Pós-Infecciosa -**

Teresa Isabel Crisóstomo de Campos Bandeira

Dissertação de Doutoramento em Medicina

Pediatria

apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de
Lisboa

Orientador:

Professor Doutor José Costa Trindade



2010

**As opiniões expressas são da exclusiva
responsabilidade da sua autora**

À memória da minha Avó

Aos Meus Pais

Aos Meus Sobrinhos

Aos Meus Mestres

A Todos os Meus

Voyez, continua Zénon. Par-delà ce village, d'autres villages,
par delà cette abbaye, d'autres abbayes,
par-delà cette forteresse, d'autres forteresses.

Et dans chacun des châteaux d'idées, des mesures d'opinions superposés
aux mesures de bois et aux châteaux de pierre,
la vie emmure les fous et ouvre un pertuis aux sages."

L'Œuvre au Noir, Margueritte Yourcenar; 1903-1987

“Apparently rare cases are worth studying,
not because they are rare, but because they provide an opportunity to
unravel an important homeostatic mechanism of disease present in all of us
but not so apparent except in those missing some important
protective mechanism.”

Robert B. Mellins, M.D. 2007

Agradecimentos

Esta Tese só foi possível com o apoio e entusiasmo de muitos, que directa ou indirectamente, se empenharam na sua realização. O meu reconhecimento não é suficiente para exprimir o quanto deste trabalho reflecte o contributo de cada um.

Em primeiro lugar às Instituições: Ao Hospital de Santa Maria e à Faculdade de Medicina de Lisboa onde me formei e que proporcionaram as condições que permitiram a realização desta investigação. À *Portex Unit do Institute of Child Health* (ICH), em Londres, pela histórica atitude de recepção, rigor e ensino. À Fundação Calouste Gulbenkian pela Bolsa de curta duração que me concedeu em 2002 para este estágio.

Ao Professor Doutor José Costa Trindade, orientador científico deste doutoramento, pela confiança, disponibilidade incondicional, valiosas críticas e contributo na formulação desta tese. Sobretudo por ser um ouvitor e leitor atento.

Ao Professor Doutor Gomes Pedro pelo apoio ao longo dos anos que dirigiu o Departamento da Criança e da Família, por múltiplos incentivos e exemplos de inovação e gestão comportamental em pontos de charneira.

Ao Professor Doutor Paulo Magalhães Ramalho pelos exemplos de trabalho e cultura e pelo incentivo e confiança em recentes responsabilidades partilhadas.

À Dra. Isabel Amaral por tudo quanto me ensinou e apoiou, pela rectidão e pelo optimismo e ao Dr. Rui Lopes pela importância que teve na vida de alguns dos doentes incluídos nesta Tese.

Ao Professor Doutor Peer Gustaffson e à Professora Doutora Cristina Bárbara, que em fases decisivas deste trabalho contribuíram com sugestões que permitiram dar continuidade às primeiras iniciativas de pesquisa.

À Prof. Ah-fong Hoo do ICH, à Dra. Filipa Negreiro e ao Dr. Pedro Aguiar da *EuroTrials* sem os quais este trabalho não teria sido o mesmo, nem sequer possível.

À Dra. Luísa Lobo. Em honestidade esta Tese é também da sua responsabilidade. Ao longo de muitos anos revimos, pensámos e estruturámos uma forma única de classificar TCs nos doentes com patologia pulmonar crónica que julgo poderem ser determinantes na forma como esta patologia será reconhecida.

À Dra. Maria João Palhano que com ilimitada paciência levantou as peças e lâminas histológicas, as reviu e me explicou as técnicas, as necessidades e os achados fundamentais no diagnóstico de BO. Por ter sublinhado, entre outras, a importância da zona "silenciosa" do pulmão constituído pelas pequenas vias aéreas que são centrais nesta Tese.

Às minhas colegas Dra. Celeste Barreto, Dra. Luísa Pereira, Dra. Rosário Ferreira e Dra. Teresa Nunes. Pela imprescindível presença e pelo sentido que têm dado à equipa. Da Dra. Rosário Ferreira é a responsabilidade da escolha do grupo controlo, que permitiu dar consistência a esta Tese. À Enf.^a Lídia Castro pelo inestimável apoio.

A TCP Ana Margarida Silva efectuou durante anos praticamente todos os estudos funcionais respiratórios do estudo longitudinal. O meu reconhecimento transcende o entusiasmo e rigor que põe em todo o trabalho que executa. À TCP Marisa Salgueiro que executou quase todos os estudos funcionais respiratórios do estudo transversal, sem que em nenhum momento considerasse excessivo o trabalho, numa altura particularmente difícil do Laboratório. Tem sido um privilégio trabalhar com elas.

Aos meus colegas mais jovens, Dra. Ana Saianda, Dra. Carolina Constant e Dr. Ricardo Fernandes, que nos últimos anos me acompanharam no desbravar da investigação em patologia respiratória na criança. Pelas pedras da calçada que foram depositando e que usei na execução deste trabalho.

A tantos outros colegas do Departamento da Criança e da Família pela amizade e apoio tantas vezes expresso.

À BAD Paula Belmonte e ao Dr. Pedro Mendes pelo rápido envio de tantos artigos, pelo apoio na introdução de dados e finalmente, no apoio gráfico a esta dissertação. Sobretudo pela permanente disponibilidade.

No Serviço de Patologia Clínica o meu agradecimento pela disponibilidade e rigor, a todos quantos estiveram envolvidos nos resultados desta Tese. Muito especialmente às Dra. Graça Lourenço e Dra. Rosa Estrela, no Laboratório de Hematologia e à Técnica Ana Lúcia Jesus, que recebeu sempre as amostras com a mesma disponibilidade, mesmo em horas incómodas. Uma palavra de apreço também à Técnica Beatriz Lisboa e à Dra. Fátima Carriço. No Laboratório de Química Clínica, às Dras. Helena Proença e Anésia Cristina Gonçalves pela revisão exaustiva da descrição dos procedimentos e às Técnicas Julieta Costa, Maria de Lurdes Fernandes e Carla Melo pela disponibilidade.

À Professora Doutora Susana Seixas do IPATIMUP, pelo diálogo que mantivemos a propósito da fenotipagem da AAT.

Na Consulta de Pediatria o meu agradecimento pela disponibilidade às Sras. Enf^{as} Margarida Bonança, Aline Prata, Carla Simões, Leonor Gonçalves, Elma Sousa, Elsa Pereira, Elsa Quintanilha, Fátima Azambujo, Filomena Bento, Odete Moutinho, Sónia Martins, Vera Costa, às Auxiliares de Acção Médica e à Assistente Administrativa Helena Salgado.

Ao Fernando Feteiro por ter acrescentado rigor estético a este trabalho.

Agradeço aos doentes e às suas famílias que desde o primeiro momento participaram neste estudo e são o grande incentivo ao meu trabalho para além de fonte de inspiração.

Ao meu grupo de apoio predilecto, minha família e amigos. Aos meus Pais que sempre apoiaram e compreenderam as minhas decisões. Ao meu irmão, cunhada e principalmente à nova geração. O André, que a meu pedido fez o desenho da capa, a Maria e o Tomás. À Marta e ao Martim. Ao meu núcleo restrito de Amigos, que têm aberto e comigo partilhado diferentes horizontes. Sem eles não teria conseguido chegar ao fim.

Índice

Índice	15
Índice de Figuras	19
Índice de Quadros	22
Lista de Publicações	26
Abreviaturas	29
Prefácio	33
Resumo	39
Abstract	43
Organização da Dissertação e Mapa Conceptual	47
Introdução	49
I - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica: evolução de conceitos no adulto	49
II – Início da DPOC na idade pediátrica.....	58
III - Estudos funcionais respiratórios em idade pediátrica: equipamentos, metodologias e valores de referência.....	62
IV - Desenvolvimento pulmonar: do período de lactente à idade adulta	67
V - Determinantes precoces de doença pulmonar obstrutiva	72
VI - A criança sibilante. Estudos longitudinais	77
VII - Bronquiolite Obliterante não associada a transplantação pulmonar.....	90
1. Evolução histórica	95
2. Etiologia	100
3. Achados Anatomico-Patológicos	105
4. Clínica respiratória	108
5. Compromisso nutricional.....	111
6. Avaliação imagiológica	112

Índice

7. Avaliação funcional respiratória.....	116
8. Outras investigações.....	120
9. Evolução a curto prazo.....	123
10. Evolução a longo prazo.....	124
VIII - Asma Problemática (Asma).....	126
Hipóteses, Objectivos e Questões do Estudo.....	129
1. Hipóteses.....	131
2. Objectivos.....	132
Desenho do Estudo, População e Metodologia.....	135
I - Desenho do estudo.....	135
II - População.....	135
1. Critérios de inclusão.....	136
2. Critérios de exclusão.....	137
3. Condições para o estudo.....	137
III - Metodologia: Instrumentos e Exames.....	139
1. Avaliação clínica.....	141
2. Avaliação nutricional.....	142
3. Tomografia Computorizada de Alta Resolução.....	143
4. Histologia.....	146
5. Avaliação funcional respiratória e da tolerância ao esforço.....	146
6. Amostras de sangue venoso.....	157
7. Testes cutâneos.....	162
8. Definições.....	163
IV - Ética.....	164
V - Análise estatística dos dados.....	165
1. Bases de dados.....	165

2. Análise estatística.....	165
Resultados.....	173
1. Caracterização demográfica e duração da observação	173
2. Estudo Longitudinal.....	175
a) Caracterização clínica e nutricional.....	175
b) Etiologia	181
c) Caracterização morfológica	182
d) Estudos Funcionais Respiratórios: resultados no grupo BO	183
e) Estudos Funcionais Respiratórios: comparação com o Grupo Asma.....	190
a) Estudos Funcionais Respiratórios: análise longitudinal.....	193
3. Estudo Transversal	201
a) Caracterização demográfica, clínica e nutricional.....	201
b) Caracterização morfológica com base nos achados imagiológicos	209
c) Relação entre estrutura e função por grupo de diagnóstico	214
d) Estudos Funcionais Respiratórios. Relação com outros parâmetros	219
e) Estudos laboratoriais.....	228
f) Determinação do poder discriminante das variáveis nos grupos BO e Asma. Grupo diagnóstico de sobreposição	233
Discussão.....	247
1. Distribuição geográfica e demografia.....	250
Bronquiolite obliterante	250
Comparação com o grupo Asma	254
2. Características clínicas e nutricionais.....	255
Bronquiolite obliterante	255
Comparação com o grupo Asma	260
Antropometria e nutrição.....	260

3.	Etiologia	263
	Bronquiolite obliterante	263
4.	Características morfológicas: imagiologia	268
	Bronquiolite obliterante	269
	Comparação com o grupo Asma	271
	Associação entre achados imagiológicos, EFR e clínica: relação entre estrutura e função e entre estrutura e factores de risco	273
5.	Características morfológicas: histologia	275
6.	Estudos funcionais respiratórios	276
	Bronquiolite obliterante	276
	Comparação com o grupo Asma	283
	EFR e capacidade funcional. Relevância da selecção de parâmetros e equações de referência. Interação com variáveis bio-fisiológicas	284
7.	Contributos adicionais para a precisão diagnóstica: BO, Asma e síndrome de sobreposição de doença pulmonar obstrutiva	294
	Limitações do Estudo e Investigações Futuras	299
	Conclusões	303
	Bibliografia	307
	ANEXOS	337
	Anexo 1 – Ficha de extracção de dados dos processos clínicos	337
	Anexo 2 – Carta informativa ao próprio ou às famílias	339
	Anexo 3 – Inquérito Respiratório	343
	Anexo 4 – Aprovação pela Comissão de Ética da FML	360
	Anexo 5 - Aprovação pela Comissão de Ética Administração do HSM	361
	Anexo 6 – Folha de consentimento	362

Índice de Figuras

Figura	Título	Página
1	Curva de <i>Fletcher-Peto</i> .	51
2	Patamares prognósticos na DPOC	53
3	Relação entre mortalidade por doenças respiratórias infantis e mortalidade normalizada subsequente por Bronquite Crónica e Enfisema	59
4	Crescimento e desenvolvimento pulmonar de acordo com a resposta a lesões pulmonares seriadas, ao longo do tempo	72
5	Representação hipotética da história natural de uma doença crónica	82
6	Estudo epidemiológico de Melbourne	85
7	Estudo de <i>Dunedin</i> , evidenciando o “encarreamento” da função respiratória	87
8	Bronquiolite necrotizante. Aspectos histológicos	97
9	Bronquiolite necrotizante. Aspectos histológicos	97
10	Bronquiolite obliterante. Aspectos histológicos	98
11	<i>Mixed model</i> para <i>z-score</i> do Peso relativamente à idade	179
12	<i>Mixed model</i> para <i>z-score</i> da Altura relativamente à idade	180
13	<i>Mixed model</i> para <i>z-score</i> do IMC relativamente à idade	181
14	Evolução dos <i>z-scores</i> de FEV ₁ por doente (Grupo BO), nas idades em que foram efectuadas as determinações ao longo do tempo do estudo	185
15	EFR de doente do grupo BO, efectuado aos 5,8 anos de idade, na 1ª observação	186

Índice de Figuras

16	EFR de doente do grupo BO, efectuado aos 4,5 anos de idade, na 1ª observação	187
17	EFR de doente do grupo BO efectuado aos 8,5 anos de idade	188
18	EFR de doente do grupo BO efectuado aos 11 anos de idade, no decurso do acompanhamento	189
19	EFR de doentes do grupo BO. Casos de pré-afogamento e SSJ	190
20	Evolução do <i>z-score</i> FEV ₁ por doente (doentes do grupo Asma) ao longo do tempo de estudo	191
21	Rectas de regressão derivadas da análise de regressão <i>mixed model</i> , para <i>z-score</i> de FEV ₁ tendo a idade como factor de medições repetidas para BO e Asma	196
22	Rectas de regressão derivadas de análise de regressão <i>mixed model</i> , para <i>z-score</i> de FEV ₁ /FVC tendo a idade como factor de medições repetidas para BO e Asma	197
23	Rectas de regressão derivadas de análise de regressão <i>mixed model</i> , para RV/TLC tendo a idade como factor de medições repetidas para BO e Asma	198
24	Rectas de regressão derivadas de análise de regressão <i>mixed model</i> , para <i>z-score</i> FEV ₁ tendo o <i>z-score</i> Peso como factor de medições repetidas para BO e Asma	200
25	Rectas de regressão derivadas de análise de regressão <i>mixed model</i> , para RV/TLC tendo o <i>z-score</i> Peso como factor de medições repetidas para BO e Asma	200
26	Distribuição dos doentes do grupo BO, pela sua origem geográfica e área de residência	201
27	Imagem de TC-AR em inspiração (grupo BO)	211
28	Imagem de TC-AR em inspiração (grupo BO)	211

29	Imagem de TC-AR em expiração (grupo BO)	211
30	Imagem de TC-AR em expiração (grupo BO)	212
31	Imagem de TC-AR inspiração (I) e expiração (E) (grupo BO)	212
32	Imagem de TC-AR inspiração (I) e expiração (E) (grupo Asma)	213
33	Imagem de TC-AR em inspiração (grupo Asma)	213
34	Área sob a curva ROC para o parâmetro funcional respiratório FVC%t	234
35	Área sob a curva ROC para o parâmetro funcional respiratório FEV ₁ %t	234
36	Área sob a curva ROC para o parâmetro funcional respiratório RV%TLC	235
37	Área sob a curva ROC para hipoatenuação inspiratória na TC-AR	237
38	Área sob a curva ROC para retenção gasosa expiratória na TC-AR	238
39	Área sob a curva ROC para bronquiectasias na TC-AR	238

Índice de Quadros

Quadro	Título	Página
I	Factores de risco na génese da DPOC	57
II	Etiologias da bronquiolite obliterante	105
III	Grelha de classificação de TC-AR	145
IV	Interpretação dos resultados para IgE específicas	160
V	Análise de 3 <i>clusters</i> para identificação do 3º grupo de diagnóstico	171
VI	Diagrama de demografia populacional global nos estudos	173
ESTUDO LONGITUDINAL		
VII	Caracterização clínica dos doentes por grupo de diagnóstico	175
VIII	Caracterização dos EFR por grupos de diagnóstico	176
IX	Caracterização nutricional na primeira observação	177
X	Características antropométricas na 1ª observação	177
XI	Características antropométricas na última observação	178
XII	Modelações <i>mixed model</i> (peso em função da idade)	178
XIII	Modelações <i>mixed model</i> (altura em função da idade)	179
XIV	Modelações <i>mixed model</i> (IMC em função da idade)	180
XV	Etiologia no episódio inicial de doença no grupo BO	182
XVI	Resultados dos EFR na 1ª observação por grupos de diagnóstico	184
XVII	Análise de correlação de <i>Spearman</i> para o grupo de diagnóstico BO entre valores iniciais de EFR e a idade no início da doença, ventilação mecânica e internamentos	185
XVIII	Análise de correlação de <i>Spearman</i> para o grupo de diagnóstico Asma entre valores iniciais de EFR e a idade no	192

	início da doença, ventilação mecânica e internamentos	
XIX	Classificação funcional respiratória por grupo de diagnóstico de acordo com <i>cutt-offs</i> de referência, no 1º estudo funcional respiratório	193
XX	Declives dos parâmetros funcionais respiratórios derivados de análise de regressão <i>mixed model</i> tendo a idade como factor de medições repetidas para BO e Asma	194
XXI	Declives de RV/TLC derivadas de análise de regressão <i>mixed model</i> tendo a idade como factor de medições repetidas para BO e Asma	195
ESTUDO TRANSVERSAL		
XXII	Características demográficas e clínicas por grupo de diagnóstico	203
XXIII	Características socio-demográficas, ambientais e antecedentes familiares de atopia por grupo de diagnóstico	204
XXIV	Factores clínicos por grupo de diagnóstico	206
XXV	Parâmetros antropométricos por grupo de diagnóstico	207
XXVI	Caracterização nutricional por grupo de diagnóstico	208
XXVII	Achados na TC-AR por grupo de diagnóstico de acordo com a grelha desenvolvida	210
XXVIII	Comparação dos grupos BO e Asma face aos <i>scores</i> dos achados de TC-AR	214
XXIX	Comparação dos grupos BO e Asma face às variáveis da função respiratória	215
XXX	Análise de correlação de <i>Spearman</i> entre os achados de TC-AR e os valores funcionais respiratórios para o grupo BO	216/17
XXXI	Análise de correlação de <i>Spearman</i> entre os achados de TC-AR e os valores funcionais respiratórios para o grupo Asma	218
XXXII	Resultados dos Estudos Funcionais Respiratórios por grupo	220

	de diagnóstico	
XXXIII	Classificação funcional respiratória por grupo de diagnóstico e por parâmetro, de acordo com <i>cutt-offs</i> de referência	221
XXXIV	Correlação entre valores da prova de broncodilatação e Estudos Funcionais Respiratórios dos doentes, no global	222/23
XXXV	Valores de parâmetros de obstrução, nos Estudos Funcionais Respiratórios dos doentes, no global, relativamente à Exposição ao Fumo do Tabaco	224
XXXVI	Valores de DL,CO dos doentes por grupo de diagnóstico	226
XXXVII	Resultados da P6MM por grupo de diagnóstico	226
XXXVIII	Resultados da P6MM por grupo de diagnóstico e por género	227
XXXIX	Resultados laboratoriais do hemograma e sub-populações linfocitárias	228
XL	Expressão de atopia por grupo de diagnóstico	230
XLI	Correlação entre parâmetros funcionais respiratórios e valores nos testes de Atopia	231
XLII	Fenotipagem AAT: distribuição por grupo de diagnóstico	232
XLIII	Área sob a curva ROC e pontos de corte (<i>cutt-off</i>) das variáveis de função respiratória	235
XLIV	Área sob a curva ROC e avaliação de concordância entre 2 <i>clusters</i> através do coeficiente <i>Kappa</i> de <i>Cohen</i> para variáveis de função respiratória	236
XLV	Taxa de adequabilidade para os valores de função respiratória. Análise de 3 <i>clusters</i>	237
XLVI	Área sob a curva ROC para valores dos achados de TC-AR	239
XLVII	Taxa de adequabilidade para os achados de TC-AR. Análise de 3 <i>clusters</i>	240
XLVIII	Área sob a curva ROC para variáveis de atopia	240

XLIX	Área sob a curva ROC e avaliação de concordância entre 2 <i>clusters</i> através do coeficiente <i>Kappa de Cohen</i> para atopia	241
L	Taxa de adequabilidade para atopia. Análise de 3 <i>clusters</i>	242
LI	Área sob a curva ROC para variáveis de inflamação	243
LII	<i>Cluster</i> final com as 5 variáveis seleccionadas que revelaram a melhor classificação por grupo de diagnóstico	243
LIII	<i>Cluster</i> final com os valores das 5 variáveis seleccionadas que revelaram a melhor classificação por grupo de diagnóstico	244
LIV	Resultados principais de estudos funcionais respiratórios em doentes com BO publicados na literatura	279/80

Lista de Publicações

No contexto do Projecto Investigacional da actual Tese:

1. Bandeira T, Negreiro F, Ferreira R, Salgueiro M, Lobo L, Aguiar P, Trindade JC. Clinical, radiological and physiological differences between Obliterative Bronchiolitis and Problematic Severe Asthma in adolescents and young adults as early origins of the overlap syndrome? Submetido ao Thorax, ID THORAX/2010/150755
2. Bandeira T, Negreiro F, Hoo A, Silva AM, Aguiar P, Trindade JC and Bush A. Lung function in obliterative bronchiolitis compared to problematic severe asthma. Submetido ao Eur Respir J, ERJ-01350-2010
3. Bandeira T, Lobo L, Negreiro F, Aguiar P, Trindade JC. High resolution CT features in a pediatric population with nontransplant obliterative bronchiolitis. Correlation with lung function and problematic asthma. Em revisão pelos autores
4. Bandeira T, Negreiro F, Silva AM, Ferreira R, Aguiar P, Trindade JC. Estudo evolutivo de função respiratória numa população pediátrica e de adultos jovens com bronquiolite obliterante não associada a transplantação pulmonar e asma problemática. Rev Port Pneumol 2009 XV (suplem 2): S58 - C36. Seleccionada como uma das 6 melhores apresentações do Congresso Português de Pneumologia 2009 e apresentada na Reunião da Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica 2010 (26 de Junho). Disponível em WWW:<URL: http://www.congresosepar.es/sesiones/estudio_evolutivo_funco_respiratoria_numa_populaco_pediatica_e_adultos_jovens_com_bronquiolite_obliterante_no_associada_transplantaco_pulmonar_bo_e_asma_problematICA.html
5. Bandeira T, Ferreira R, Negreiro F, Aguiar P, Silva A M, Trindade JC. Lung function growth into adulthood in pediatric patients with non-transplant obliterative bronchiolitis and severe asthma. Chest Meeting Abstracts, 2009, 136:38S-b
6. Bandeira T, Almodovar T, Salgueiro M, Bastardo C, Trindade JC. FEV1 response to bronchodilation in pediatric patients with non-transplant obliterative bronchiolitis and asthma: similarities to adult patients in the discriminative value for diagnosis Chest Meeting Abstracts, 2009, 136: 38S-c-39S-c
7. Lobo L, Bandeira T. Contribuição da TC de alta resolução no diagnóstico e evolução de bronquiolite obliterante não associada a transplantação (BO). Acta Ped Port 2009, 40 (5); suplem I: S24-CO12

8. Bandeira T; Negreiro F; Silva AM; Ferreira R; Aguiar P; Trindade JC. Estudo evolutivo de função respiratória numa população pediátrica e de adultos jovens com bronquiolite obliterante não associada a transplantação pulmonar (BO) e asma problemática. Acta Ped Port 2009, 40 (5); suplemento I: S24 – CO 11
9. Bandeira T, Lobo L, Silva AM, Trindade JC. Post-infectious and chemical obliterative bronchiolitis (PicOB). A Portuguese experience. 2008. Disponível em WWW:<URL: http://www.ersnet.org/learning_resources_player/abstract_print_08/main_frameset.htm

No contexto da doença pulmonar crónica e obstrutiva em Pediatria:

1. Carolina Constant C, Sampaio I, Negreiro F, Aguiar P, Silva AM, Salgueiro M, Bandeira T. Environmental tobacco smoke exposure and respiratory morbidity in school age children. Rev Port Pneumol. 2010. Aceite para publicação.
2. Fermeiro J, Bandeira T, Lobo L, Pereira L. Discinesia ciliar primária revisitada: a propósito de três casos clínicos. Rev Port Pneumol. 2010. Aceite para publicação
3. Constant C, Sampaio I, Negreiro F, Aguiar P, Silva AM, Salgueiro M, Bastardo, T Bandeira. Exposição ao fumo do tabaco (EFT) e morbilidade respiratória em crianças em idade escolar. Rev Port Pneumol 2009 XV (suplem 2): S84 – C58
4. Saianda A, Nogueira P, Gouveia R, Lobo S, Silva AM, Bandeira T. Reactive airway disease after bronchiolitis in infancy. Are recruitment biases influencing results? 2008. Disponível em WWW:<URL: http://www.ersnet.org/learning_resources_player/abstract_print_08/main_frameset.htm
5. Bandeira T, Trindade JC. Origem na idade pediátrica da doença pulmonar obstrutiva crónica do adulto. Parte 1: indicadores de risco na evolução. Acta Pediatr Port 2004; 35: 225-31
6. Bandeira T, Nunes T. Long-term follow-up of chronic lung disease of infancy. Pediatr Pulmonol Suppl. 2004; 26:106-7
7. Ferreira R, Bandeira T. Oxigenoterapia de longa duração em pediatria: lições do passado e orientações para o futuro. Acta Pediatr Port 2003; 34: 69-78
8. Nunes T, Bandeira T. Displasia Broncopulmonar revisitada – dez anos de experiência numa consulta de referência. Acta Pediatr Port 2002; 33: 169-79

No contexto de Estudos Funcionais Respiratórios em Pediatria:

1. Constant C, Sampaio I, Negreiro F, Aguiar P, Silva AM, Salgueiro M, Bandeira T. Respiratory disease screening in school age children using portable spirometry. Submetido ao Jornal de Pediatria. JPED-64
2. Constant C, Sampaio I, Negreiro F, Aguiar P, Silva AM, Salgueiro M, Bandeira T. Utilização de espirometria portátil no rastreio de patologia respiratória em crianças em idade escolar. Acta Ped Port 2009, 40 (5); suplemento I: S65 – POS 97. Grande Prémio SPP para a melhor comunicação
3. Saianda A, Bandeira T. Estudo funcional respiratório do lactente – estado da arte e aplicabilidade clínica. Acta Pediatr Port 2009;40(4):168-74
4. Bandeira T. Avaliação funcional respiratória na criança. Perspectivas actuais. Necessidades futuras. Rev Port Pediatr 1993; 24: 145-6

Abreviaturas

Função respiratória e tolerância ao esforço

Foram adoptadas as normas propostas pela European Respiratory Society [Eur Respir J 1993; 6 (suppl. 16): 5-40] sobre padronização da avaliação funcional respiratória. De acordo com este consenso, os países da então Comunidade Europeia comprometeram-se a utilizar as abreviaturas em inglês, presentes no documento, e a designação por extenso, na língua nacional.

BTPS - *Body temperature, barometric pressure and saturated with water vapor*

CDV - curva de débito volume

DL_{CO} - factor de transferência pulmonar do monóxido de carbono

DL/VA - capacidade de difusão pulmonar/volume alveolar

FEF₂₅₋₇₅ - débitos forçados expiratórios entre os volumes 25-75% da capacidade vital

FEV₁ - Volume Expiratório Forçado no 1º segundo

FEV₁/FVC - FEV₁ em percentagem da capacidade vital forçada

FEV_t - Volume Expiratório Forçado por unidade de tempo

FRC - Capacidade Residual Funcional

FVC - Capacidade Vital Forçada

IC - Capacidade Inspiratória

IOS - oscilometria de impulso

P6MM - prova de 6 minutos de marcha

PEFR - Débito Máximo Instantâneo

R_{aw} - resistências aéreas

RTC - manobra expiratória forçada parcial (*rapid thoracic compression*)

RV - volume residual

RV/TLC - razão entre o volume residual e a capacidade pulmonar total

Abreviaturas

RV-RTC - manobra expiratória forçada partir de volumes elevados (*raised volume, rapid thoracic compression*)

sR_{aw} - R_{aw} específica ($R_{aw} * TGV$)

TGV - volume de gás intratorácico

TLC - capacidade pulmonar total

V'maxFRC - débitos máximos ao nível da capacidade residual funcional

VC - capacidade vital

Notações especiais, operações matemáticas e apresentação relativamente aos valores de referência e técnicas de FR

%X - X como percentagem do valor de referência

ΔX_A - variação de X para a variável A

SDS - *z-scores*

X%Y - X como percentagem de Y

V/T - volume/tempo

Genéricas

AAT - alfa-1-antitripsina

AP - auscultação pulmonar

AdV - adenovírus

ATS - *American Thoracic Society*

BD - broncodilatação

BO - bronquiolite obliterante

BONT - bronquiolite obliterante não associada a transplantação

BOOP - bronquiolite obliterante com pneumonia em organização

BOS - BO pós-transplante

BTS - *British Thoracic Society*

CAMP - *Childhood Asthma Management Program*

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

CV - coeficiente de variação

DBP – displasia broncopulmonar

DCP - Doença Ciliar Primária

DP – desvio padrão

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ECCS - Comunidade Europeia do Carvão e do Aço

ECRHS - *European Community Respiratory Health Survey in Adults*

EFR – estudos funcionais respiratórios

EFT - exposição ao fumo do tabaco

Eo – eosinófilos

ERS – *European Respiratory Society*

FC - frequência cardíaca

FQ - Fibrose Quística

GINA – *The Global Initiative for Asthma*

GOLD - *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

Hb - hemoglobina

HRB - hiperreactividade brônquica

HSM – Hospital de Santa Maria

IFI – imunofluorescência indirecta

IgX – Imunoglobulina X

IgGn - sub-classes IgGn

IL – interleuquinas

IMC – índice de massa corporal

IRB - infecção respiratória baixa

LIG - leve para a idade gestacional

Abreviaturas

LLN – limite inferior do normal (*lower limit of normal*)

LPEFR - Laboratório Pediátrico de Estudos Funcionais Respiratórios

NHANES III -*Third National Health and Nutrition Examination Survey*

PCR - Proteína C Reactiva

RGE - refluxo gastro-esofágico

SpO₂ - saturação percutânea de oxigénio

SSJ – Síndrome de Stevens-Johnson

TC - tomografia computadorizada

TC-AR - tomografia computadorizada de alta resolução

TSC – testes de sensibilidade cutânea

TP – Tuberculose pulmonar

VM - ventilação mecânica

VS - Velocidade de sedimentação

VSR – vírus sincicial respiratório

Δ - delta, variação de um parâmetro

Prefácio

Os estudos fisiopatológicos constituem a espinha dorsal do conhecimento da doença respiratória e foram centrais no desenvolvimento da Pneumologia Pediátrica nas décadas de 40 – 50 do século XX, permitindo um melhor conhecimento da expressão fisiopatológica de doença. Com a função respiratória do lactente nas décadas de 70 - 80, e o conhecimento da fisiologia do desenvolvimento pulmonar, foram lançadas as bases para uma abordagem baseada na evidência da doença respiratória em pediatria (Godfrey et al., 2004).

A diferenciação da Pneumologia Pediátrica foi reforçada com o acesso endoscópico possibilitado pela miniaturização dos equipamentos induzido pela necessidade de melhor caracterizar o compromisso morfológico e histopatológico da via aérea na criança (Wood & Fink, 1978).

Em 1995 a Pneumologia Pediátrica foi reconhecida como uma Assembleia na Sociedade Europeia de Pneumologia (ERS) e em 2009 proposto um novo *syllabus* para formação homogénea na Europa (Harmonised Education in Respiratory Medicine for European Specialists – Paediatric HERMES) (Gappa et al., 2009).

Integrei, em 1991, a equipa de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria (HSM). A diferenciação e a especialização do Serviço de Pediatria do HSM, desde 1976, em áreas específicas fizeram com que este fosse estruturado em unidades funcionais. Em 1989, a 1ª Comissão de Saúde Materno-Infantil estabeleceu a rede de referência materna e neonatal que promoveu a reorganização das Unidades de Neonatologia o que, em conjunto com Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos, contribuiu definitivamente para a melhoria dos cuidados de saúde na área materno-infantil nos últimos 20 anos e para a queda da mortalidade perinatal e infantil ao mesmo tempo que promoveram a sobrevivência de doentes crónicos ou graves com as respectivas sequelas.

De forma paralela ao que ocorria internacionalmente, a conquista da prematuridade promovia a alta de crianças dependentes de tecnologia. Era por isso necessário que as crianças com alta das Unidades Neonatais dispusessem de locais com igual qualidade de prestação para os suportar. Dessa forma fui

confrontada pelo Dr. Marques Pinto com o desafio de iniciar uma Consulta de Displasia broncopulmonar (DBP) e desenvolver um Laboratório Pediátrico de Estudos Funcionais Respiratórios que viesse a possibilitar estudar os doentes pulmonares desde muito precocemente.

Os critérios de oxigenoterapia prolongada, a utilização de interfaces em Pediatria e muito particularmente no lactente, a monitorização e a colocação domiciliária das crianças com dependência prolongada de tecnologia foi outro desafio que enfrentei (Bandeira T et al., 1990a; Bandeira T et al., 1990b; Bandeira & Nunes, 2004; Ferreira R & Bandeira T, 2003; Nunes T & Bandeira T, 2002).

Nos estudos da função respiratória das crianças com doença pulmonar crónica, com idade suficiente para colaborar na espirometria – fibrose quística e bronquiolite obliterante - utilizei inicialmente o espirómetro *Vitalograph Compact*®. Nessa altura, realizei um estágio em hospitais com experiência em Pneumologia Pediátrica. Contactei os Dr. Robert Dinwiddie, até há poucos anos o Responsável pela *Respiratory Unit* do Hospital for Sick Children, em Londres e o Prof. John Warner da Unidade Respiratória do Brompton Hospital. Em Fevereiro de 1991 iniciei um período de estágio de 2 meses, repartidos de forma igual pelas duas Unidades. Curiosamente, o Prof. John Warner tinha-se mudado para Southampton e tinha iniciado funções em sua substituição o Dr. Andrew Bush, um pneumologista de adultos que se mudara para a pediatria, com gravatas e peúgas com bonecos e a capacidade de transformar a forma de olhar a doença pulmonar crónica em pediatria (Bush A, 2008). A disponibilidade de ambos e de outros elementos da equipa influenciou definitivamente a forma como vejo a pneumologia pediátrica.

Após um longo percurso (Bandeira T, 1993; Bandeira T, 1999; Bandeira T, 1995), em 2001 estavam finalmente reunidas as condições para o pleno funcionamento do Laboratório Pediátrico de Estudos Funcionais Respiratórios (LPEFR), equipado com pletismografia corporal e estudo da difusão, um espaço próprio e técnicas cardiopneumologistas dedicadas exclusivamente à criança, permitindo a realização de estudos funcionais respiratórios de acordo com as recomendações e exigências das Sociedades Internacionais (MacIntyre et al., 2005; Miller et al., 2005b; Miller et al., 2005a; Pellegrino et al., 2005; Wanger et al., 2005).

Entretanto várias publicações sugeriam a possibilidade de executar estudos funcionais respiratórios no lactente (Gappa et al., 2006; Hulskamp et al., 2005; Hulskamp et al., 2006; Lum et al., 2006; Narang I et al., 2006; Pillow et al., 2006; Stocks et al., 1996) e em crianças em idade pré-escolar (Arets et al., 2001; Klug & Bisgaard, 1997a; Klug & Bisgaard, 1997b; Klug & Bisgaard, 1998; Klug et al., 2000; Nystad et al., 2002).

Em 2002, estagiei durante 4 meses no “Infant and Pre-school Lung Function Laboratory da Portex Unit do Institute of Child Health” em Londres, beneficiando de Bolsa de Curta Duração concedida pelo Serviço de Bolsas de Curta Duração da Fundação Calouste Gulbenkian. É responsável por esta Unidade, a Prof. Janet Stocks, considerada a “Rainha” da função respiratória do lactente (Godfrey et al., 2004) que, em conjunto com a equipa, não só mostrou o maior interesse em apoiar-nos tanto em relação ao treino funcional respiratório nas mais diversas áreas em curso na *Portex Unit*, como em relação a projectos de investigação e de formação subsequentes. Recentemente foi uma das grandes impulsionadoras da actualização das equações de referência para valores funcionais respiratórios ao longo da vida.

Reflectia-se a evolução do Mundo Ocidental. A tuberculose, doença para a qual a Unidade de Pneumologia constituía uma referência absoluta nas décadas de 80 – 90, pelas personalidades dos Drs. Rui Lopes e Isabel Amaral (Nunes T et al., 2000) entrara em declínio (Godfrey et al., 2004) e assumiam uma importância crescente as doenças que cursavam com sibilância, quer em internamento, quer em ambulatório (Taussig et al., 1989). Na última década fomos acompanhando o lançar das bases para uma melhor definição e acompanhamento de bronquiolite aguda (Gouveia R et al., 2010; Pequito M et al., 2002; Saianda A et al., 2004; Saianda A et al., 2005) para o surgimento, a partir dos estudos longitudinais atrás descritos, de evidência razoável para a classificação fenotípica da sibilância e, pelo menos de forma retrospectiva, do seu prognóstico (Bandeira T & Amaral I, 1993; Sampaio I et al., 2010) e interessámo-nos, muito particularmente, pelo estudo da expressão rara em idade pediátrica, da doença pulmonar crónica obstrutiva moderada a grave (Bandeira T & Trindade JC, 2004) e naturalmente, pelos recursos que permitiriam um melhor diagnóstico (Bandeira T, 1991;

Bandeira T, 1993; Bandeira T, 1995; Bandeira T, 1999) e consequente orientação terapêutica.

Em 2005 surgiram assim duas novas consultas na Pediatria, sob a égide do Prof. Costa Trindade como coordenador das Unidades de Pneumologia e de Alergologia – a consulta de Pneumologia do Interno da Especialidade, efectuada sob tutela e dedicada essencialmente ao acompanhamento de crianças com sibilância recorrente em idade pré-escolar e crianças com asma ligeira, e a consulta de Asmologia orientada para a recepção de doentes com asma grave ou de difícil controlo, efectuada sob a responsabilidade da Dra. Rosário Ferreira. Como se verá, existe alguma sobreposição entre estes doentes e outros com doença pulmonar obstrutiva crónica, e não é incomum a transição destes doentes entre consultas.

Paralelamente, ao longo das décadas de 80-90 iniciara-se no HSM, o estudo por tomografia computadorizada na criança. Em 1997, o Dr. Fonseca Santos escrevia: “A tomografia computadorizada melhorou a capacidade do radiologista para diagnosticar e localizar as doenças torácicas. A capacidade de resolução transaxial tem considerável impacto ... na análise de doenças parenquimatosas complexas como a fibrose quística (FQ). A tomografia computadorizada de alta resolução abre novas áreas de pesquisa no efeito da infecção no pulmão em desenvolvimento, na quantificação da displasia broncopulmonar e na prevalência das complicações da asma. A tomografia computadorizada espiral, pela rapidez de aquisição de dados, vem sendo referida como mais vantajosa em crianças não cooperantes. Esta técnica veio afastar da prática clínica a tomografia convencional” (Amaral MI et al., 1997).

Embora muito do desenvolvimento no estudo da doença pulmonar crónica da criança tenha sido suscitado pela FQ, esta doença constitui um modelo de obstrução brônquica “bronquítico” com os fenómenos infeccioso e inflamatório considerados como de maior relevância na patogénese e fisiopatologia da doença pulmonar crónica destes doentes, enquanto a DBP é o modelo “enfisematoso” de doença pulmonar crónica (Bourbon et al., 2009). Decididamente, a interrupção algures no tempo do desenvolvimento pulmonar, que aproxima a DBP da bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BO) com início na infância (Quadro), e a pesquisa dos factores de susceptibilidade individuais

que contribuem, depois da lesão, para uma resposta anómala do pulmão na sua regeneração, foram ganhando pertinência crescente, nomeadamente no acompanhamento da criança com doença pulmonar crónica, quando me questionava quanto à adequação das medidas terapêuticas empregues, orientada de forma inequívoca para a exploração da doença pulmonar obstrutiva crónica não FQ.

Sobreposição entre DBP e Bronquiolite Obliterante

Anomalia	Bronquiolite obliterante	Displasia broncopulmonar
Evolução clínica	Lesão inicial → evolutivo	Semelhante
Compromisso aéreo > parenquimatoso	+++	++/+++
△Vascular	+++	++/+++
Exacerbações	++	++
Perda funcional	Obstrutivo/restritivo	Obstrutivo/restritivo

(por cortesia de Schidlow, comunicação pessoal, ACCP, 2009).

Em 2001, a pergunta “Can chronic obstructive lung disease (COPD) criteria be used to manage bronchiectasis and obliterative bronchiolitis in children surviving severe lung infection?”, que dera título ao *poster* com apresentação oral apresentado no *11th Annual ERS Congress*, em Berlim (Pereira J et al., 2001), não teve qualquer resposta, nem causou impacto. Foi necessário esperar pelo desenrolar da década para que os “gigantes” da pneumologia pediátrica actual proclamassem de forma clara as origens precoces da DPOC (Bush A, 2008; Martinez, 2009) e que algum interesse começasse a despontar sobre a bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

Resumo

Contribuição para o Estudo das Origens Pediátricas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica do Adulto – Bronquiolite Obliterante Pós-Infecciosa.

Os doentes com Bronquiolite Obliterante (BO) são em regra referenciados pela gravidade da sua situação clínica. A maioria apresenta tosse persistente, dispneia e perturbação do crescimento após um episódio de bronquiolite mais grave e com evolução mais arrastada. Fervores à auscultação pulmonar são uma constante. Desconhece-se a evolução a longo prazo de bronquiolite obliterante e permanece alguma confusão diagnóstica entre esta e outras doenças pulmonares obstrutivas crónicas com início precoce na vida.

A identificação de marcadores que identifiquem a BO, que determinem a sua expressão fenotípica, extensão do compromisso e a evolução clínica e fisiopatológica, constitui um desafio na investigação diagnóstica da doença pulmonar obstrutiva crónica.

Esta tese teve como principal objectivo caracterizar alterações funcionais respiratórias e imagiológicas que, de forma específica, permitissem quantificar a gravidade do atingimento fisiopatológico da BO e identificar factores diagnósticos que, em conjunto, permitissem distingui-la de outras patologias obstrutivas, como Asma problemática ou de difícil controlo (Asma), e pudessem ser utilizados como marcadores prognósticos e de resposta a terapêuticas.

Foi desenhado um estudo com duas componentes, uma longitudinal observacional, retrospectiva, com medições repetidas em duas populações (BO e Asma) e outra consistindo no estudo transversal, comparativo entre as duas populações.

O estudo longitudinal investiga a extensão do compromisso fisiopatológico e compara a velocidade de crescimento ou declínio dos resultados funcionais respiratórios e antropométricos em 30 doentes com BO, comparativamente a 28 doentes com asma, ao longo de um período médio de observação por doente, de 6 anos, abrangendo desde o grupo pré-escolar ao adulto jovem. Para determinar

os declives dos resultados dos estudos funcionais respiratórios (EFR) foi utilizado o método de modelação para medições repetidas ao longo do tempo, "*general linear mixed model*".

O estudo transversal investiga a associação entre compromisso da estrutura e função, através da análise dos resultados de EFR e de achados de TC de alta resolução (TC-AR) e dos factores de risco clínicos, ambientais, atópicos e inflamatórios e o seu impacto na evolução clínica, na globalidade dos doentes e por grupo de diagnóstico. Neste estudo incluíram-se 25 doentes com BO e 15 doentes com Asma, maioritariamente subgrupos da anterior análise. Por último, através de análises de curvas ROC e de *clusters*, pretendeu-se investigar o poder discriminante destas variáveis face à precisão diagnóstica para BO e Asma e a eventual identificação de um grupo com características de sobreposição.

Os resultados deste estudo evidenciam a precocidade do declínio dos volumes pulmonares e dos débitos ventilatórios nos doentes com BO (z-score FEV₁-0,09/ano e FEV₁/FVC -0,17/ano), com persistência do padrão de retenção gasosa, claramente distintos do que ocorre no grupo Asma. Nos doentes com Asma verifica-se aumento dos volumes pulmonares e dos débitos ventilatórios e apenas a razão FEV₁/FVC decresce, embora com uma velocidade de declínio significativamente diferente (z-score FEV₁ +0,02/ano e FEV₁/FVC-0,02/ano).

O padrão de retenção aérea foi um achado fisiopatológico importante no grupo BO e embora se tivesse verificado um declínio da razão RV/TLC ao longo dos anos, estes doentes permaneciam insuflados na última avaliação. O TLC manteve-se normal na quase totalidade dos doentes. Uma resposta positiva ao broncodilatador foi mais frequente no grupo Asma, mas verificou-se numa proporção significativa de doentes com BO, distinta de acordo com o valor seleccionado para a sua valorização (variação percentual ou volume de variação relativamente ao basal).

Em ambos os grupos verificou-se um predomínio do género masculino e de exposição ao fumo de tabaco (superior a 60%). Internamento prolongado por um episódio agudo de doença respiratória inferior, numa criança previamente saudável, sobretudo consequente a uma infecção grave de etiologia viral, e a persistência de ferveores na auscultação pulmonar foram os factores clínicos que

caracterizaram BO. Em ambos os grupos ocorreu perturbação nutricional, traduzida por IMC revelador de desnutrição ou excesso de peso/obesidade, numa proporção elevada de doentes. A atopia ocorreu com maior frequência no grupo Asma, sem que se tivessem demonstrado associações determinantes com outros factores.

Verificou-se associação entre o compromisso funcional e a extensão e gravidade dos achados morfológicos encontrados na TC-AR, com particular relevância nos doentes do grupo BO, sendo quase imperceptível no grupo Asma, proporcionando elementos adicionais para a caracterização e discriminação entre estes diagnósticos.

Aumento do volume pulmonar, hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória e padrão de atenuação em mosaico foram achados de TC-AR em ambos os grupos de diagnóstico. Porém, a extensão destas alterações em conjunto com bronquiectasias, espessamento da parede brônquica e bronquiolectasias foram mais graves nos doentes com BO, permitindo a discriminação com o grupo Asma.

A conclusão mais surpreendente desta tese é ter verificado uma enorme sobreposição entre o espectro das características clínicas, funcionais, imagiológicas e atópicas entre os doentes com BO e a asma de difícil controlo. Na análise final, $FVC\%t$, ΔFEV_1 (ml), testes de sensibilidade cutânea, IgE para *D.pteronyssinus* e padrão em mosaico de atenuação, foram as variáveis que apresentaram valores mais extremos na identificação dos grupos de diagnóstico BO e Asma e permitiram a identificação de um 3º grupo com características de sobreposição, com valores intermédios entre ambas as patologias.

Demonstrou-se, adicionalmente, a aplicabilidade de ferramentas de medida, interpretação e análise, com poder diagnóstico em diferentes doenças pulmonares obstrutivas crónicas, num largo espectro etário, permitindo a continuidade de avaliação na transição entre a idade pediátrica e a idade adulta.

Os resultados desta investigação poderão influenciar o desenho de estudos e os cálculos, em investigações futuras, e em ensaios clínicos terapêuticos.

Abstract

Early origins of adult lung disease - post infectious obliterative bronchiolitis

Patients with Bronchiolitis Obliterans (OB) are referred to the hospital usually by the seriousness of their medical condition. Most displays persistent cough, dyspnea and growth impairment after a severe episode of acute bronchiolitis in a previously healthy child. Rates are a constant. Long-term prognosis remains to be established and there seems to be some overlap between this and other chronic obstructive pulmonary disease beginning in early life.

Identifying markers of OB phenotypic expression, determining the extension of impairment and clinical and lung function evolution, represents a challenge in the diagnostic investigation of chronic obstructive pulmonary diseases.

The aim of this thesis was three-fold: 1) to characterize the lung function compromise and HRCT features of cases with OB, from one tertiary pediatric respiratory unit; 2) to find discriminative factors between OB and other obstructive diseases, such as difficult to control asthma (Asthma); and 3) to assess whether diagnostic tools from adult recommendations were applicable in pediatric patients, and could be used longitudinally as markers of prognostic and therapeutic responses.

The study design had two components: 1) a longitudinal observational, retrospective study, with repeated measurements in two populations (BO and Asthma); and 2) a cross-sectional study, comparing the two populations.

The longitudinal study investigates the extent of the lung function compromise and compares the trends of functional respiratory and anthropometric results in 30 patients with BO, compared to 28 patients with asthma, over an average period of 6 years/patient, ranging from the pre-school ages to the young adult. To determine the slopes of the results of lung function tests (LFT) we used the general linear mixed model for modeling repeated measurements over time.

Summary

The cross-sectional study investigates the association between structure and function, by analyzing the LFT results and high-resolution CT (HRCT) features, clinical and environmental risk factors, atopy and inflammation and its impact on clinical evolution. This study included 25 OB patients and 15 patients with Asthma, mostly subsets of the previous analysis. Finally, through ROC curves and clusters analysis we aimed to investigate the discriminating power of these variables face to the diagnostic accuracy for BO and Asthma and the possible identification of a group with overlapping characteristics.

The results of these studies demonstrate the precocity of the decline of lung volumes and airway flows in OB patients (z-score FEV_1 -0,09/year; FEV_1/FVC - 0,17/year), with persistence of airway trapping, clearly different from the group Asthma. In Asthma patients, lung volumes and airway flows showed a positive increment and only FEV_1/FVC reason declined at a rate significantly different from OB patients (z-score FEV_1 +0,02/year; FEV_1/FVC -0,02/year).

Air trapping was remarkable in OB patients and although RV/TLC reason showed a significant decline over time, these patients remained inflated in the last evaluation. The TLC remained normal in almost all patients. Despite bronchodilator airway hyperreactivity being more frequent in the Asthma group, it also occurred in a significant proportion of OB patients. This number differed according to the parameter selected (percentage variation or absolute amount of change from the basal values).

In both groups, there was a predominance of the male gender and exposure to tobacco smoke (over 60%). Having a long-term hospitalization after an acute episode of a severe lower respiratory viral infection, in a previously healthy child, and persistent rales were the predominant clinical features in OB patients. Nutritional compromise with BMI showing malnutrition or overweight/obesity occurred in both groups in a high proportion of patients. The atopy markers were more frequent in the Asthma group, without other relevant associations.

We noticed an association between LF compromise and the extent and severity of morphological findings found in HRCT, particularly relevant in the OB patients, being almost unnoticeable in Asthma group, providing additional elements for characterization and discrimination between these diagnoses. Increased lung volumes, inspiratory decreased attenuation, expiratory air trapping and mosaic

pattern were findings of HRCT in both diagnostic groups. However, the extent of these changes together with bronchiectasis, bronchial wall thickening and bronchiolectasis were more severe in OB, allowing for discrimination with Asthma.

The most startling conclusion of this thesis is the demonstration of a huge overlap between the spectrum of clinical, functional and CT features and atopic markers among patients with OB and difficult to control asthma. In the final analysis, FVC%t, Δ FEV₁(ml), skin Prick tests, IgE for *D.pteronyssinus* and a mosaic pattern of attenuation, were the variables that showed extreme values for the diagnosis of BO and Asthma groups and allowed for the identification of a 3rd group with overlapping characteristics, showing intermediate values between both pathologies.

It has been demonstrated, in addition, the applicability of measuring, interpretation and analysis tools used or adapted for this research plan, with diagnostic power in different chronic obstructive pulmonary disease and age spectrum, enabling continuity of evaluation of lung disease in the transition from pediatric ages to adulthood.

The results of this research will influence the design of studies and future calculations in both planning research and on therapeutic clinical trials.

Organização da Dissertação e Mapa Conceptual

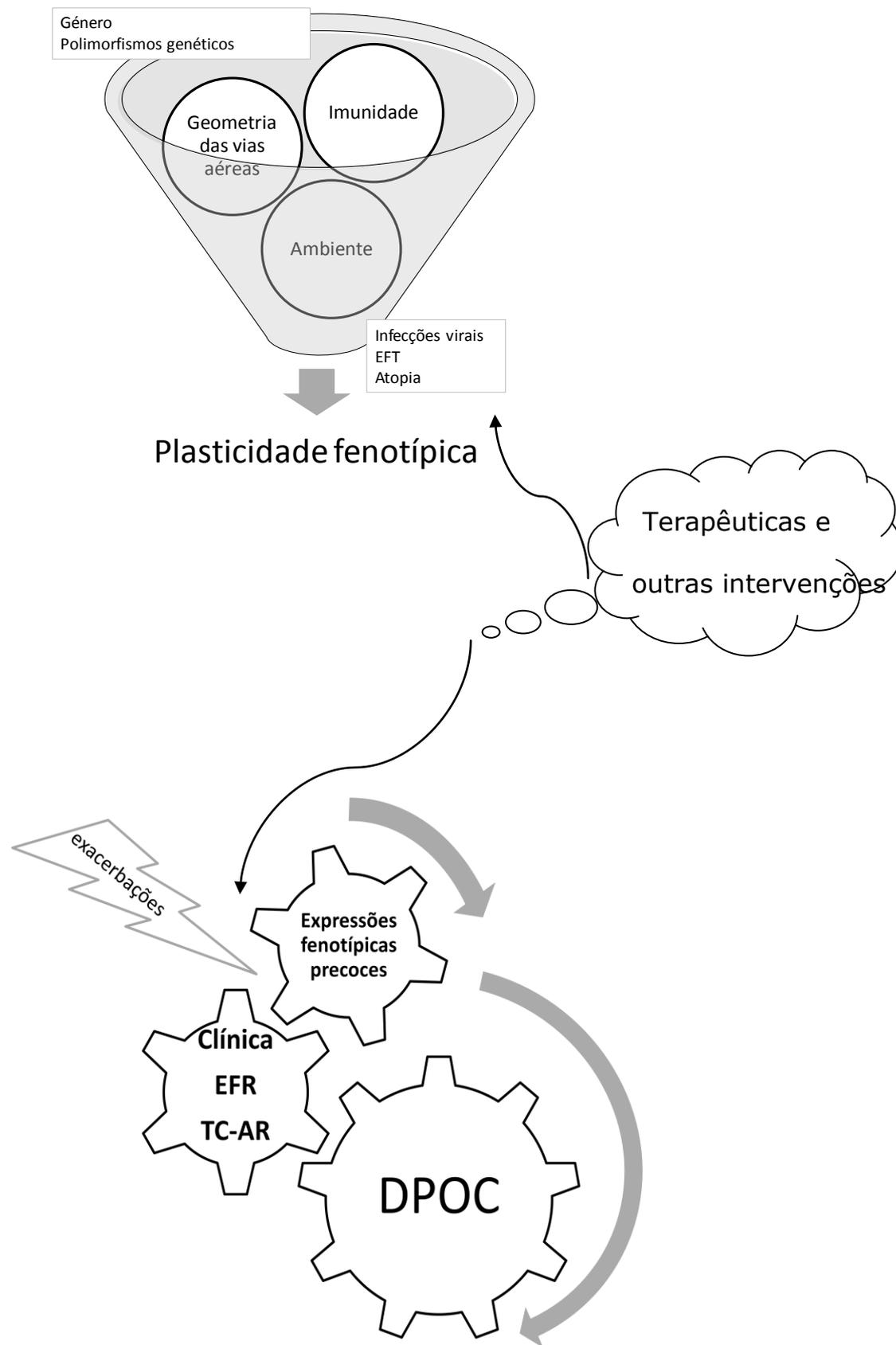
A presente dissertação é composta por 2 estudos que foram desenhados em complementaridade, após uma introdução geral com revisão da literatura.

O primeiro estudo consiste na determinação da evolução dos valores de função respiratória ao longo das 2 primeiras décadas de vida, sobretudo a segunda, e investiga a velocidade de crescimento, o declínio e a discriminação entre doenças pulmonares obstrutivas (Bronquiolite obliterante e Asma problemática ou de difícil controlo).

O segundo estudo investiga a expressão clínica e a relevância dos marcadores diagnósticos de gravidade e evolução e o seu poder discriminatório entre estas doenças pulmonares obstrutivas (factores clínicos, radiológicos, fisiopatológicos e laboratoriais).

Mantiveram-se subjacentes os conceitos que preconizam a dinâmica das expressões fenotípicas da doença pulmonar obstrutiva ao longo da vida, numa perspectiva evolucionista comportamental, da flexibilidade inicial para a estereotipia de resposta com o crescimento, com janelas de susceptibilidade e de intervenção e com períodos silenciosos (p.ex. a 2ª década de vida), em que o recurso a modelos objectivos de avaliação toma particular relevância.

Sobressaem da Introdução a evolução de conceitos históricos e definições relacionadas com a doença pulmonar obstrutiva crónica que culminam, não só com a convicção actual das suas origens pediátricas, mas também com o desconhecimento dos seus determinantes. Neste sentido, esta Tese detém-se apenas na adaptação de um modelo de estudo aplicável em idades pediátricas que permita a continuidade de avaliação para a idade adulta, necessária à precisão diagnóstica, ao estabelecimento prognóstico e à avaliação dos resultados de terapêuticas.



Introdução

I - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica: evolução de conceitos no adulto

Em 1819, René Laennec no “Tratado das Doenças do Tórax” descrevia, não só as alterações clínicas e histopatológicas da tuberculose, com a qual possivelmente morreu, mas de forma magistral, e pela primeira vez, as bronquiectasias, o pneumotórax, a pleurisia hemorrágica, a gangrena pulmonar, o enfarte e o enfisema (Ackerknecht EH, 1982; Calverley & Wedzicha, 2007). Laennec foi discípulo da Escola Clínica Francesa impulsionada por Jean Nicolas Couvisart, cuja essência pedagógica consistia numa combinação de exame físico e autópsico como base da Medicina Clínica (Ackerknecht EH, 1982).

Na sua História da Medicina, Ackerknecht sublinha que a doença é mais do que o romper da estrutura fisiológica e psicológica do indivíduo. Os factores sociais influenciam de forma determinante se a pessoa adoece ou não, como e com que resultados é tratada. Um médico não consegue apreciar precocemente quanto a sua profissão é uma parte e produto da sociedade, sempre interligada com a religião, filosofia, economia, política e a globalidade da cultura humana. A educação do médico, o seu papel na sociedade, a sua remuneração e a sua especialização, dependem das modas e das decisões sociais. A História da Medicina lida forçosamente com um fundo social não-científico, e como tal, traduz de forma ímpar os factores sociais, sem os quais os problemas da Doença e da Saúde não podem ser compreendidos (Ackerknecht EH, 1982).

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) constitui um paradigma do entrelaçar destas culturas. Calverley e Wedzicha afirmavam no periódico *Thorax*, em 2007, que a DPOC é actualmente motivo de preocupação clínica e de investigação activa, com forte representação em reuniões e congressos. Referem que nem sempre foi assim, e antecipam que, ao reflectir a demografia da cessação tabágica e a disponibilidade de terapêuticas mais eficazes, o impacto desta doença será diferente nos próximos 20 anos (Calverley & Wedzicha, 2007).

Embora o enfisema seja reconhecido desde o séc. XVIII, resultado dos estudos de Laennec, a DPOC foi colocada em agenda por três acontecimentos no séc. XX. O primeiro foi o impacto da I Guerra Mundial, em que a inalação de gases tóxicos desencadeou a investigação das trocas gasosas pulmonares. O segundo foi determinado pela necessidade de voar a alta altitude sem casualidades entre os pilotos durante a II Guerra Mundial, que fez renascer o interesse pelos estudos fisiológicos pulmonares. A capacidade de efectuar medições objectivas da função pulmonar transformou a compreensão da DPOC, numa altura em que os clínicos estavam extraordinariamente sensibilizados pelo aumento da mortalidade por causas respiratórias, como a "bronquite", após o "smog" de Londres em 1952 (Calverley & Wedzicha, 2007). Por último, os estudos de Sir Richard Doll sobre as causas de morte por cancro do pulmão que conduziram ao estabelecimento duma relação inequívoca entre esta entidade nosológica e o tabagismo demonstraram adicionalmente, que as mortes por cancro do pulmão associadas ao tabagismo, nos médicos ingleses, eram acompanhadas por um acréscimo semelhante de mortes por bronquite crónica e enfisema (Calverley & Wedzicha, 2007).

A terminologia clínica na DPOC só deixou de ser uma barreira ao progresso nesta área, depois dos trabalhos de Hogg et al, que em 1968 demonstraram a sobreposição entre a "bronquite britânica" e o "enfisema americano" e estabeleceram uma relação clara entre as características histológicas e as alterações funcionais respiratórias (Calverley & Wedzicha, 2007).

Em 1976, numa altura em que a definição de DPOC era ainda confusa e os doentes se dividiam em "pink puffers" e "blue bloaters", a monografia publicada por Fletcher et al. (Fletcher C. et al., 1976) constituiu um passo importante na clarificação da DPOC, ao demonstrar que os valores iniciais de função respiratória eram os determinantes mais fortes de evolução (Calverley & Wedzicha, 2007; Reilly, 2008). Estes conceitos continuam como referência do raciocínio médico na DPOC (Franciosi et al., 2006; Kerstjens HA et al., 1997; Rasmussen et al., 2002; Rennard & Vestbo, 2008; Stern et al., 2007; Stern et al., 2008). Com o objectivo de demonstrarem a "hipótese Britânica", que postulava a associação entre a hipersecreção brônquica e a perda de função respiratória, os autores estudaram, durante 8 anos, uma população masculina

de Londres e, apesar da selectividade da amostra, puderam demonstrar a perda funcional respiratória com a idade e o agravamento deste declínio na população fumadora, dando forma à “curva de Fletcher-Peto” (Fig. 1). No final do estudo, a hipersecreção brônquica perdia terreno como factor determinante na obstrução brônquica, sobressaindo a importância do tabagismo, levando a recusar a “hipótese britânica” (Fletcher C. et al., 1976).

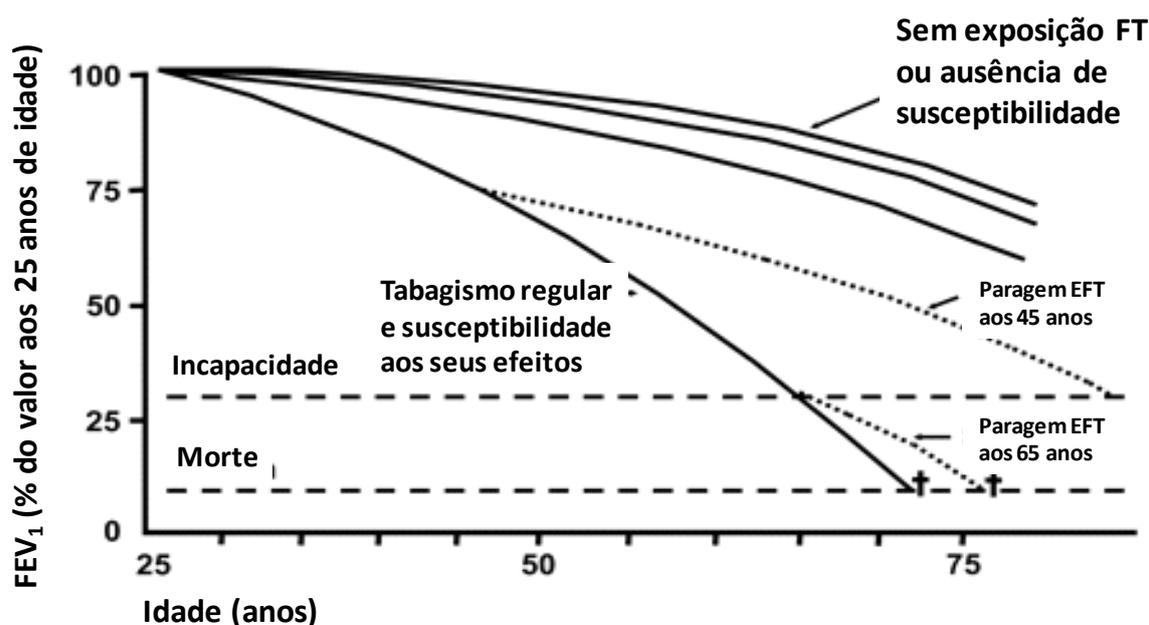


Figura 1. Curva de Fletcher-Peto. Fletcher e Peto sugeriram uma “história natural” para a limitação ao fluxo aéreo nos doentes com DPOC baseada no estudo de 8 anos numa população de trabalhadores masculinos Inglesa (Fletcher C. et al., 1976). Adaptado com permissão da Ref. Rennard & Vestbo, 2008. (EFT – exposição ao fumo do tabaco)

A progressão da doença, assumida na actualidade como uma característica fundamental na DPOC do adulto (Gold, 2009) é lenta, variável, heterogénea e difícil de caracterizar, pela dificuldade em recrutar e acompanhar um número suficiente de pessoas, durante o tempo necessário, para a obtenção de dados longitudinais significativos (Rennard & Vestbo, 2008).

Tem sido procurada a associação entre as componentes histológicas e fisiopatológicas, ou seja entre estrutura e função, na doença pulmonar crónica. O aumento da espessura entre a superfície epitelial e a camada muscular poderá contribuir para a hiperreactividade brônquica inespecífica, determinante do aumento da velocidade de declínio de FEV₁ em doentes com DPOC (Hogg et al., 2004; Tashkin et al., 1996), e o aumento do tecido conjuntivo no compartimento

da adventícia poderá contribuir para a obstrução fixa das vias aéreas, ao impedir a sua abertura durante a insuflação pulmonar (Hogg et al., 2004).

O nível máximo de função respiratória, atingido precocemente na idade adulta, constitui um factor de risco independente no determinismo da DPOC, sendo influenciado por uma multiplicidade de factores que ocorrem habitualmente muito cedo na vida ou que se vão repetindo, como sejam o número e gravidade de exacerbações pulmonares (Franciosi et al., 2006; Kerstjens HA et al., 1997; Rasmussen et al., 2002; Rennard & Vestbo, 2008; Stern et al., 2007; Stern et al., 2008).

Na sequência destes estudos, a obstrução brônquica tornou-se o marcador mais importante para o diagnóstico e compreensão da DPOC e a espirometria o método de eleição para detectar estas alterações (Gold, 2009; Calverley & Wedzicha, 2007; Reilly, 2008; Rennard & Vestbo, 2008). Desta forma, a investigação na DPOC, quer na procura de factores que susceptibilizam para os efeitos do tabagismo, quer de terapêuticas que atrasem o declínio da função respiratória integrou a derivada de tempo do FEV₁ durante um determinado período, $d(\text{FEV}_1)/dt$ (Reilly, 2008) como uma medida de avaliação de intervenções susceptíveis de modificar a história natural da doença.

Recentemente, Hoggs et al estabeleceram que a obstrução das pequenas vias aéreas na DPOC se associa a espessamento da parede da via aérea, por um processo de *remodeling* relacionado com a reparação tecidual e disfunção da *clearance* mucociliar, que resulta na acumulação de exsudados inflamatórios no lúmen bronquiolar. Adicionalmente, sugeriram que a colonização e a exacerbação infecciosa agravam a inflamação e conduzem a formas mais graves de obstrução aérea na DPOC (HOGG et al., 2004b), revitalizando a “hipótese britânica”.

O programa GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) adoptou uma definição única de DPOC, que a caracteriza como uma obstrução das vias aéreas que não é completamente reversível. Sublinha-se que esta obstrução é progressiva e que se associa a uma resposta inflamatória anómala do pulmão a partículas ou gases tóxicos (Gold, 2009; Reilly, 2008), que tem

carácter dinâmico, com múltiplas interferências, e está associada a factores de risco preexistentes.

Esta definição criou transitoriamente a noção de que a DPOC era uma doença operacionalmente definida pela espirometria e muito particularmente pelo FEV_1 , com repercussões no conhecimento epidemiológico, no acompanhamento e na terapêutica destes doentes (Gold, 2009; Reilly, 2008).

As bases fisiológicas da obstrução das vias aéreas, do compromisso da mecânica ventilatória, das trocas gasosas e da circulação pulmonar, em repouso e no esforço, estabelecidas gradualmente como *end-points* a partir dos finais da década de 70 do século passado, influenciaram a forma como os doentes eram tratados e estabeleceram patamares prognósticos (Fig. 2), inicialmente na DPOC do adulto, mas gradualmente estendendo-se a outras doenças como a fibrose quística, bronquiectasias e repercussões pulmonares da drepanocitose (Zemanick et al., 2010; Callaghan et al., 2005; Corey et al., 1997; Bastardo et al., 2009; Twiss et al., 2006; MacLean et al., 2008).

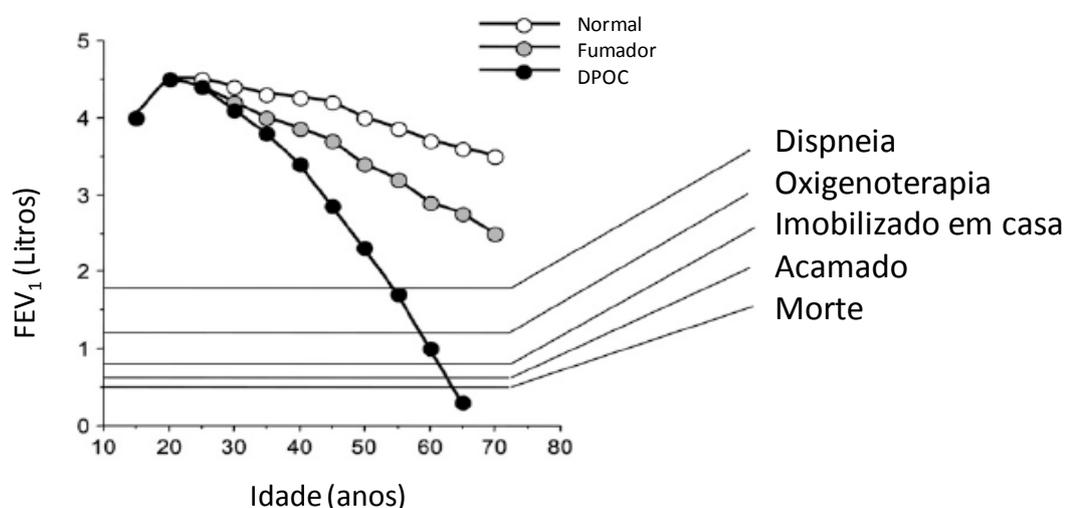


Figura 2. Patamares prognósticos na DPOC. À medida que a obstrução aumenta, os sintomas são mais graves, devendo ser considerada a enorme variabilidade individual. Adaptado com permissão da Ref. Rennard & Vestbo, 2008.

Os factores com influência na variação do FEV_1 são, como equacionado numa revisão por Kerstjens et al. em 1997, o nível máximo de função respiratória alguma vez atingido, a idade de início do declínio funcional respiratório, a duração do tempo da fase de patamar e a velocidade de declínio de função

respiratória (Kerstjens HA et al., 1997). Embora os diversos estudos enunciados nessa revisão apontassem para determinados valores de velocidade de declínio, a variabilidade das populações estudadas, as diferentes metodologias e os valores de referência utilizados foram desde logo valorizados como factores de confusão com influência na sua interpretação.

Um exemplo representativo da maior objectividade com que se começara a olhar para a DPOC foi constituído pelos ensaios de oxigenoterapia na década de 80 (1981) tendo a mortalidade como *end-point* e que baseados na evidência de que a hipoxémia era um factor com influência na mortalidade, criaram a justificação para o oxigénio domiciliário, não só na DPOC, mas em muitas outras doenças (Calverley & Wedzicha, 2007).

Adicionalmente contributos significativos provêm de outras áreas do conhecimento, como sublinhado por Wedzicha (Calverley & Wedzicha, 2007), com particular relevância para a tomografia computadorizada (TC), com capacidade de evidenciar a imagem *in vivo* onde a radiografia de tórax tinha demonstrado limitações, e a natureza inflamatória da DPOC afirmada por estudos histológicos. Apesar de faltar ainda a robustez adquirida pelos estudos fisiopatológicos, estas são as vias a explorar para a melhoria da compreensão do acompanhamento do doente com DPOC, não menosprezando a influência, também há muito pouco tempo reconhecida, das exacerbações e da importância do seu controlo (Calverley & Wedzicha, 2007).

De forma inequívoca são cada vez mais óbvias as diferenças de evolução nos doentes com DPOC, sendo os parâmetros fisiopatológicos insuficientes para elucidar estas diferenças prognósticas (Cazzola et al., 2008). Diferentes variáveis foram sendo sugeridas com interesse na avaliação da DPOC (Rennard & Vestbo, 2008; Cazzola et al., 2008). Efectivamente existe nesta, como em outras doenças, a necessidade de padronizar *end-points* e *outcomes* que possam servir para avaliar de forma reprodutível a eficácia de atitudes terapêuticas (Zemanick et al., 2010; Cazzola et al., 2008). Celli et al propuseram a utilização do índice de BODE [*body-mass index* (B), *degree of airflow obstruction* (O) *functional dyspnea* (D), *exercise capacity* (E)] na avaliação dos doentes com DPOC (Celli et al., 2004), baseando-se em factores de risco identificados como

influentes na mortalidade. Neste índice são contemplados aspectos como a obstrução das vias aéreas, o índice de massa corporal e a tolerância ao esforço.

Mais tarde alargou-se a possibilidade de avaliar o impacto da doença, a 6 medidas: função pulmonar (incluindo FEV₁), tosse com expectoração, dispneia, estado de saúde, reversibilidade brônquica e índice de massa corporal (IMC) (Celli et al., 2005b).

O IMC e a distância percorrida em seis minutos reflectem o envolvimento sistémico na DPOC, com valorização crescente, e partilham determinantes fisiopatológicos subjacentes (Celli et al., 2004). A avaliação de parâmetros como o estado de saúde correlacionam-se pouco com as variáveis fisiopatológicos, sugerindo que outros factores e mecanismos possam ter igualmente uma importância significativa na evolução da DPOC e possuam as suas próprias "histórias naturais" (Rennard & Vestbo, 2008).

Os doentes com DPOC exibem problemas em outros órgãos ou sistemas. A doença cardiovascular associa-se fortemente à gravidade na DPOC e constitui o maior risco de mortalidade. Outras expressões de doença no adulto, sugeridas como co-morbilidades ou manifestações sistémicas da DPOC, incluem a osteoporose, a fraqueza muscular, a anemia, a depressão e a doença trombótica (Rennard & Vestbo, 2008).

A progressão lenta da DPOC e a sua variabilidade clínica e fisiopatológica tem desencadeado um interesse crescente na definição de biomarcadores que possam ser utilizados na sistematização da doença e na avaliação de gravidade, progressão de doença e risco de agudização (Cazzola et al., 2008; Fogarty et al., 2007; Franciosi et al., 2006; Sin & Vestbo, 2009). Factores como a proteína C reactiva (PCR), factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), fibrinogénio, e contagem de leucócitos circulantes são alguns dos biomarcadores investigados (Donner & Bjermer, 2009; Hogg et al., 2004). Muitos destes marcadores têm demonstrado ser uma desilusão pela tentativa de espartilhar a DPOC como uma doença homogénea, quando na realidade ela tem múltiplas expressões fenotípicas (Abman S.H., 2001; Beasley et al., 2009; Jobe, 1999) e os doentes apresentam compromissos multissistémicos (Cazzola, 2009).

As consequências fisiopatológicas da obstrução brônquica, sobretudo a insuflação, têm sido sugeridas como os factores precipitantes da resposta inflamatória sistémica nestes doentes (Donner & Bjermer, 2009). No entanto, nenhum destes marcadores foi ainda validado como parâmetro com interesse clínico ou com capacidade para ser utilizado na investigação dos resultados das intervenções terapêuticas (Cazzola et al., 2008; Fogarty et al., 2007; Franciosi et al., 2006; Sin & Vestbo, 2009).

Tudo se complica, com a sobreposição e a incerteza diagnósticas, reconhecidas desde há vários anos, entre as diferentes expressões de obstrução brônquica. Constatou-se, por exemplo, que os doentes em oxigenoterapia de longa duração (OLD) estavam registados com 2 ou mesmo 3 diagnósticos diferentes (Soriano et al., 2003). Mais recentemente, Shaya et al. (Shaya et al., 2008) demonstraram a co-existência do diagnóstico de asma e DPOC, em quase metade dos doentes inscritos em programas de saúde nos EUA. Em editorial, Mannino especula se esta sobreposição não será atribuível a um terceiro grupo de doentes, com características de ambas as doenças e com um prognóstico mais grave (Mannino, 2008a).

Surge então a tendência para considerar a DPOC não como uma doença, mas como uma síndrome resultante de diferentes mecanismos de doença e com diferentes expressões, na antecipação de que a classificação fenotípica permitirá a aplicação de terapêuticas dirigidas a grupos seleccionados de doentes. O diagnóstico de subgrupos deverá incluir a avaliação clínica, fisiológica e genética, sendo óbvio que nesta análise mais específica, a classificação com recurso apenas a valores isolados de FEV₁ se torna insuficiente (Reilly, 2008).

Também a avaliação da causalidade da DPOC tem sofrido evolução nos últimos anos. O tabagismo está inequivocamente ligado à DPOC. A velocidade de declínio da função respiratória é menos acentuada nos doentes com doença ligeira a moderada que deixaram de fumar, em oposição ao declínio marcado nos que continuaram, Fig. 1 (Anthonisen et al., 1994). Estima-se que cerca de 20% dos doentes com DPOC não fumem (Rennard & Vestbo, 2008) e uma multiplicidade de publicações, surgidas sobretudo nos últimos 5 anos, aponta para a existência de diversos factores de risco para além da exposição activa ou passiva ao fumo do tabaco (EFT) e da poluição (Calverley & Wedzicha, 2007;

Rennard & Vestbo, 2008; Salvi & Barnes, 2009) na génese de DPOC (Quadro I)(Siafakas et al., 1995). Assiste-se assim ao revalorizar de factores genéticos, como a história de asma, pré-natais, como o atraso de crescimento intra-uterino, e de infecções respiratórias em idade pediátrica, má-nutrição e más condições socioeconómicas, como de grande importância na génese da DPOC. Na NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) introduziu-se como critério diagnóstico de DPOC o valor de FEV₁/FVC pós-broncodilatação <0.70 e verificou-se que cerca de 25% dos doentes nunca fumaram, estudos confirmados no Reino Unido (22,9%) e em Espanha (23,4%) [citado por (Salvi & Barnes, 2009)].

Quadro I: Factores de risco na génese da DPOC

Grau de certeza	Factores ambientais	Factores do Hospedeiro
Supostos	<ul style="list-style-type: none"> - Infecções a Adenovírus - Deficiência dietética de vitamina C - Poluição domiciliária 	<ul style="list-style-type: none"> - Predisposição genética - Grupo sanguíneo A
Boa evidência	<ul style="list-style-type: none"> - Poluição ambiental - Classe socioeconómica baixa - Ingestão de álcool - EFT em idade pediátrica - Outras exposições ocupacionais 	<ul style="list-style-type: none"> - Baixo peso ao nascer - Infecção respiratória pediátrica - Atopia (IgE elevada) - Hiperreactividade brônquica - História familiar
Seguros	<ul style="list-style-type: none"> - Tabagismo activo - Algumas exposições ocupacionais 	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiência de AAT
Adaptado de Siafakas et al., 1995		

Muitos Países colocaram a DPOC como prioridade, devido à alta prevalência da doença e à sua gravidade, procurando assegurar os meios diagnósticos, o acompanhamento e a educação, no estado basal e nas fases de agudização, com o objectivo de ultrapassar a morbilidade e a mortalidade desta doença incapacitante (Calverley & Wedzicha, 2007). Portugal está incluído nestes Países

através do programa GOLD (Gold, 2009) e encontrava-se, na década de 90 do século passado, no meio da lista da mortalidade atribuível ao tabagismo nos países ocidentalizados com um aumento em relação à década anterior (Viegi et al., 2001).

Face à importância da DPOC justifica-se recuar no “tempo/idade” e procurar compreender de onde partem e quais os factores que determinam as curvas de Fletcher. Embora, como se referiu, os estudos fisiopatológicos não esgotem as possibilidades de perscrutar a génese nem de avaliar a repercussão da doença pulmonar, eles são centrais em todas as tentativas de explicação e têm representado, nos últimos anos, de forma incondicional, as medidas mais robustas de avaliação longitudinal em estado de Saúde e de Doença, em inúmeras circunstâncias e patologias pulmonares, pelo que constituirão a espinha dorsal desta monografia.

II – Início da DPOC na idade pediátrica

A evidência da ligação entre as doenças respiratórias em idade pediátrica e a doença pulmonar crónica do adulto é antiga (Burrows B et al., 1977). Burrows et al. (Lebowitz & Burrows, 1977) descreveram há cerca de 30 anos, numa série de artigos realizados a partir de inquéritos efectuados a um grupo de 2.626 adultos, com idades superiores a 20 anos, em Tucson, Arizona, a relação entre as infecções respiratórias em idade pediátrica e a prevalência de sintomas respiratórios e doença pulmonar obstrutiva em idade adulta. Num dos estudos afirmaram a associação entre as infecções respiratórias em idade pediátrica e o declínio acelerado da função respiratória com o envelhecimento e com o tabagismo (Burrows B et al., 1977).

Barker et al, em 1986, na análise que fizeram aos certificados de óbito num grande número de indivíduos numa extensa área geográfica e em diferentes comunidades de Inglaterra e País de Gales, que classificaram como urbanas ou rurais e Londres Central ou Londres Periferia (Barker DJ & Osmond C, 1986), correlacionaram a mortalidade por infecções respiratórias em idade pediátrica

em 1921-5 com a mortalidade por DPOC cerca de 50 anos depois (1968-78) (Fig. 3).

Na discussão, apontam para o determinismo que infecções respiratórias muito precoces, em fase de desenvolvimento pulmonar, podem ter na causalidade de doença pulmonar crónica tardiamente na vida. Neste estudo (Barker DJ & Osmond C, 1986), a mortalidade por DPOC encontrava-se geograficamente associada a mortalidade anterior por pneumonia, bronquite e sarampo em idade pediátrica, e de forma menos acentuada com febre reumática, mas não com tosse convulsa, com a qual se verificou apenas uma baixa associação (Barker DJ & Osmond C, 1986).

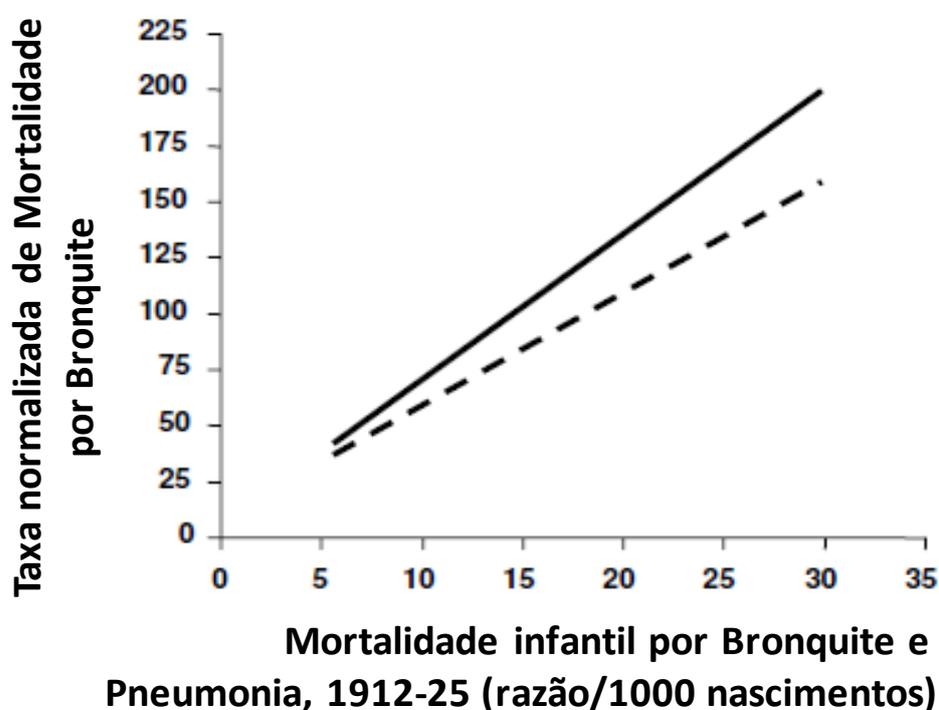


Figura 3. Relação entre mortalidade por doenças respiratórias infantis e mortalidade normalizada subsequente por Bronquite Crónica e Enfisema. Linha sólida representa os homens e a linha tracejada as mulheres. Uma elevada taxa de mortalidade infantil em várias comunidades está associada a uma alta mortalidade, na mesma região, por DPOC. Adaptado com permissão da Ref. (Barker DJ & Osmond C, 1986)

Os autores concluem que, de forma sobreponível ao que acontece na doença coronária, a elevada mortalidade por bronquite crónica é um legado de más condições sociais (Barker DJ & Osmond C, 1986). Lamont et al., mais tarde, afirmaram igualmente que as crianças de famílias pobres apresentavam maior

risco de contrair infecções respiratórias graves e que as crianças de famílias com profissões mais diferenciadas eram, em regra, mais altas e mais pesadas do que as filhas de trabalhadores indiferenciados ou manuais. As infecções respiratórias de repetição aumentaram o risco de desenvolvimento de doença pulmonar crónica aos 15 anos (Lamont DW et al., 1998)

Os estudos de Burrows citados anteriormente levaram, na década de 80 do século passado, ao desenho do maior estudo longitudinal prospectivo com início na altura do nascimento (Taussig et al., 2003; Taussig et al., 1989), com o objectivo de elucidar factores que contribuam para a génese da doença respiratória com início em idade pediátrica. Os resultados do estudo de Tucson têm influenciado, nas últimas décadas, a actuação diagnóstica e a intervenção terapêutica na doença respiratória sibilante dos primeiros anos de vida, a partir de pressupostos de discriminação entre fenótipos de sibilância, com implicações prognósticas ainda não completamente definidas.

A maior parte das doenças pulmonares crónicas, com início em idade pediátrica, carecem ainda de evidência suficiente que permita uma abordagem sistematizada. Contudo, os resultados provenientes de estudos longitudinais efectuados em idade pediátrica, ao longo dos últimos 20 - 30 anos, em diferentes áreas geográficas, sugerem que é em idade pediátrica que se definem os fenótipos e o determinismo de evolução funcional da patologia obstrutiva das vias aéreas (Brussee et al., 2004; Edwards et al., 2003; Haland et al., 2006; Henderson et al., 2008; Lowe et al., 2005; Martinez, 2009; Morgan et al., 2005; Taussig et al., 2003; Turner et al., 2002).

Recentemente Bush (Bush A, 2008) e Martinez (Guerra & Martinez, 2009; Martinez, 2009) reflectiram sobre o início muito precoce, em idade pediátrica, da doença pulmonar crónica a partir da revisão dos resultados provenientes destes estudos longitudinais. As conclusões, consistentes apesar das diferenças metodológicas, confirmam a importância de factores como os valores precoces de função respiratória, o peso ao nascer, o tabagismo passivo, as infecções respiratórias e a atopia, no determinismo evolutivo da doença respiratória. Adicionalmente sublinham a importância de janelas de susceptibilidade no desenvolvimento, conceito emergente proveniente da biologia do desenvolvimento e da teoria evolucionista (Martinez, 2009).

O início pediátrico da DPOC (Bush A, 2008) contraria a convicção da relação causal, muito restrita, da DPOC do adulto com o tabagismo activo, suportando evidências anteriores (Salvi & Barnes, 2009). Tal como referido e consubstanciando as descrições de outros autores, a DPOC, considerada apenas como uma doença inflamatória associada sobretudo ao tabagismo activo, descarta outros factores de causalidade, que assumem maior relevância perante o facto de existir uma percentagem significativa de fumadores que não desenvolvem a doença (Calverley & Wedzicha, 2007; Lokke et al., 2006; Rennard & Vestbo, 2008; Wang et al., 2004; Salvi & Barnes, 2009).

As discrepâncias entre a história tabágica e o desenvolvimento de DPOC encontram-se muito precocemente na vida (Bush A, 2008). Factores como infecções respiratórias em idade pediátrica, susceptibilidades genéticas relacionadas com ADN materno, determinismo genético do crescimento e desenvolvimento pulmonares poderão ser mais importantes na susceptibilidade para desenvolver DPOC, do que os polimorfismos relacionados com o *stress* oxidativo e a resposta inflamatória (Bush A, 2008).

Embora os estudos epidemiológicos mais recentes, iniciados na década de 80 do século passado, não sejam suficientemente longos para definir de forma absoluta a evolução funcional respiratória, desde o período neonatal até à velhice e morte, as conclusões, ainda que grosseiras e deduzidas a partir de sobreposição de resultados, atribuíveis a diferenças populacionais e metodológicas, demonstram a influência prolongada que alterações precoces da função respiratória têm ao longo de toda a vida (Bush A, 2008).

Naturalmente que o desenvolvimento de equipamentos e de metodologias de determinação da função respiratória adaptadas às diferentes idades pediátricas teve um papel preponderante nestas conclusões. A padronização das metodologias, e as recomendações para a sua utilização e interpretação, permitiram uniformizar os resultados destes estudos e tirar conclusões extrapoláveis de e para diferentes populações.

III - Estudos funcionais respiratórios em idade pediátrica: equipamentos, metodologias e valores de referência

Ainda que tentativas para medição da função respiratória no lactente tenham sido efectuadas ao longo dos últimos 100 anos, as metodologias do estudo da função respiratória em idade pediátrica foi limitada até há pouco tempo (Hammer & Eber, 2005). Os lactentes não compreendem nem executam as manobras necessárias aos estudos funcionais respiratórios (EFR) convencionais, pelo que a medição da função respiratória neste grupo etário apresenta particularidades, relacionadas com os equipamentos e com a metodologia de execução, que limitam estes estudos a centros especializados.

Algumas técnicas, como a pletismografia, foram desenvolvidas para determinação de EFR nos adultos e adaptados e miniaturizados para a criança, outras, como a mecânica respiratória passiva e a técnica de compressão toraco-abdominal rápida (RTC) para obtenção de manobra expiratória forçada parcial ou manobra expiratória forçada a partir de volumes elevados (RV-RTC) foram desenvolvidas especificamente para o EFR do lactente (Hammer & Eber, 2005; Stocks & Lum, 2005). Sendo inquestionável o interesse epidemiológico do EFR no lactente, a sua aplicação individual ainda é limitada pela inexistência de valores de referência em larga escala, decorrente da exigência e da morosidade das técnicas (Hammer & Eber, 2005).

O EFR no lactente permitiu adquirir conhecimentos fundamentais na compreensão da doença pulmonar crónica em idade pediátrica (Stocks & Lum, 2005), particularmente o esclarecimento dos mecanismos de doença no pulmão em desenvolvimento, a identificação precoce das alterações da função respiratória na doença crónica, como na FQ, e a identificação de factores de risco para o desenvolvimento de doença pulmonar crónica, por exemplo no recém-nascido pré-termo. Os estudos longitudinais efectuados desde o nascimento até à idade adulta, em saúde e na doença, têm dado um contributo inestimável para o esclarecimento da génese da doença pulmonar crónica obstrutiva.

A descrição do EFR no lactente encontra-se fora dos objectivos desta monografia, mas pelo interesse previsível na aplicabilidade clínica foi alvo de revisão recente pela autora e colaboradores (Saianda & Bandeira T, 2009; Stocks & Lum, 2005).

Acima dos 6 anos de idade, a avaliação funcional respiratória é efectuada com os equipamentos habitualmente utilizados no adulto e os procedimentos seguem as recomendações para cada uma das metodologias (MacIntyre et al., 2005; Miller et al., 2005b; Miller et al., 2005a; Pellegrino et al., 2005; Wanger et al., 2005).

A idade pré-escolar constituiu ainda um último reduto para o estabelecimento de recomendações de execução e interpretação dos EFR, uma vez que estas crianças são demasiado novas para colaborar, mas demasiado crescidas para sedar (Beydon et al., 2007). As recomendações para o EFR neste grupo etário, publicadas em 2007, resultado de trabalhos que vinham a ser desenvolvidos e comunicados, estabeleceram a ponte necessária à continuidade dos estudos de função respiratória, desde o período de lactente até à idade adulta, contribuindo de forma decisiva para a compreensão da fisiopatologia respiratória do crescimento.

Os estudos da mecânica ventilatória com determinação dos volumes pulmonares estáticos e débitos aéreos dinâmicos têm sido, inquestionavelmente, os que têm demonstrado maior robustez na reprodutibilidade e repetibilidade, pelo que têm sido utilizados, de forma sistemática, como factores prognósticos e como medida de avaliação das intervenções terapêuticas. Dado o predomínio da perturbação obstrutiva na doença respiratória crónica, na asma, bronquiolite obliterante, FQ, bronquiectasias não associadas a FQ ou displasia broncopulmonar (DBP), os parâmetros espirométricos (FVC, FEV₁ e FEF₂₅₋₇₅ e RV) têm sido relevantes no diagnóstico precoce do compromisso pulmonar, no estadiamento da gravidade, na estimativa do declínio anual e da velocidade de declínio (Callaghan et al., 2005; Corey et al., 1997; Bastardo et al., 2009; Twiss et al., 2006; Henderson et al., 2008; Doyle et al., 2006; Turner et al., 2002; Brussee et al., 2004; Morgan et al., 2005; Haland et al., 2006; Edwards et al., 2003; Martinez, 2009; Taussig et al., 2003; Lowe et al., 2005; Narang et al., 2006; Northway et al., 1990).

A valorização e a comparação dos EFR ao longo do crescimento foi dificultada, durante muitos anos, pelo emprego de diferentes metodologias e equipamentos, diferentes estratégias de interpretação e pela utilização de diferentes equações de referência, a maior parte das quais não adaptadas aos grupos em estudo, ou desadequadas, pela antiguidade das suas determinações. Este reconhecimento levou a um enorme esforço de actualização de equipamentos, de normas, de recomendações e de equações de referência, de forma a proporcionar uma harmonização de metodologias e estratégias interpretativas, permitindo finalmente as comparações multicêntricas.

Na interpretação da espirometria, as normas (Pellegrino et al., 2005) recomendam a utilização de dados da "Third National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES III). Embora estes dados incluam adultos e crianças abaixo dos 8 anos, neste caso, os valores são calculados por extrapolação, o que condiciona imprecisões nas estratégias interpretativas (Pellegrino et al., 2005; Subbarao et al., 2004). Neste caso, poder-se-iam utilizar diferentes equações de acordo com diferentes grupos etários, com a conseqüente descontinuidade nos pontos de transição, dos quais o mais significativo porventura é a adolescência, criando imprecisões interpretativas (Stanojevic et al., 2008).

A problemática estende-se aos parâmetros utilizados nas equações de referência, como a idade e a altura, nos períodos de crescimento rápido na criança e a variabilidade das determinações individuais ao longo da gama idade/altura com assimetrias na distribuição, que impediam o emprego de análise de regressão múltipla convencional. Um grupo de trabalho investigou, então, a possibilidade de fazer colagem de diferentes bases de dados ao longo de diferentes idades (Stanojevic et al., 2008) com recurso a métodos utilizados na construção de curvas de referência do crescimento.

Este estudo (Stanojevic et al., 2008) apresenta uma abordagem nova na modelação das variáveis espirométricas, com construção de curvas de referência para "todas as idades", empregando um modelo único, com variação gradual ao longo da idade, para explicação da relação complexa entre a função respiratória, a altura e a idade, na puberdade e na idade adulta precoce. Adicionalmente, estenderam as referências do NHANES III, de forma a incluir crianças desde os 4

anos de idade e utilizaram a variabilidade inter-individual no estabelecimento dos limites mais baixos da normalidade (LLN).

Estas curvas foram obtidas inicialmente a partir de dados de 4 Centros: NHANES III, que inclui uma população norte-americana dos 8 aos 80 anos (Hankinson et al., 1999); crianças dos 4 aos 19 anos das escolas londrinas, da década de 90 (Rosenthal et al., 1993), que constituem a referência da *British Thoracic Society* (BTS) para a Pediatria no Reino Unido; dados adicionais provenientes de um estudo belga (Lebecque P et al., 1991) que utilizou a espirometria para validação da técnica de oscilação forçada, em crianças dos 5 aos 18 anos e, finalmente, dados de um estudo canadiano (Corey M et al., 1976) que avaliou indivíduos saudáveis dos 4 aos 40 anos, para desenvolver equações de referência. Mais recentemente, o mesmo grupo estendeu os valores de referência espirométricos para as crianças dos 3 aos 7 anos, com inclusão de grupos provenientes de diversos estudos, maioritariamente obtidos na última década (Stanojevic et al., 2009).

Estas curvas de referência aplicáveis em “todas as idades” permitiram conclusões fundamentais para a interpretação de resultados espirométricos. Os valores da razão FEV_1/FVC decrescem rapidamente com a idade, com média de 0,90 em crianças mais jovens e pequenas, aproximando-se de 1,0 aos 3 anos, sendo esta razão superior no género feminino, diferença que se acentua depois dos 10 anos de idade. Desmistifica-se aqui que o valor “normal” de FEV_1/FVC não é fixo em valores de 0,70, como sugerido pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Barnes P et al., 2008), mas é idade-dependente. Os valores de FEV_1/FVC mais altos, encontrados precocemente, reflectem a relativa desproporção entre as vias aéreas de maiores dimensões relativamente aos volumes pulmonares, em associação com uma constante de tempo menor, enquanto na adolescência, a queda rápida do FEV_1/FVC reflecte provavelmente as diferentes velocidades de crescimento das vias aéreas e do pulmão (crescimento dissináptico) deste período, que pode ser particularmente marcado no sexo masculino, no qual se verifica crescimento pulmonar mesmo depois da paragem do crescimento somático (Quanjer et al., 1995; Becklake MR, 2003; Merkus PJ et al., 1996).

Estes valores de referência, além de mais precisos, vieram modificar os conceitos de normalidade. A prática corrente expressa as variáveis fisiológicas em percentagem dos valores teóricos (i.e., $100 \times [\text{observado/teórico}]$) baseados na variabilidade inter-individual. Para o FEV₁ e FVC a mediana é de 100%, com variabilidade convencionada, como coeficiente de variação (CV), de 10% e o intervalo de normalidade de ± 2 CV da mediana, ou seja 80 – 120%. Quando a variabilidade é colocada em função da idade, verifica-se que a variabilidade de 10% só se observa num intervalo de idades entre os 15 e os 35 anos. Nas crianças mais jovens e nos adultos com mais idade, o CV do FEV₁ aproxima-se dos 15%, o que estende o intervalo da normalidade para valores entre 70 e 130%.

Verificou-se então a necessidade de obter alternativas à expressão dos valores de referência. O emprego de *z-scores*, em substituição da % dos valores teóricos, obvia à necessidade de estabelecer pontos de corte para definição de normalidade nas diferentes idades, já que integram o CV na equação [*z score* = (% teórico – 100) /CV] (Stanojevic et al., 2008). Embora as recomendações para interpretação de EFR não sugiram de forma explícita a utilização de *z-scores* definem que o limite inferior da normalidade corresponde ao percentil 5, na distribuição de frequências (Pellegrino et al., 2005) pelo que, quando os dados seguem uma distribuição normal, *z-score* de -1,64, equivale ao percentil 5.

A recomendação de que cada centro deve desenvolver as suas próprias equações de referência, raramente é exequível (Chinn et al., 2006; Stanojevic et al., 2007), pelo que o desenvolvimento de equações de referência provenientes de múltiplas origens se reveste de extraordinária importância na avaliação e comparação de resultados.

Para a compreensão da génese antenatal da DPOC e dos mecanismos para interpretação contextualizada dos estudos funcionais respiratórios é fundamental possuir um conhecimento aprofundado do desenvolvimento pulmonar (Bush A, 2008).

IV - Desenvolvimento pulmonar: do período de lactente à idade adulta

Os períodos críticos do desenvolvimento pulmonar são a segunda metade da gravidez e os primeiros dois anos de vida. Existe uma interação significativa entre as vias aéreas e o desenvolvimento pulmonar. As “amarras” da rede alveolar às vias aéreas constituem um importante mecanismo de manutenção do calibre aéreo, pelo que a falência da alveolarização pode conduzir a obstrução ao fluxo aéreo (Bush A, 2008).

Apesar das semelhanças anatómicas, os sistemas respiratórios da criança e do adulto são significativamente diferentes, com particular destaque para os primeiros anos de vida. O rápido crescimento que ocorre nesta altura da vida é acompanhado por alterações substanciais da fisiologia respiratória, principalmente no que se refere a: 1) influência da parede torácica, 2) resistência e complacência das vias aéreas, 3) estrutura e relação como parênquima pulmonar.

A parede torácica do lactente é muito complacente quando comparada com a do adulto, influenciando a distensão pulmonar. A redução das forças em direcção ao exterior permite a desinsuflação pulmonar até baixos volumes durante a expiração, condicionando a tendência para o encerramento aéreo durante a respiração em volume corrente, instabilidade na capacidade residual funcional (FRC) e diminuição das trocas gasosas ao nível alveolo-capilar. Simultaneamente, afecta a própria estabilidade da parede, condicionando uma tendência para a retracção da parede torácica e colapso das vias aéreas de menor calibre, aumentando, em consequência, o trabalho respiratório. Estas diferenças implicam a redução do volume pulmonar em repouso, a retenção aérea na presença de doença das pequenas vias aéreas e o aumento da desigualdade da ventilação /perfusão (V/Q).

O lactente e a criança em idade pré-escolar são, por isso, particularmente susceptíveis à obstrução das vias aéreas e à sibilância durante os primeiros anos de vida.

A configuração da caixa torácica do lactente constitui uma desvantagem na capacidade para aumentar a eficiência pulmonar. A posição mais horizontal das costelas e a sua constituição cartilaginosa comprometem o potencial para a expansão torácica, que desta forma é feita sobretudo à custa do diafragma. Também a inserção costal do diafragma na criança pequena é mais horizontalizada, condicionando menor pressão de contracção, tendo como resultado uma menor expansão pulmonar. Em conjunto com a complacência da parede torácica, estes aspectos determinam redução da eficiência mecânica do sistema respiratório, com redução da capacidade adaptativa ao esforço (Hoo, 2004).

No recém-nascido de termo, as vias aéreas estão praticamente desenvolvidas (Hislop, 2002). As vias aéreas intrapulmonares subdividem-se progressivamente dando lugar às divisões brônquicas lobares e segmentares. Por vezes esta divisão é dicotómica, mas, na maioria dos casos, resulta em vias aéreas com calibres e comprimentos diferentes. O número de divisões desde o hilo até à periferia varia entre uma média de 8 segmentos nos lobos superiores, e de 24 nos segmentos maiores dos lobos inferiores, pelo que o pulmão não pode ser descrito como um modelo único. Esta divisão brônquica destina-se a assegurar condições óptimas para o fluxo aéreo. A redução gradual do calibre das vias aéreas, de 1,8 cm até 0,6 mm no adulto, em conjunto com uma área de corte transversal, que vai de 2,5 cm² na traqueia, até 180 cm² à periferia, facilita este fluxo aéreo. No adulto, por cada geração de divisão brônquica a partir da 16, a área de corte transversal quase que duplica, aproximando-se de 150 m² (maior do que um campo de ténis) (Stocks & Hislop, 2001).

O aumento, em diâmetro e comprimento, da árvore brônquica ao longo do 1º ano de vida, resulta numa importante redução das resistências das vias aéreas. Os lactentes são respiradores nasais preferenciais, ou mesmo exclusivos e, durante os primeiros 6 meses de vida (Hoo, 2004; Stocks & Hislop, 2001), a resistência das vias aéreas superiores constitui cerca de 50% da resistência total das vias aéreas. A contribuição das vias de menor calibre é reduzida nesta fase do desenvolvimento, não ultrapassando possivelmente 10% do total (Stocks & Hislop, 2001). Assim, nesta "zona silenciosa" do pulmão, é necessário que exista

um compromisso muito extenso, para que a resistência das vias aéreas aumente significativamente (Stocks & Hislop, 2001).

A menor resistência das vias aéreas, condicionada pela cartilagem brônquica em forma de ferradura, pelos mecanismos de fixação ao parênquima pulmonar e pelo volume e tónus do músculo liso da parede brônquica, determina uma maior tendência ao colapso das vias aéreas. Estas sofrem alterações pós-natais profundas, com aumento do músculo liso e da reactividade brônquica (Bush, 2005).

O número de alvéolos no momento do parto, estimado entre nenhum e 5×10^7 , e a idade em que termina a alveolarização, entre os 2 e os 20 anos, é controverso (Bush, 2005). É consensual que a formação alveolar se inicia por volta das 30 semanas de gestação, que o recém-nascido de termo possui cerca de 1/3 a 1/2 do número de alvéolos do adulto e que, em grande parte, a multiplicação alveolar ocorre até por volta dos 6 meses, estando praticamente completa até aos 2-3 anos de idade (Hislop, 2002; Bush, 2005; Stocks & Hislop, 2001). No pulmão do adulto existe ventilação colateral entre os alvéolos através dos poros de *Kohn*. No recém-nascido e no primeiro ano de vida, estes poros não existem, desenvolvendo-se a partir daí.

A formação de milhões de alvéolos traduz um processo complexo de divisão e de dobragem. Cada uma destas unidades é envolvida por um capilar. O sinal molecular que determina este processo é ainda desconhecido, mas aparentemente regulado de forma pré-determinada. Após um crescimento pulmonar muito rápido, ao longo do primeiro ano de vida, em que o volume pulmonar passa de 25 ml às 30 semanas de gestação, para 250 ml ao ano de idade, inicia-se um aumento regular do pulmão, que decuplica até cerca dos 10 anos, verificando-se então uma diminuição da velocidade desse crescimento, que se mantém até por volta dos 18 anos. Este aumento de volume dá-se sobretudo à custa do aumento do tamanho e da área de superfície alveolar (Hislop, 2002; Bush, 2005; Stocks & Hislop, 2001). Em todas as idades, os rapazes possuem um número superior de alvéolos (Hislop, 2002). Efectivamente o pulmão é único, na medida em que cresce sem preencher completamente a sua função pós-natal, mas está pronto a funcionar (Hislop, 2002). O volume

pulmonar está estreitamente relacionado com o peso e o comprimento da criança (Stocks & Hislop, 2001).

Este ritmo de crescimento tem implicações fisiológicas e auxilia a compreender porque é que as lesões precoces neo ou pós-natais têm um efeito persistente ao longo da vida (Bush, 2005; Stocks & Hislop, 2001).

Na puberdade existem alterações importantes da conformação torácica, sobretudo nos rapazes, acompanhando as alterações de volume pulmonar, traduzindo-se num aumento significativo da capacidade vital, do FEV₁ e da capacidade pulmonar total (Bush, 2005), após o que o crescimento pulmonar continua de forma linear.

O declínio dos volumes pulmonares inicia-se possivelmente na 3^a década de vida (Stocks & Hislop, 2001), sendo maior no sexo masculino e mais rápido nos doentes com aumento da reactividade brônquica. Os factores que determinam o volume residual (RV) modificam-se com a idade. Nos adultos jovens, o RV é atingido quando os músculos respiratórios não conseguem comprimir mais o pulmão. Nas crianças e nos adultos mais velhos, o RV reflecte o calibre das pequenas vias aéreas e a duração do esforço respiratório. O RV aumenta cerca de 50% entre os 20 e os 70 anos devido à retenção aérea e à perda da recolha elástica. Durante este período, a capacidade vital (VC) reduz-se para cerca de 75% do melhor valor atingido na idade adulta (Stocks & Hislop, 2001).

Estudos longitudinais da função respiratória demonstram que o crescimento pulmonar e das vias aéreas segue um percurso pré-determinado, que os anglo-saxónicos denominam como "tracking", pelo que a função respiratória individual tende a permanecer na mesma posição relativa (mesma curva ou canal) ao longo da vida (Stocks & Hislop, 2001). Enquanto as vias de condução aérea estão presentes na totalidade no momento do nascimento, aumentando apenas em tamanho ao longo do crescimento, os alvéolos crescem em tamanho e número. Depois dos 2 anos de idade o crescimento parenquimatoso deve-se essencialmente ao crescimento alveolar. É pois possível que a partir dessa altura, as vias de condução aérea e os espaços alveolares apresentem um crescimento isotrópico (Stocks & Hislop, 2001).

O género exerce uma influência não desprezível na função ventilatória. Embora o volume e o número de alvéolos sejam superiores nos rapazes, a função ventilatória é inferior nos rapazes nos primeiros anos de vida. As raparigas possuem débitos expiratórios superiores. Com o crescimento, a capacidade vital aumenta mais lentamente nas raparigas, indiciado pelo aumento da razão RV/TLC durante o crescimento. Os calibres mais reduzidos das vias aéreas periféricas, nos rapazes, predispõem-nos para sibilância nos primeiros anos de vida. O aumento do crescimento relativo das vias aéreas nos rapazes pode explicar parcialmente a melhoria mais marcada, habitualmente verificada nos rapazes com doença pulmonar (Stocks & Hislop, 2001). Stocks e Hislop sublinham que quanto mais baixo o patamar de função respiratória atingido, maior a velocidade do seu declínio na idade adulta (Stocks & Hislop, 2001).

No que diz respeito à etnicidade, as diferenças que incluem volumes pulmonares e débitos aéreos mais baixos, na raça negra, parecem relacionar-se sobretudo com a razão do comprimento tronco-perna (Stocks & Hislop, 2001).

Diversos factores, pré e pós natais, interferem com o crescimento alveolar e a reactividade brônquica: nutrição, hipoxia, hiperóxia, amniocentese, fármacos, nicotina (Stocks & Hislop, 2001; Edwards et al., 2003; Hoo et al., 2004; Hancox et al., 2009; Hayatbakhsh et al., 2009), tendo sido valorizada a associação entre a função respiratória na idade adulta e o peso ao nascer (Dezateux & Stocks, 1997; Shaheen & Barker, 1994).

Apesar do "tracking" e do determinismo que os factores descritos exercem na função respiratória ao longo da vida, estudos efectuados em animais sugerem alguma capacidade de recuperação pulmonar a agressões exógenas, demonstrando que existe crescimento pós-cirúrgico compensatório, mas com exagero da dissociação aérea/parenquimatosa, acentuando o crescimento dissináptico pulmonar (Ravikumar et al., 2007).

O pulmão apresenta-se, assim, como um órgão de grande plasticidade (Fig 4), sendo o resultado final, produto de inúmeras interacções dinâmicas ao longo da vida que, de acordo com janelas de susceptibilidade, activam respostas diversas (Abman S et al., 2009).

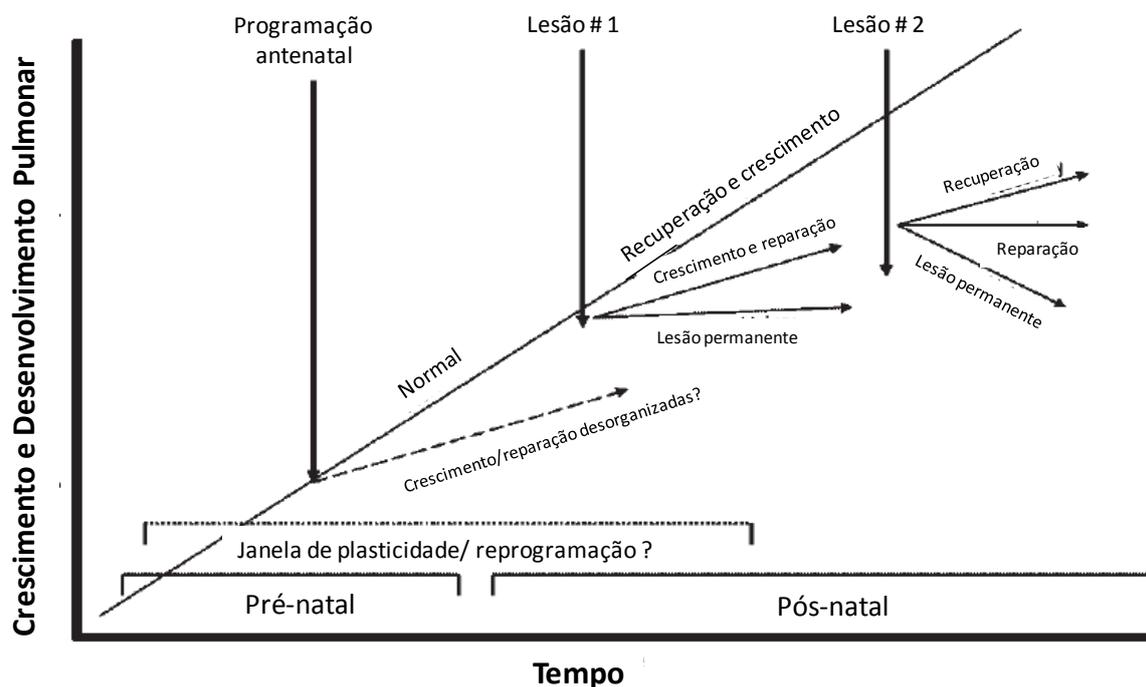


Figura 4. Crescimento e desenvolvimento pulmonar de acordo com a resposta a lesões pulmonares seriadas, ao longo do tempo. As respostas dependem das janelas de susceptibilidade e da plasticidade ante e pós-natais. Adaptado com permissão da ref. (Abman S et al., 2009).

V - Determinantes precoces de doença pulmonar obstrutiva

Nos últimos 20-30 anos, resultados provenientes de diferentes estudos longitudinais têm reforçado a hipótese de que a doença respiratória baixa na criança, a perturbação da resposta imunológica e as alterações dos padrões de desenvolvimento pulmonar contribuem para a patologia obstrutiva, verificada mais tarde na vida (Bush A, 2008; Martinez, 2009). A displasia broncopulmonar (DBP) é um exemplo de perturbação do desenvolvimento pulmonar, numa janela de susceptibilidade particular, e de interacção entre factores exógenos e a imaturidade pulmonar. A expressão clínica é variável e a gravidade é tanto maior, quanto menor a idade gestacional (Martinez, 2009). A diversidade da apresentação clínica e da evolução, mesmo para idades gestacionais sobreponíveis, sugere algum determinismo genético baseado em polimorfismos modificadores da acção de agressões exógenas (oxigénio, barotrauma). Por

outro lado, verifica-se sobreposição entre a expressão de doença pulmonar crónica da prematuridade com outras expressões de doenças genéticas, nomeadamente alterações da expressão da proteína do surfactante (Dishop MK & Langston C, 2007; Martinez, 2009; McFetridge L et al., 2009).

Os últimos anos têm visto baixar o limiar da prematuridade a uma velocidade estonteante (Bush A, 2008). A variabilidade das formas de expressão da DBP ao longo dos anos, consequência de diferentes abordagens e intervenções e da conquista da sobrevivência de recém-nascidos com idades gestacionais cada vez menores, determina alguma imprecisão na interpretação dos resultados a longo prazo (Kirkby J et al., 2008).

Quer na DBP, com oxigenodependência aos 28 dias de vida e gravidade determinada pelo suporte respiratório necessário às 36 semanas de idade gestacional (Bancalari & Claure, 2006; Jobe & Bancalari, 2001), quer na sequência do parto pré-termo, mecanismos de lesão, sobreponíveis aos que acontecem na idade adulta, podem determinar consequências únicas no pulmão em desenvolvimento (Jobe & Ikegami, 2000; Jobe & Bancalari, 2001).

As doenças cardiopulmonares são a expressão predominante nos primeiros tempos de vida do recém-nascido pré-termo (Doyle, 2008). A maior parte sobrevive a estas perturbações sem complicações a curto prazo, mas uma minoria mantém-se oxigenodependente durante algum tempo, mesmo após a alta.

As crianças que nasceram prematuramente apresentam maior susceptibilidade à expressão de morbilidades respiratórias, nomeadamente aumento de incidência e gravidade de pneumonia e bronquiolite, maior frequência de hospitalização por doença respiratória nos primeiros anos de vida, (36% versus 2.5%, ou cerca de 20% dos internamentos por bronquiolite anualmente) (Cunningham et al., 1991; Pequito M et al., 2002; Saianda A et al., 2004; Baraldi E et al., 2009), hiperreactividade brônquica, tosse recorrente e sibilância, relativamente a crianças nascidas de termo.

Estudos da função respiratória em lactentes nascidos prematuramente permitiram verificar que, quer estes tenham sido considerados saudáveis (sem complicações respiratórias ou com suporte ventilatório mínimo), quer tenham

critérios de displasia broncopulmonar (Baraldi E et al., 2009; Doyle et al., 2006; Northway et al., 1990; Vrijlandt et al., 2006) apresentam alterações na função respiratória. Nos primeiros, provavelmente, por interrupção do normal crescimento e alveolarização pulmonares; nos segundos, para além destes factores, por agressão directa pelo suporte ventilatório e pelos radicais livres de oxigénio. Foi também demonstrado que a raça e o género influenciam estas alterações (Stocks et al., 1997).

Embora alguns estudos tenham demonstrado melhoria dos sintomas respiratórios e da função pulmonar até à adolescência, existe evidência crescente da persistência de alterações até à idade adulta. De facto, estudos de função respiratória efectuados em adolescentes e adultos jovens que tiveram displasia broncopulmonar ou parto pré-termo demonstram redução dos débitos ventilatórios, retenção aérea e diminuição da tolerância ao esforço (Doyle et al., 2006; Northway et al., 1990; Vrijlandt et al., 2006; Baraldi E et al., 2009).

Os sobreviventes com DBP apresentam alterações pulmonares que, mesmo mantendo-se latentes durante o crescimento, podem traduzir uma menor reserva pulmonar e, conseqüentemente, uma maior predisposição para o desenvolvimento de fenótipos de DPOC mais tarde na vida (Baraldi E et al., 2009). Um estudo recente identificou o enfisema como a alteração radiológica mais importante na DBP. A extensão do enfisema correlacionou-se inversamente com os valores de FEV₁ (Wong et al., 2008).

É possível que exista alguma sobreposição entre a evolução da DBP e a DPOC, mas são necessários estudos mais extensos para o poder afirmar. Atendendo ao crescimento e declínio normais dos valores de FEV₁ representados na "curva de Fletcher-Peto" (Fletcher C. et al., 1976) torna-se provável que estes doentes possam atingir um limiar crítico para o reinício da sintomatologia respiratória precocemente na idade adulta. Desconhece-se se a velocidade de declínio nos doentes com DBP é igual ou superior à da população geral, mas verificou-se que os valores da razão FEV₁/FVC se deterioram de forma significativa entre os 8 e os 18 anos nestes doentes (Northway et al., 1990; Doyle et al., 2006).

A DBP constitui um exemplo extremo, mas ilustrativo, de que a predisposição genética, os factores ambientais e a respectiva interacção em períodos críticos da vida podem influenciar decisivamente a expressão fenotípica durante as

décadas seguintes. A evidência sugere que o mesmo se passa com a asma e a DPOC (Martinez, 2009).

Os factores antenatais, com maior relevância na determinação de redução funcional respiratória e predisposição para doença respiratória em idade pediátrica, são o tabagismo na gravidez, a atopia materna e factores que conduzem ao nascimento leve para a idade gestacional (LIG), incluindo a hipertensão materna, alguns fármacos e o baixo peso ao nascer (Edwards et al., 2003; Hoo et al., 2004; Hancox et al., 2009; Hayatbakhsh et al., 2009), enquanto, de forma monótona, aparecem como desencadeantes adversos precoces pós-natais, o tabagismo passivo, as infecções respiratórias e factores ambientais relacionados sobretudo com a qualidade do ar no interior do domicílio (Bush A, 2008).

A EFT tem sido responsabilizada por inúmeras alterações relacionadas com a morbidade respiratória e com a expressão de disfunção respiratória (Cook & Strachan, 1999; Cooke, 1998; Dezateux et al., 1999; Dezateux et al., 2001; DiFranza et al., 2004; Gilliland et al., 2001; Hoo et al., 1998; Jaakkola & Gissler, 2004; Johansson et al., 2004; Kerstjens HA et al., 1997; Martinez et al., 1992; Oswald et al., 1997; Sherrill DL et al., 1991; Sherrill DL et al., 1992; Strachan & Cook, 1997; Svanes et al., 2004).

Parece existir redução precoce da função respiratória na EFT, efeito que se prolonga na idade adulta, e um aumento da velocidade de declínio da função respiratória no adulto relacionada com o tabagismo (fenómeno conhecido como "horse racing effect") tendo sido demonstrado no ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey in Adults*) (Svanes 2004), que os sintomas respiratórios são mais frequentes nos adultos jovens com EFT. Neste estudo, quer a exposição intra-uterina, quer a exposição pós-natal ao fumo do tabaco, influenciaram a frequência de sintomas respiratórios, existindo uma relação positiva entre a dose (um ou 2 pais fumadores), a sintomatologia respiratória e a função pulmonar.

A janela de vulnerabilidade à EFT é diferente no género feminino e no masculino. O género feminino parece ser mais susceptível à exposição ao fumo do tabaco intra-uterino, sugerindo que a nicotina induz "masculinização" das vias aéreas, com vias aéreas de menor calibre e redução da *compliance* aérea e da

elasticidade pulmonar (Svanes 2004; Lodrup 1999). Os rapazes apresentam maior susceptibilidade à EFT dos pais, um efeito presumivelmente biológico e não cultural (Svanes 2004), associado à menor maturidade pulmonar e à dimensão das vias aéreas. A EFT relaciona-se com a intensidade de expressão da sintomatologia respiratória e com a obstrução brônquica (reflectida por valores inferiores de FEV₁ e de FEV₁/VC), mas não com a HRB.

Estima-se que o fumo tabaco condiciona cerca de 80% do risco para DPOC, existindo uma relação positiva dose-resposta. No entanto, apenas 15-20% dos fumadores desenvolvem DPOC, sugerindo a existência de susceptibilidade individual, muito provavelmente de natureza genética (2003; Bárbara C, 2003; Weiss, 2010). Segundo a OMS, 700 milhões de crianças (cerca de metade de todas as crianças) estão expostas ao fumo do tabaco, sendo esta exposição importante sobretudo no domicílio.

Martinez et al., no estudo prospectivo de Tucson, mostraram que o risco de desenvolver asma antes dos 12 anos de idade, era 2,5 vezes superior nos filhos de mães fumadoras de 10 ou mais cigarros/dia, e com menos de 12 anos de escolaridade. Nas mães com maior nível de escolaridade, o tabagismo era irrelevante. As crianças filhas de mães com menos de 12 anos de escolaridade apresentavam menores valores de FVC e de FEV₁, mas não de FEF₂₅₋₇₅.

Sherrill et al. já anteriormente tinham sugerido o efeito da EFT na redução dos valores de FEV₁/FVC. Este efeito agrava-se nas crianças com clínica de sibilância, em que o declive anual dos valores de FEV₁/FVC aumenta, relacionado ou não com o aumento da HRB.

A discrepância anteriormente referida entre a exposição tabágica e o desenvolvimento de DPOC conduziram à necessidade de explorar os mecanismos moleculares responsáveis pelas manifestações histopatológicas, clínicas, imagiológicas e fisiopatológicas da doença (Zeskind et al., 2008). O percurso que tenderá a identificar os polimorfismos genéticos relacionados com o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva, as susceptibilidades em relação com determinadas exposições ambientais e a sua responsabilidade no esquema inflamatório que estará na génese da doença, ainda está em embrião (Bush A, 2008; Chen ZH et al., 2008; Kalsheker & Chappell, 2008; Zeskind et al., 2008; Silverman et al., 2009).

Dois factores emergem, então, como determinantes da DPOC do adulto, a prematuridade e os polimorfismos genéticos (Bush A, 2008).

A deficiência em alfa1-antitripsina (AAT) constitui um paradigma da causalidade genética, constituindo o risco genético conhecido mais importante na DPOC (Kalsheker & Chappell, 2008). A AAT é uma glicoproteína de 52 kDa, codificada no cromossoma 14 (q31 -32,3), que apresenta actividade inibidora das proteases, com particular afinidade para a elastase dos neutrófilos. Pertence à família de proteínas SERPIN (*serine proteinase inhibitor*), sendo sintetizada no fígado ao ritmo de 34 mg/kg/dia. É distribuída por todos os tecidos, tendo especial importância fisiológica no interstício pulmonar (Costa MLK et al., 2005).

Outros polimorfismos genéticos foram já identificados com importância na DPOC e Asma (Silverman et al., 2009; Weiss, 2010), em populações reduzidas e seleccionadas, o que impede a extrapolação para a população geral. Estes estudos e as aplicações laboratoriais e computacionais abrem janelas de oportunidade para a identificação de indivíduos em risco e permitirão oportunidades de intervenção preventiva e terapêutica (Bush A, 2008; Chen ZH et al., 2008; Kalsheker & Chappell, 2008; Zeskind et al., 2008; Silverman et al., 2009).

VI - A criança sibilante. Estudos longitudinais

A relação entre as alterações funcionais respiratórias e a doença subjacente, ou a sua expressão fenotípica, exigem, como anteriormente foi referido, instrumentos múltiplos para avaliação e definição. Na classificação de gravidade e prognóstico, no doente adulto com doença pulmonar obstrutiva crónica de natureza diversa, sobressai a utilidade dos estudos funcionais respiratórios e particularmente dos parâmetros de obstrução (FEV_1 e a razão FEV_1/FVC) ou de retenção aérea (RV/TLC). Nos últimos anos, o progresso tecnológico e metodológico tem permitido "recuar" as origens da "curva de Fletcher-Peto".

A alteração fisiopatológica é, no entanto, comum às diferentes doenças pulmonares obstrutivas, particularmente à DPOC e à asma (Guerra & Martinez,

2009) pelo que, apesar de inúmeras investigações, persistem muitas vezes dificuldades na discriminação relativamente à patologia subjacente.

A sobreposição entre estas duas patologias, DPOC e asma, e as suas grandes diferenças prognósticas, foram sugeridas por Burrows et al (Burrows B et al., 1987) em 3 amostras populacionais restritas: um grupo de doentes atópicos, não-fumadores, com história de asma, que apresentou melhor taxa de sobrevivência (mortalidade aos 10 anos de 15%) e menor velocidade de declínio de FEV₁ (5 ml/ano), um grupo de fumadores, não atópicos sem história de asma, cuja mortalidade aos 10 anos foi de 60%, o declínio de FEV₁ de 70 ml/ano, e um grupo com características intermediárias que não cumpria de forma clara critérios para um ou outro diagnóstico. Estes autores sugeriram a hipótese de que a melhor resposta à terapêutica por parte dos doentes com asma, se relacionava com um prognóstico mais favorável.

O estudo de Burrows et al (Burrows B et al., 1987) estratifica os doentes em asmáticos atópicos e não fumadores e em doentes com DPOC, fumadores não asmáticos e num terceiro grupo com características de sobreposição. Factores como a atopia e a hiperreactividade brônquica (HRB) emergiram, nesta altura, como determinantes prognósticos e, na segunda metade do século passado, deram forma à "hipótese holandesa" que postulava o determinismo endógeno da DPOC, por oposição à "hipótese britânica" que valorizava os factores exógenos como o tabaco e as infecções respiratórias (Anthonisen, 2004).

Numa altura em que a tuberculose era ainda a doença respiratória prevalente, outras doenças respiratórias distintas começavam a ser valorizadas e, por oposição à tuberculose, denominadas doenças crónicas não específicas, foi grande o interesse entre as semelhanças e os factores de discriminação entre asma e DPOC (Postma DS & Boezen, 2004).

Baseados na partilha de origens comuns, uma leitura mais recente da hipótese holandesa (Bleeker, 2004), proposta por Orié et al. em 1968, sublinham as três componentes desta hipótese: a sobreposição de sintomas, alergia e hiperreactividade brônquica entre as duas entidades, a possibilidade de evolução de asma para DPOC e, finalmente, a complexa interacção entre factores endógenos (sexo, idade e geometria das vias aéreas), genéticos (determinantes

de alergia e HRB), e agentes ambientais (alergénios, infecções, tabagismo e poluição).

Mais tarde, Orié et al. reforçaram a necessidade de individualizar o doente, não o classificando em grupos estanques. Esta individualização deveria ter em conta os factores de risco, ainda hoje valorizados, na evolução da doença pulmonar crónica e cujo peso relativo se mantêm uma incógnita: presença e gravidade da HRB, alergia, reversibilidade da obstrução brônquica, inflamação brônquica de origem bacteriana e eosinofilia na expectoração (Postma DS & Boezen, 2004). A infecção bacteriana tem sido considerada como secundária, enquanto a infecção viral valorizada como possível causa desencadeante da doença pulmonar crónica.

A relação entre os vários factores descritos e a evidência da sua contribuição relativa na evolução da doença obstrutiva das vias aéreas é escassa. Os estudos transversais não têm capacidade para estabelecer relações firmes desta natureza (Postma DS & Boezen, 2004) e os estudos longitudinais, com resultados consistentes e promissores, são ainda escassos e nenhum é suficientemente longo para ter acompanhado um grupo populacional desde o nascimento até ao final da vida (Bush A, 2008). Embora a atopia e a hiperreactividade brônquica sejam reconhecidas como factores determinantes de doença pulmonar obstrutiva, na hipótese holandesa, a sua interdependência tem sido contestada (Gray L et al., 2000; Vestbo J & Prescott E, 1998).

Vestbo e Prescott, citando Weiss em comunicação pessoal, concluem (Vestbo J & Prescott E, 1998) pela importância de integrar o conhecimento dos factores perinatais, da sibilância em idade pediátrica, da asma, do estudo da HRB e do declínio do FEV₁, na determinação do compromisso funcional respiratório. Estes autores sublinham que a investigação sobre o declínio do FEV₁ e a exposição a agentes ambientais na idade adulta são insuficientes para clarificar as determinantes da doença pulmonar obstrutiva.

Em idade pediátrica conhecem-se quatro estudos longitudinais com início pré-natal: os de Tucson (Stern et al., 2007; Taussig et al., 2003), de Melbourne (Phelan et al., 2002), de Perth (Turner et al., 2004) e de Bristol (Henderson et al., 2008; Stern et al., 2007). O estudo de Bristol [Avon Longitudinal Study of

Parents and Children (ALSPAC)] (Henderson et al., 2008; Stern et al., 2007) subdivide o grupo de sibilância transitória de início precoce em 2 grupos: o primeiro com expressão de bronquiolite sobretudo no 1º ano de vida, e o segundo, com bronquiolite no 2º ano de vida, associado a uma maior incidência de atopia e de evolução para asma. A amostra de Perth (Turner et al., 2004), de dimensões muito inferiores à de Tucson ou de Bristol, estudou a HRB de forma sistemática durante o primeiro ano de vida e aos 11 anos. Os resultados sugerem que a HRB diagnosticada entre os 6 e os 12 meses é um marcador independente de evolução para asma. Os factores associados com a persistência de HRB foram estabelecidos como factores de risco para asma e incluíram doença respiratória precoce, asma parental e atopia na criança. Neste estudo a atopia não se associou a HRB, suportando outros estudos que sugerem que são 2 factores de risco independentes na evolução para asma.

Tem sido demonstrado que a HRB se reduz da idade pediátrica para a idade adulta, reflectindo possivelmente o aumento do calibre das vias aéreas e sugerindo a interdependência entre HRB e factores geométricos brônquicos (Vestbo J & Prescott E, 1998). Foi demonstrado que o valor de FEV₁ e a sensibilização alérgica, especialmente aos ácaros, determinam os níveis de HRB ao longo do tempo, mesmo em pessoas sem expressão asmática (Ulrik & Backer, 1998).

Outros autores referem que o risco de evolução para asma aumenta com a presença de atopia, asma parental e número elevado de episódios de sibilância em idade pré-escolar (Castro-Rodriguez et al., 2000). Foi documentado que este risco aumenta também nas crianças internadas por bronquiolite (Sigurs et al., 2005).

Embora o aprofundar dos conceitos de atopia estejam fora do contexto desta investigação, não é alheio, como se verá, a interpretação da expressão dos factores utilizados na identificação do estado atópico. A reactividade cutânea alérgica, os valores de IgE sérica e a contagem de eosinófilos circulantes expressam factores de risco distintos para categorias específicas de doença atópica. Os eosinófilos circulantes, muito particularmente, foram identificados como um marcador inflamatório independente para sintomas como tosse e expectoração, de forma distinta da IgE, ou da reactividade cutânea (Baldacci et

al., 2001). Adicionalmente, o aumento da IgE sérica e a eosinofilia periférica não são exclusivos do estado atópico. A IgE sérica encontra-se aumentada em fumadores não atópicos, enquanto a eosinofilia sanguínea existe nas infecções parasitárias e em determinadas neoplasias e imunodeficiências.

A hiperreactividade brônquica tem sido considerada um factor determinante na evolução da DPOC (Gray L et al., 2000; Vestbo J & Prescott E, 1998), enquanto a atopia parece ser essencialmente um marcador de evolução na asma (Stern et al., 2008). Duas revisões relativas à importância da alergia e da HRB na génese da asma e DPOC (Baldacci et al., 2001; Postma DS & Boezen, 2004) descrevem as metodologias, a importância moduladora da idade, do género e da etnia, da exposição a factores do ambiente, e do determinismo genético, na sua expressão e interacção, reconhecidamente relevantes na doença respiratória obstrutiva. As conclusões de ambas as revisões coincidem na evidência da sobreposição entre as patologias obstrutivas, a contribuição de múltiplos factores na expressão da doença e na afirmação de que apenas estudos longitudinais de longa duração poderão elucidar os mecanismos, riscos e susceptibilidades individuais de forma a permitir intervenções dirigidas.

De forma mais elaborada, ao abandonar a ideia de normalidade da função respiratória entre as crises de asma, sugerindo que o *remodeling* associado a asma pode evoluir para DPOC, poderia resumir-se a ideia de que a HRB e, talvez, a atopia poderiam ligar acontecimentos muito precoces na vida à velocidade de declínio da função respiratória no adulto (Vestbo J & Prescott E, 1998).

Do que ficou exposto se depreende que factores endógenos e exógenos de exposição, perinatais ou tardios, com manifestação precoce de sibilância, contribuem para a redução da função respiratória (Barker et al., 1991; Stein et al., 1997a).

A compreensão da história natural de uma doença é crítica para a identificação de estratégias de prevenção e de tratamento eficazes. No caso de uma doença crónica, é importante definir quais as fases hipotéticas que o doente vai percorrer ao longo da sua vida (Guerra & Martinez, 2009), tarefa tanto mais difícil quanto a história natural da doença esteja menos bem descrita, ou

apresente uma grande variabilidade na evolução, ou sobreposição com outras doenças. Como anteriormente se referiu, estes são alguns dos obstáculos que se colocam nas doenças pulmonares crónicas que cursam com obstrução ao fluxo aéreo (Fig. 5).

Colocada a tónica sobre o início precoce da doença pulmonar obstrutiva crónica, os diversos estudos, desenhados para esclarecimento dos factores de risco, basearam as suas investigações em questionários clínicos, estudos funcionais respiratórios, diagnóstico de alergia e doença viral. A sibilância foi o factor clínico mais frequentemente estudado.

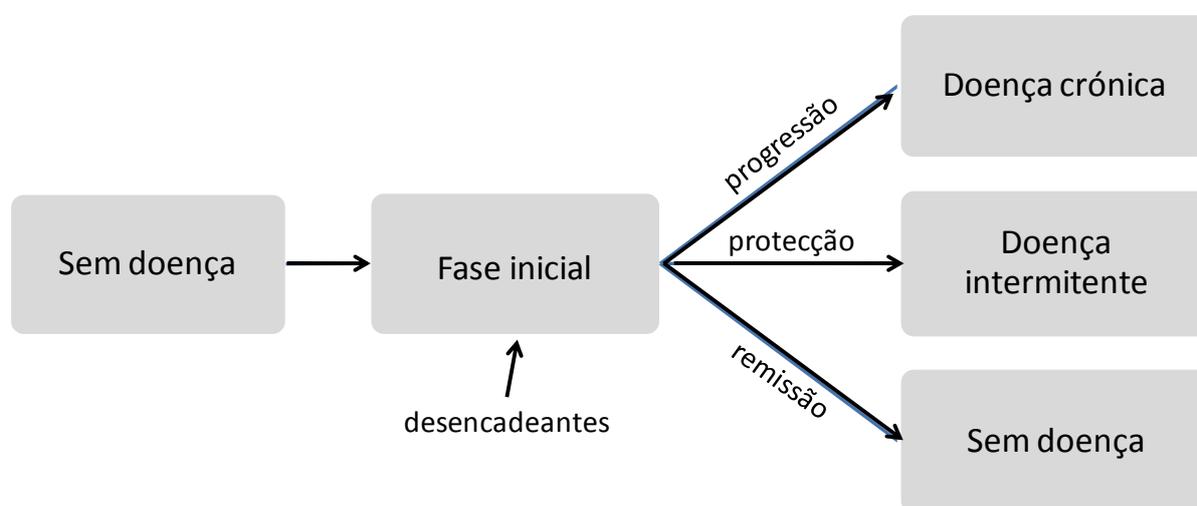


Figura 5. Representação hipotética da história natural de uma doença crónica. Adaptado da Ref. Stefano Guerra e Fernando D. Martinez.

Uma das mais importantes séries de publicações provém do estudo longitudinal de doença obstrutiva das vias aéreas conduzido em Tucson, por Martinez, Taussig et al, que teve como objectivo a identificação precoce de factores de risco para infecção respiratória baixa (IRB) e sibilância. Um grupo de 1246 recém-nascidos foi recrutado ao longo de um período de 4 anos (1980-1984) e acompanhado com vigilância clínica em situação de doença aguda, numa base comunitária (Taussig et al., 2003). O desenho do estudo que inclui avaliação funcional respiratória, estudos imunológicos e de alergia pré-mórbidos, e dados exaustivos no que respeita a diagnóstico virulógico e serológico das infecções,

permitiu conclusões que se mantêm robustas passados 22 anos (Stern et al., 2008).

As infecções respiratórias e a sibilância são frequentes em idade pediátrica (Bush A, 2008). Aos 6 anos, cerca de 50% das crianças apresentaram pelo menos 1 episódio de sibilância (Martinez et al., 1995). Grande parte dos estudos longitudinais efectuados na tentativa de definir a génese da obstrução das vias aéreas e da sua evolução até à idade adulta, baseou-se, por isso, na grande prevalência das infecções respiratórias precocemente na vida, e de sibilância e asma em idade pediátrica.

A definição do tabagismo passivo como factor de risco para infecções respiratórias e sibilância, a existência de diferentes fenótipos de sibilância ao longo dos primeiros anos de vida e, fundamentalmente, a sugestão de que a perda de função pulmonar acontece depois do nascimento e persiste ao longo da vida (Stein et al., 1997b; Stein et al., 1999), transpondo para a idade pediátrica as impressões dos estudos longitudinais efectuados anteriormente em adultos, fizeram recuar, de forma definitiva, o determinismo da DPOC para a idade pediátrica (Taussig LM et al., 2003; Bush A, 2008; Guerra & Martinez, 2009; Sampaio I et al., 2010).

Adicionalmente, como citado por Oostveen et al., na introdução do seu estudo sobre diferenças de valores de oscilometria de impulso e resultados de broncodilatação em diferentes fenótipos de sibilância, foi demonstrado que as alterações precoces da função respiratória constituem determinantes fundamentais na sintomatologia respiratória e na função pulmonar posterior, de forma independente da atopia e da HRB. Foi também afirmado que a sibilância persistente e valores mais baixos de função respiratória na idade escolar se associam, de forma independente, a asma nos jovens adultos. Estes factores chamaram a atenção para o impacto que os acontecimentos respiratórios precoces têm na determinação de doença respiratória na idade adulta. As crianças com alto risco de evolução para asma persistente ainda não são inequivocamente identificadas (Oostveen E et al., 2010).

Os estudos mais recentes incidem muito particularmente na determinação da função respiratória, relacionando-a com factores familiares, ambientais e

constitucionais, sobretudo tabagismo, infecções virais, atopia, polimorfismos genéticos e peso ao nascer (Stern et al., 2008). A HRB sobressai como um marcador de evolução para asma, de forma independente da atopia, embora esta tenha sido mais frequente nos doentes com diagnóstico de asma. O género feminino constitui um factor de risco para o diagnóstico tardio de asma. Os grupos de asma apresentam valores de FEV₁/FVC inferiores aos grupos sem asma, ou com asma inactiva. O tabagismo activo tem um valor altamente preditivo para o diagnóstico de asma e associa-se igualmente a dispneia e sibilância, sendo estes achados consistentes ao longo da vida e com outros estudos.

Estes resultados vêm suportar estudos mais antigos, como o de Melbourne (Phelan et al., 2002), que, impossíveis de replicar, traduzem muito do que é a história natural da doença obstrutiva na era pré-terapêutica.

O estudo de Melbourne (Phelan et al., 2002), iniciado em 1964 por McNicol e Williams é o estudo populacional longitudinal comunitário mais longo que se conhece. O estudo foi desenhado com o objectivo de conhecer a prevalência e a evolução da asma e do que os autores chamaram de "bronquite sibilante". Sendo um estudo sem intervenção, à excepção do aconselhamento antitabágico a partir dos 28 anos de idade, reflecte essencialmente a história natural da asma, desde a idade pediátrica até à idade adulta, minimamente influenciada pela intervenção terapêutica.

O grupo de Melbourne recrutou, em 1964, aos 7 anos de idade, uma população nascida em 1957, que dividiu em 4 grupos. Os dois primeiros grupos incluíram crianças com um número superior ou inferior a 5 episódios de "bronquite sibilante" desencadeada por infecções virais, que corresponde à denominação actual de sibilância induzida por vírus; os dois outros grupos foram de asma persistente, um dos quais denominado de grupo de asma grave, identificado aos 10 anos de idade. Este grupo era composto por 83 crianças que apresentavam sintomas persistentes aos 10 anos, iniciados antes dos 3 anos de idade, com deformação torácica em barril, redução do FEV₁/FVC para valores iguais ou inferiores a 50% ou com uma combinação de alguns destes factores (Phelan et al., 2002).

Este estudo mostrou que, desde o recrutamento até aos 50 anos de idade, a função respiratória manteve percursos fixos, fenómeno actualmente denominado de *tracking* (encarreamento), determinados por influências precoces ocorridas na vida (Fig.6).

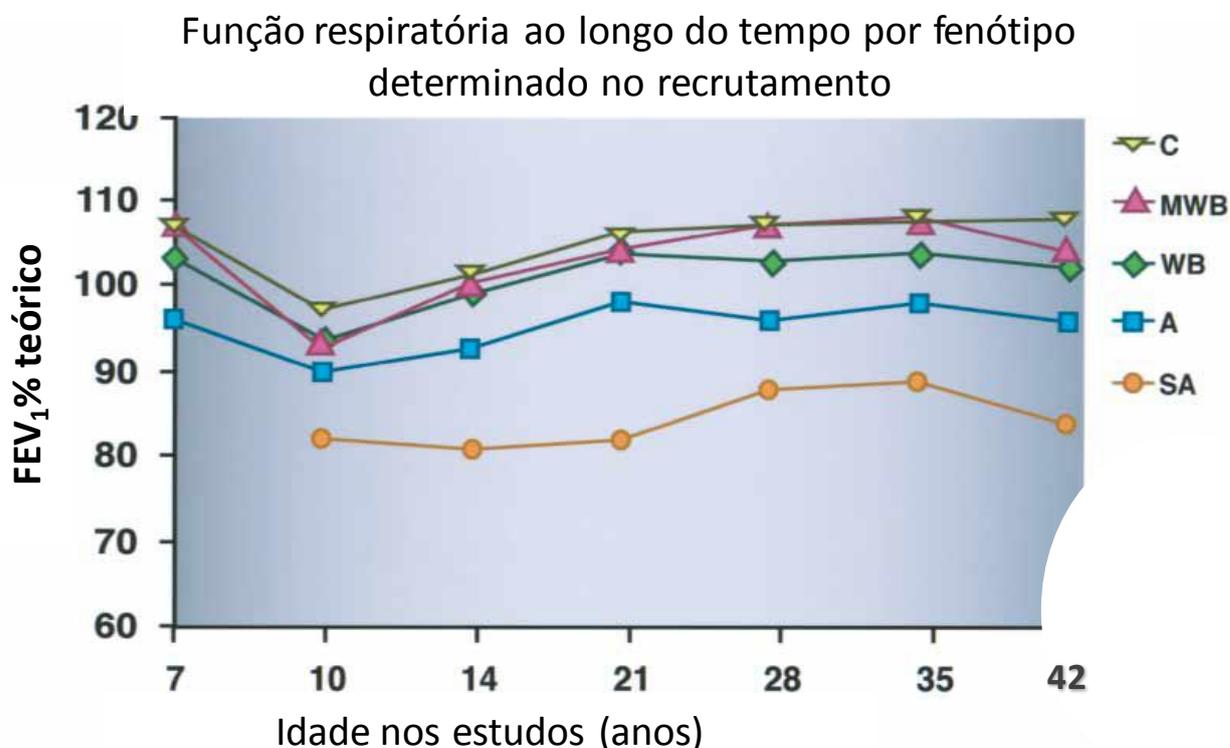


Figura 6. Estudo epidemiológico de Melbourne. FEV₁%teórico nas idades de 7, 10, 14, 21, 28, 35, e 42 anos por grupo recrutado. Adaptado com permissão da ref. Phelan et al., 2002

C - Controlo; MWB (*mild wheezy bronchitis*) - sibilância ligeira; WB (*wheezy bronchitis*) - bronquite sibilante; A - asma; SA (*severe asthma*) - asma grave.

Foi referido pelos autores do estudo de Melbourne que o 4º grupo de doentes, com asma grave, já não se vê na actualidade (Phelan et al., 2002). Estudos de reactividade brônquica efectuados neste grupo, mais tarde, embora pouco consistentes e em grupos muito pequenos de doentes, demonstraram ausência de reactividade brônquica. É curioso que, nem os autores de outros estudos longitudinais, nem Bush ou Martinez nas revisões exaustivas que fizeram, tenham especulado que este grupo de doentes poderia constituir um grupo com características especiais...

Nas conclusões do estudo de Melbourne estima-se uma prevalência de asma superior à reportada em outros estudos, incluindo o da Tasmânia (Jenkins et al.,

1994). Este facto deverá estar relacionado com a forma como as perguntas foram efectuadas, sublinhando a influência que o desenho dos inquéritos tem nas conclusões epidemiológicas que divulga. Enquanto no estudo de Melbourne se perguntava por episódios de sibilância, o estudo da Tasmânia inquiria acerca de "episódios de asma".

O estudo de Melbourne permitiu definir que, aos 21 anos de idade, 60% das asma infrequentes tinham entrado em remissão, que no grupo de asma grave, 90% dos doentes se mantinham sintomáticos, que os doentes com asma persistente e grave apresentavam atraso do desenvolvimento estatura-ponderal e compromisso funcional respiratório, e que a velocidade de declínio da função respiratória era sobreponível em todos os grupos, embora no grupo asma grave, se verificasse perda precoce de função respiratória (Phelan et al., 2002). O estudo da Tasmânia adicionou duas conclusões relevantes (Jenkins et al., 1994). Em primeiro lugar, que a probabilidade de asma na idade adulta poderia ser influenciada pela frequência e gravidade dos episódios durante a idade pediátrica, em segundo lugar, que as raparigas constituíam um grupo de risco especial na puberdade, sobretudo em presença de níveis reduzidos de função respiratória e história familiar de asma (Jenkins et al., 1994).

Os achados do Estudo Nacional Britânico (Strachan et al., 1996), com vigilância longitudinal de todas as pessoas nascidas em Inglaterra, Escócia e País de Gales numa semana de Março de 1958, ajuda a clarificar a evolução de asma ao longo da vida, sobretudo na transição menos estudada dos períodos da adolescência e de adulto jovem. Apoiando os estudos de Melbourne (Phelan et al., 2002) e da Tasmânia (Jenkins et al., 1994), o estudo Britânico demonstrou que apenas ¼ da população, que em idade pediátrica tinha história de asma ou sibilância, continuava a ter sibilância aos 33 anos.

A amostra de Dunedin, Nova Zelândia (Sears et al., 2003), consistiu no acompanhamento de 660 pessoas com idades compreendidas entre os 9 e os 26 anos. Os dados demonstram de forma clara o "encarreamento" da função respiratória ao longo deste período, sobretudo nos rapazes (Fig.7). Este "encarreamento" da função respiratória ao longo do tempo, medida através do FEV₁ e da razão FEV₁/FVC, descrito no estudo de Dunedin, foi replicado pelo estudo CAMP (The Childhood Asthma Management Program Research Group,

2000), que embora tendo sido desenhado para demonstração de eficácia terapêutica, tinha como um dos *outcomes* primários, a medição de função respiratória e da reactividade brônquica.

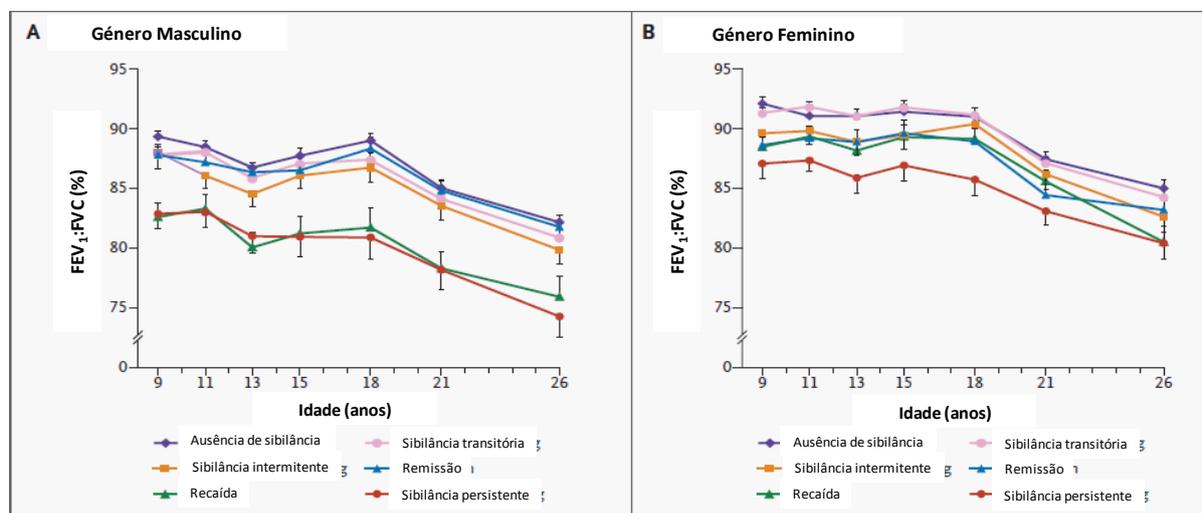


Figura 7. Estudo de Dunedin, evidenciando o “encarreamento” da função respiratória. Média (\pm SE) da razão FEV₁:FVC determinada aos 9, 11, 13, 15, 18, 21, e 26 Anos numa população Masculina (A) e Feminina (B), de acordo com o padrão de sibilância.

Adaptado com permissão da ref. Sears et al., 2003

As conclusões destes estudos indicam, de uma forma geral, que existe um determinismo dos valores da função respiratória, provavelmente antenatal, que persiste inalterado ao longo da vida. No estudo ORACLE (*Oslo Research Group for Asthma and Allergy in Childhood, the Lung and Environment*), parte do “Global Allergy and Asthma European Network” (GA2LEN) (Haland et al., 2006) os autores avaliaram a função respiratória pouco tempo após o nascimento e verificaram que valores mais baixos se associaram a maior prevalência de asma, confirmando mais uma vez a noção de “encarreamento” da função respiratória.

Saglani et al. demonstraram que as características histológicas encontradas nas biopsias brônquicas de adultos e crianças asmáticas com mais idade (espessamento da membrana basal e infiltrados eosinofílicos) desenvolvem-se na idade pré-escolar, em crianças com sibilância confirmada e documentada entre o ano e os 3 anos de idade. Infelizmente, apesar de uma boa caracterização clínica que evidenciou a associação entre as alterações histopatológicas e a sibilância, com e sem infecções, mas não com a sibilância

apenas associada a infecções respiratórias, os autores não efectuaram estudos da função respiratória, o que impediu a relação histológica e fisiopatológica (Saglani et al., 2007).

Os factores que adquirem particular consistência, pela forma como se associam com a sintomatologia, são as infecções respiratórias virais precoces, a atopia, o tabagismo, os níveis precoces de função respiratória e a HRB, que se constituem como determinantes na velocidade de declínio da função respiratória.

Factores socioeconómicos poderão suportar a interacção entre as variáveis que emergem como factores de risco. Estes factores coincidem com os que foram descritos nas formas ligeiras de DPOC em adultos jovens (Viegi et al., 2001): a existência de infecções respiratórias em idade pediátrica, classe socioeconómica mais baixa, maior prevalência de fumadores moderados a pesados, e maior exposição a vapores, gases, poeiras ou fumos no local de trabalho (Marco R et al., 2004).

O resultado da interacção de alguns destes factores com o pulmão é diferente, de acordo com a idade e o grau de maturação que o pulmão apresenta na altura da lesão, e com acontecimentos adversos ante e pós-natais precoces (Bush A, 2008). Os polimorfismos genéticos que determinam o desenvolvimento pulmonar podem ser críticos na determinação de susceptibilidades para a asma e DPOC. Pode antecipar-se um diagrama de *Venn* com sobreposição de genes comuns ao normal desenvolvimento pulmonar, à evolução para asma ou DPOC, ou para apenas 1 ou 2 destas evoluções (Weiss, 2010). Weiss comenta os achados de Kho et al. (Weiss, 2010; Kho et al., 2010) que evidenciam que as etapas moleculares do pulmão em desenvolvimento não são síncronas com os estádios patológicos e que existem 3223 genes identificados na rede sub-transcriptómica envolvida no desenvolvimento pulmonar (Weiss, 2010).

A prevenção eficaz da DPOC do adulto não pode limitar-se ao abandono dos hábitos tabágicos na idade adulta, embora a prevenção do tabagismo não deva ser desprezada dado o efeito de potencial "gatilho". São igualmente importantes, as campanhas destinadas à prevenção dos hábitos tabágicos em idade pediátrica e durante a gravidez, à melhoria das condições obstétricas e uma atenção particular para a nutrição. A obesidade, a próxima epidemia, terá consequências evidentes no determinismo da DPOC (Bush A, 2008).

Inquestionavelmente, como anteriormente referido, a compreensão de qualquer doença pulmonar obstrutiva crónica exige a compreensão do crescimento e desenvolvimento pulmonar antenatal, dos factores de risco endógenos e exógenos e das suas interacções em janelas de susceptibilidade (Bush A, 2008). As infecções virais, com capacidade de latência e efeitos a longo prazo, como é o caso do adenovírus, justificam a realização de estudos que definam possíveis interacções com susceptibilidades genéticas, ambiente e lesão pulmonar antenatal (Bush A, 2008).

VII - Bronquiolite Obliterante não associada a transplantação pulmonar

A Bronquiolite Obliterante (BO) é uma doença pulmonar obstrutiva crónica, irreversível e rara, consequente a uma agressão grave que determina a obliteração completa das vias aéreas (Kurland G & Michelson P, 2005), particularmente de menor calibre (Visscher & Myers, 2006), poupando em grande parte o interstício (2009d; Ryu et al., 2003).

Embora a BO esteja descrita em todos os grupos etários, as causas e o prognóstico diferem entre crianças e adultos. A BO tem tido atenção sobretudo na sequência de transplantação de medula ou pulmonar das quais é uma das complicações pulmonares (Kurland G & Michelson P, 2005). Nos últimos anos contudo, a expressão consequente a infecção respiratória inferior tem tomado uma importância crescente. Desconhece-se se há partilha de percursos entre estas entidades clínicas.

Na criança, a bronquiolite obliterante não associada a transplantação pulmonar é descrita maioritariamente em consequência de infecções respiratórias com agentes diversos (Zhang L et al., 2000), sobretudo adenovírus, enquanto no adulto se associa a doenças ocupacionais inalantes, pneumonia de hipersensibilidade e doenças auto-imunes (Kurland G & Michelson P, 2005; Moonnumakal SP & Fan, 2008).

A gravidade do episódio desencadeante, a virulência do agente etiológico, a resposta inflamatória do hospedeiro e, possivelmente, factores genéticos, socioeconómicos e ambientais, poderão influenciar o processo de reparação e conduzir a obliteração bronquiolar concêntrica por inflamação e fibrose (Thais Mauad et al., 2004; Ryu et al., 2003; Colom et al., 2006; Castro-Rodriguez JA et al., 2006). A importância dos factores genéticos tem sido valorizada pela evidência de maior susceptibilidade ao desenvolvimento de BO pós-infecciosa em populações étnicas indígenas, nomeadamente na Nova Zelândia e no Canadá Central (Colom et al., 2006). De acordo com a fase do desenvolvimento pulmonar, a lesão consequente à agressão por um destes factores pode ser mais grave (Merkus, 2003; Sly PD et al., 1984; Castro-Rodriguez JA et al., 2006).

Na última década, o interesse pela bronquiolite obliterante na criança aumentou devido à sobrevivência de crianças com infecções respiratórias graves com sequelas pulmonares persistentes e graves. Estes doentes frequentemente são referidos como necessitando de intervenção em Unidades de Cuidados Intensivos (del Pino et al., 2006; Teper A et al., 2002).

Sem dados epidemiológicos seguros e por razões desconhecidas, a bronquiolite obliterante pós-infecciosa parece ser mais frequente no hemisfério sul (região sul do Brasil, Uruguai, Argentina, Chile, Nova Zelândia e Austrália) (Kim CK et al., 2001; Teper A et al., 2002). A gravidade da infecção a adenovírus e/ou factores genéticos, são sugeridos como potenciais determinantes, uma vez que a prevalência da BO parece também estar aumentada nos Metis, americanos nativos do Canadá, nos Polinésios na Nova Zelândia e nos nativos Coreanos e da Malásia, como citado por Castro-Rodriguez (Castro-Rodriguez JA et al., 2006). Um estudo na Argentina (Teper AM et al., 2004) encontrou uma associação entre os doentes atingidos e o aumento de HLA DR8-DQB1*0302. O perfil da expressão genética tem vindo a tornar-se essencial em investigação e poderá ter um papel central no diagnóstico clínico (Xu et al., 2005). A sua expressão, no entanto, mantém-se controversa e serão necessários estudos baseados em populações alargadas de doentes com doença pulmonar crónica obstrutiva para determinar perfis genéticos de susceptibilidade (Rabe et al., 2007).

A elevada prevalência referida leva a que a BO pós-infecciosa constitua uma das principais causas de doença pulmonar obstrutiva crónica na criança (Castro-Rodriguez JA et al., 2006) no hemisfério sul, determinando recurso aos serviços hospitalares e clínicos semelhante aos dos doentes com fibrose quística (Teper A et al., 2002). A título de exemplo, no Centro Respiratório do Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez em Buenos Aires, a BO foi responsável por uma taxa de ocupação de 14% das camas num período de 10 anos de 1993-2002 (Colom et al., 2006).

À semelhança do que acontece em outras patologias de índole ambiental e com influência sociocultural (Galobardes et al., 2004; Bosa VL et al., 2008; Prietsch S et al., 2002), a informação limitada proveniente de populações que vivem em condições de precariedade social pode ser uma das razões pelas quais a

determinação da incidência, mortalidade e morbidade por BO é difícil, entre as populações do mundo, ou entre regiões do mesmo país (Wunsch et al., 2008).

Ao contrário, no Mundo Ocidental, a BO inclui-se nas doenças pulmonares raras (Lavery A et al., 2008). As doenças raras, com incidência inferior a 1:2000, apresentam tradicionalmente um grande interesse clínico na perspectiva do diagnóstico, mas estão menos bem representadas no que concerne a investigação e a epidemiologia, resultado da paucidade numérica e da dispersão na sua distribuição (Lavery A et al., 2008), podendo nunca ser observadas por um clínico. As doenças raras sofrem assim de lacunas corporativas do conhecimento na medida em que os esparsos casos acumulados por clínicos são insuficientes para fornecer uma compreensão eficaz da sua patofisiologia. Nestas circunstâncias, a descrição isolada prevalece (Lavery A et al., 2008). Durante muitos anos, o conhecimento de BO resultou da publicação de casos clínicos que deram lugar, na transição das décadas de 80-90, ao relato de pequenas séries, apresentadas ainda de forma dispersa e sem grande sistematização, mas permitindo lançar as bases para um diagnóstico mais eficaz e menos invasivo destes doentes (Chang et al., 1998; Kim CK et al., 2001). Daqui resultaram algumas das incertezas na epidemiologia, patofisiologia, sequelas a longo prazo e terapêuticas que ainda permanecem (2009d).

A *Orphanet* descreve a BO como "Bronchiolitis obliterans with obstructive pulmonary disease", atribuiu-lhe o código "ORPHA1303" e afirma que a sua prevalência é desconhecida, a hereditariedade esporádica e a idade de início, variável. Não tendo código ICD-10 atribuído, a identificação através de estatísticas Nacionais de Saúde torna o conhecimento da prevalência da doença ainda mais difícil.

Nos EUA, "The Rare Lung Diseases Consortium (RLDC)", uma rede de centros clínicos e de organizações de suporte a doentes, em estreita relação com os "National Institutes of Health" (NIH), inclui, na actualidade, 4 grupos de doenças pulmonares raras: *alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD)*, *lymphangiomyomatosis (LAM)*, *pulmonary alveolar proteinosis (PAP)* e *Rare Interstitial Lung Diseases (chILD, IPF, CTILD)*. Não inclui a BO.

No Reino Unido, "The British Paediatric Orphan Lung Disease Registry (BPOLD) " teve início em Fevereiro de 2005, com o objectivo de estabelecer um registo de nove doenças pulmonares raras na criança. O registo pretende providenciar dados epidemiológicos relacionados com a prevalência e incidência de doenças pulmonares raras e informar acerca dos projectos de investigação, no sentido de aumentar o conhecimento destas doenças e melhorar as estratégias terapêuticas nestas crianças. Este registo permitiu antecipar uma incidência de BO de 1,3 casos/1.000.000 crianças/ano, abaixo dos 16 anos. Laverty et al. não encontraram outra estimativa de incidência de BO com a qual pudessem comparar este registo (Laverty A et al., 2008).

Pelo exposto, a incidência exacta da BO permanece desconhecida (Kurland G & Michelson P, 2005). Hardy et al tinham descrito 19 casos de bronquiolite obliterante em crianças, entre 1960 e 1985, a partir do estudo de 2897 autópsias, de 244 biópsias pulmonares e da revisão dos ficheiros do *Saint Christopher's Hospital for Children, Philadelphia*, baseados em critérios histológicos e radiológicos (Hardy K.A. et al., 1988; Kurland G & Michelson P, 2005). Os autores citam a tentativa prévia para determinar a prevalência de BO a partir de dados de autópsias, tendo sido referido apenas um caso em 42.038 autópsias (LaDue, 1941).

Têm existido diversas tentativas de explicação para a evolução anómala em alguns doentes após uma infecção respiratória baixa. A resposta imunológica do hospedeiro parece ter um papel determinante na gravidade da pneumonia adenovírica, bem como no desencadear de BO em populações seleccionadas (Kurland G & Michelson P, 2005).

Hogg (Thais Mauad et al., 2004) colocou a hipótese de que a infecção latente por adenovírus poderia estimular o crescimento de tecido conectivo, pela expressão de genes de amplificação do processo inflamatório, desencadeando a transformação histológica do quadro de bronquiolite num de bronquiolite obliterante. Vírus e outros microrganismos podem orquestrar perturbações imunológicas que conduzem a respostas de tipo auto-imune. Vários mecanismos, como o mimetismo molecular, a activação linfocitária com desequilíbrio Th₁/Th₂, com resposta Th₁ intensa em detrimento de uma resposta Th₂, a proliferação celular e a exposição de epitopos do hospedeiro durante a

infecção, poderiam explicar a persistência de inflamação das vias aéreas, mesmo na ausência de actividade da infecção viral. O estudo de citocinas específicas e de outros mediadores e a persistência de quimoquinas caracterizam o meio molecular associado às alterações histológicas encontradas (Thais Mauad et al., 2004).

A patogénese da doença incide na organização do material necrótico conduzindo a tecido fibrosado no lúmen da via aérea após um episódio de bronquiolite grave (Mauad T et al., 2004). A histologia caracteriza-se por uma bronquiolite obliterante do tipo constritivo, com evidência de graus variáveis de inflamação crónica e de fibrose. A razão pela qual alguns doentes desenvolvem estas lesões não está esclarecida (Mauad T et al., 2004).

Nos últimos anos, as descrições histológicas que suportaram durante várias décadas o diagnóstico de BO sofreram evolução. O termo "bronchiolitis obliterans" foi utilizado para dois padrões histológicos distintos de compromisso bronquilar, com descrição histológica e quadro clínico, fisiopatológico e radiológico distintos e, sobretudo, com resposta diferente à terapêutica corticosteróide. Na entidade denominada por Epler de BOOP (i.e., bronquiolite obliterante com pneumonia em organização ou pneumonia criptogénica em organização)(Ryu et al., 2003) verificou-se existir uma resposta aos corticosteróides que não se verificava na bronquiolite obliterante constritiva (Epler et al., 1985).

A distribuição dispersa e focal das lesões torna o diagnóstico histológico difícil para observadores pouco experimentados, em amostras pequenas, ou inadequadas (Ryu et al., 2003; Wright JL et al., 1992). Por esta razão, mas sobretudo pelo melhor conhecimento da doença e devido ao enorme progresso nas áreas do diagnóstico imagiológico e fisiopatológico, na actualidade, o diagnóstico de BO tende a basear-se em achados clínicos, da tomografia computadorizada de alta resolução (TC-AR), alterações da função respiratória e, em alguns casos ainda, da cintigrafia de ventilação-perfusão (Colom et al., 2006; Hardy KA, 1994; Panitch HB et al., 1993).

Apesar de a BO estar sobejamente descrita e estudada como complicação de transplantação pulmonar, cardiopulmonar ou de medula (Kurland G & Michelson

P, 2005; Moonnumakal SP & Fan, 2008), o percurso clínico da BO pós-infecciosa, nas crianças não está definido (Zhang L et al., 2000). Não existem estudos na literatura que definam de forma clara se a BO é uma doença estática ou progressiva, pelo que uma investigação que promova uma melhor compreensão e descrição das bases moleculares e fisiopatológicas da BO, e a evolução e prognóstico de crianças com este diagnóstico, poderá contribuir para a instituição mais racional de terapêuticas (Celli et al., 2005a).

No momento actual poderá especular-se que existirão mecanismos comuns subjacentes ao desenvolvimento de DPOC, BO e síndrome BO pós-transplante (BOS). Em comum, parece existir uma resposta inadequada a lesões diversas, com *remodeling*, que se inicia nos bronquíolos terminais e progride para a zona acinar com indução de enfisema. A expressão destas lesões tem aspectos fisiopatológicos e imagiológicos sobreponíveis, traduzidos por padrão de obstrução bronquiolar e expressões imagiológicas de redução do número dos bronquíolos terminais e de uma brutal redução do lúmen dos restantes (Hogg et al., 2009; Hogg & Timens, 2009; Nicod, 2006). É sugerido que as infecções virais podem desencadear cascatas inflamatórias relacionadas com as imunidades, inata e adquirida, com expressão de factores inflamatórios diversos, locais e sistémicos. Os vírus parecem desempenhar um papel preponderante na BO e na BOS (Hogg et al., 2009; Nicod, 2006), enquanto na DPOC emergem, como determinantes da resposta enfisematosa, alguns genes (Hogg & Timens, 2009).

Nesta Monografia referir-se-á como Bronquiolite Obliterante a entidade descrita como bronquiolite obliterante constrictiva.

1. Evolução histórica

Embora Reynaud, em 1835, já tivesse descrito uma entidade consistente com BO, tal como citado por Nicod e Kurkland (Nicod, 2006; Kurkland G & Michelson P, 2005), a primeira descrição histológica foi efectuada por Lange em 1901, a partir de estudos de autópsia de dois casos em que o *lumen* bronquiolar estava ocluído por rolhões de tecido de granulação com origem na parede bronquiolar (Markopoulou et al., 2002; McAdams AJ, 1955).

McAdams refere que a raridade desta entidade clínica ficou demonstrada na revisão que LaDue publicou em 1941 no Arch Int Med em que relata a revisão de 42,038 necrópsias consecutivas, ao longo de 42 anos (McAdams AJ, 1955), tendo encontrado apenas 1 caso de bronquiolite obliterante. Winternitz verificou que cães expostos a gases de guerra desenvolviam de forma consistente bronquiolite obliterante, sendo provável a existência de um maior número de casos após a I Guerra Mundial. Muntsch menciona a bronquiolite obliterante como efeito residual das lesões pulmonares por intoxicação com gases, mas não dá indicações da sua prevalência. A BO foi também descrita como complicação da pandemia de influenza de 1917 (McAdams AJ, 1955), sendo estes casos reportados em língua alemã por Winternitz e Hübschmann (McAdams AJ, 1955; Taubenberger JK & Morgan WJ, 2008). Askanazy observou a regeneração epitelial com a formação de metaplasia escamosa estratificada não queratinizante, em 38 dos 90 casos que descreveu. Winternitz descreveu achados similares (Taubenberger JK & Morgan WJ, 2008).

Jeffery K. Taubenberger e David M. Morens, numa exaustiva revisão da literatura sobre a patogénese da influenza, referem os achados histopatológicos no aparelho respiratório, descritos sobretudo após a pandemia de gripe de 1917 (Taubenberger JK & Morgan WJ, 2008). Embora a expressão clínica da influenza seja predominantemente a faringite e traqueobronquite, Goodpasture, em 1919, descreve a histopatologia do atingimento dos bronquíolos de pequeno e médio calibre. Sumariamente, nos casos precoces, as camadas epiteliais estão eritematosas e edemaciadas. Tardamente o epitélio torna-se necrótico. Dada a simplicidade da estrutura do epitélio bronquiolar, o adelgaçamento e rarefacção deste epitélio é superior ao observado nas vias aéreas de maior calibre. A perda completa da camada epitelial (quer do epitélio ciliado, quer das células caliciais) ocorre frequentemente em associação com a formação de membranas hialinas. Um exsudado neutrofílico no lúmen brônquico, congestão, edema e infiltrado inflamatório do interstício podem estar presentes. Os espaços aéreos estão preenchidos com edema, fibrina e um número variável de leucócitos. Lucke, em 1919, descreve a ocorrência de congestão capilar, a presença de trombos na submucosa e necrose ocasional de toda a parede bronquiolar em associação com infiltrado de polimorfonucleares (Figuras 8 e 9).

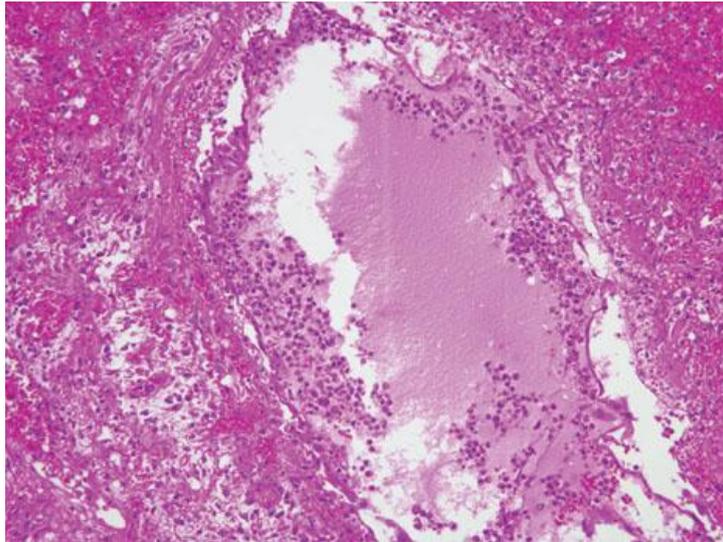


Figura 8 – Bronquiolite necrotizante. Aspectos histológicos. Secção do pulmão de vítima de influenza em 1918 com coloração H&E. Verifica-se necrose da parede bronquiolar com edema da submucosa e congestão vascular. A camada epitelial apresenta descamação e no lumen há a presença de células epiteliais necróticas. Realça-se a existência de um infiltrado inflamatório celular (ampliação original 40 x). Reproduzido de Taubenberger JK, com autorização

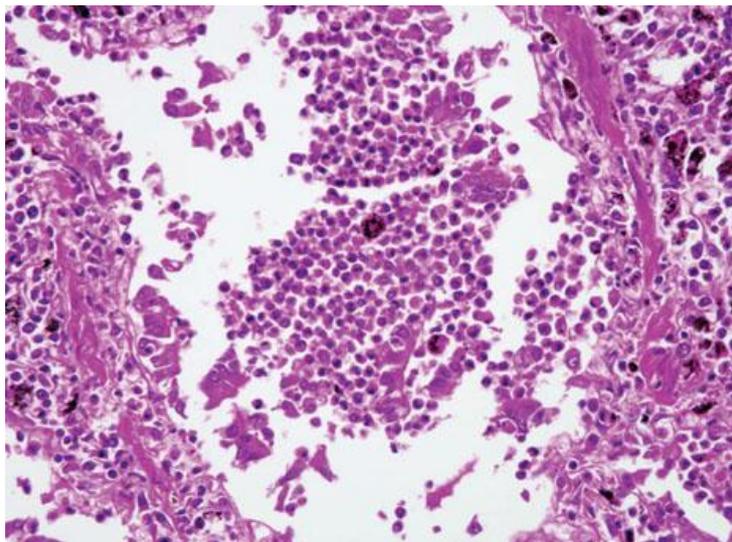


Figura 9 - Bronquiolite necrotizante. Aspectos histológicos. Secção do pulmão de vítima de influenza em 1918 com coloração H&E. Verifica-se necrose da parede brônquica com edema da submucosa e congestão vascular. A camada epitelial apresenta descamação e no lumen há a presença de células epiteliais necróticas. Realça-se a existência de um infiltrado inflamatório celular (ampliação original 200 x). Reproduzido de Taubenberger JK, com autorização

A infecção do epitélio das vias aéreas de grande calibre associa-se com congestão vascular e hiperémia, edema e infiltrado inflamatório celular da túnica própria e da submucosa. Observa-se com frequência um infiltrado de células

Introdução

inflamatórias mononucleadas (linfócitos, histiocitos e plasmócitos) na lâmina própria e na submucosa das vias aéreas infectadas por influenza. A presença de muitos neutrófilos na camada epitelial sugere fortemente infecção bacteriana secundária (Taubenberger JK & Morgan WJ, 2008).

A expressão histopatológica da influenza A é variável. As alterações descritas a partir de resultados de autópsias estão associadas a desfechos fatais e traduzem sobretudo fases tardias de doença. O leque de manifestações histopatológicas é vasto e a pneumonia bacteriana intercorrente, ou secundária, cuja ocorrência é comum, complica a apresentação histopatológica. O espectro de alterações histológicas é semelhante nas fases pandêmicas e interpandêmicas (Taubenberger JK & Morgan WJ, 2008).

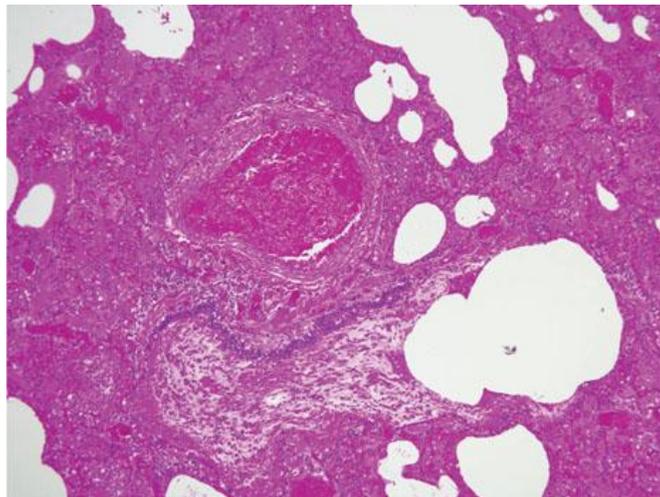


Fig. 10 - Bronquiolite obliterante. Aspectos histológicos. Secção do pulmão de vítima de influenza em 1918 com coloração H&E. Os alvéolos evidenciam edema e hemorragia. Verifica-se congestão capilar intersticial e os vasos peribronquiolares revelam um trombo (ampliação original x 40).

Reproduzido de Taubenberger JK, com autorização

Além da histopatologia da pneumonia primária a Influenza, Taubenberger descreve outra característica dos estádios tardios de pneumonia, que são a reparação e a fibrose. A regeneração do epitélio que atapeta os alvéolos e a árvore brônquica é observado com frequência, bem como metaplasia escamosa e hiperplasia dos pneumócitos tipo II. As fases mais tardias podem evidenciar as alterações típicas de organização e fibrose, incluindo fibrose intersticial e bronquiolite obliterante (Fig. 10) (Taubenberger JK & Morgan WJ, 2008).

Em casos fatais atribuíveis a influenza, pode ocorrer infecção concomitante com uma ou mais bactérias co-colonizadoras, habitualmente não “pneumopáticas” (Morens et al., 2008). A infecção a influenza predispõe o aparelho respiratório para a infecção bacteriana e vice-versa. A resposta inflamatória à infecção bacteriana é diferente da induzida pelo vírus, com um infiltrado superior de neutrófilos e produção de pus. Os resultados de 8000 autópsias resultantes da pandemia de 1918 (Morens D.M., Taubenberger, J.K., Fauci, A.S., unpublished data)(KUIKEN T & Taubenberger J, 2008b) demonstraram que 96% das mortes resultaram de pneumonia bacteriana secundária. A infecção bacteriana, sobretudo com *Staphylococcus aureus* ou *Pneumococci* foi também descrita na pandemia de 1957. As culturas pulmonares do material de autópsia foram frequentemente negativas, possivelmente devido ao uso de antibióticos (KUIKEN T & Taubenberger J, 2008a).

Em meados do século passado, McAdams e Baar (McAdams AJ, 1955; Baar HS & Galindo J, 1966) referem três causas principais para a bronquiolite obliterante, baseados na sua experiência pessoal e em relatórios esparsos dos autores que os precederam: 1) consequência da inalação de substâncias irritantes, 2) complicação de infecção pulmonar e 3) de causa desconhecida.

A primeira descrição de bronquiolite obliterante numa criança, referida na literatura, data de 1929, altura em que Blumgart descreve um caso dum rapaz com escarlatina seguida de tosse convulsa. É então referenciado um caso não publicado, na sequência de tosse convulsa (McAdams AJ, 1955).

McAdams continua a sua dissertação sobre bronquiolite obliterante descrevendo a discrepância episódica entre a paucidade dos sintomas clínicos e as manifestações radiológicas, e o percurso clínico distinto independente da etiologia, com tosse, dispneia e cianose progressivas, precedido ou não de um intervalo livre. A descrição radiográfica consistia em áreas nodulares dispersas em ambos os campos pulmonares, por vezes com aspecto miliar, mas seguindo sempre o trajecto brônquico.

É na descrição necrótica dos pulmões dum doente com exposição a fumos tóxicos inalantes, que McAdams refere que a parede brônquica se mantém relativamente intacta, sem perturbação da elástica e da *muscularis*. As

semelhanças com a bronquiolite pós-infecciosa observadas por Beitzke em 1928 são completas, com excepção para uma componente inflamatória mais exuberante (McAdams AJ, 1955). McAdams conclui a sua descrição afirmando que a bronquiolite obliterante deve ser considerada no grupo das doenças que cursam com dispneia, que o padrão radiológico pode ser indistinguível de tuberculose miliar e que as causas mais importantes são as infecções e a inalação de fumos tóxicos (McAdams AJ, 1955).

Revisões posteriores identificam estas primeiras descrições como bronquiolite obliterativa (proliferativa), actualmente denominada de bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (Kurland G & Michelson P, 2005).

A bronquiolite é uma lesão comum, mas raramente é suficientemente extensa para provocar sintomas clínicos (Riedi CA, 2006) e, em relação à evolução, é licito pensar-se que algumas crianças recuperam sem sequelas (Zhang L et al., 2000). Os achados histológicos descritos na BO incluem bronquite necrotizante, bronquiolite e pneumonia com reacção celular mononucleada, membranas hialinas e necrose, sobreponíveis aos descritos pelos autores dos casos de Auckland (Becroft DM, 1967), tendo estes adicionado necrose granular acidofílica das glândulas mucosas e hiperplasia pavimentar. Nestes casos foram descritas meningo-encefalite (Chany et al., 1958), hepatite (Benyesh-Melnick e Rosenberg, 1964) e linfadenite (Kawai, 1959).

Em meados do século passado a bronquiolite obliterante tinha sofrido um processo de evolução nos conceitos histopatológicos, mas ainda persistia alguma confusão, que viria a ser clarificada na década de 90 (Ryu et al., 2003; Wright JL et al., 1992) e começava a identificar-se a associação com o adenovírus.

2. Etiologia

A etiologia viral é a causa mais frequente de BO nos países em desenvolvimento (Mauad T et al., 2004), sobretudo infecção a adenovírus (serotipos 1, 3, 7, e 21), influenza, parainfluenza, sarampo, e *Mycoplasma pneumoniae* (Zhang L et al., 2000; Kim CK et al., 2001; Mauad T et al., 2004; Chan PWK et al., 2000).

Alguns autores colocam o vírus sincicial respiratório (VSR) como agente causal de BO (Lobo AL et al., 2007; Kim DK et al., 2006; Chan PWK et al., 2000; Zenteno et al., 2008), o que tem provocado algum debate, uma vez que a infecção por VRS é frequente, a BO é rara e a patogénese da BO nestes casos não é clara (Colom AJ & Teper AM, 2009). Têm sido documentadas infecções simultâneas com VSR e adenovírus, sendo mais provável, nestes casos, que o adenovírus seja o agente causal da BO (Hirschheimer et al., 2002). Alguns autores também descrevem como causa de BO, a B. pertussis (Isles, Masel, O'Duffy, 1987, Citado por Riedel), embora outros o neguem (Barker DJ & Osmond C, 1986).

A descrição da má evolução após infecção a VSR tem origem num artigo publicado por Krasinski K. na *Pediatr Infect Dis.* 1985. Relata a história de 10 crianças, 8 das quais com idades inferiores a 3 meses, 6 admitidas para correcção cirúrgica de anomalias gastrointestinais ou cardíacas, maioritariamente com aquisição nosocomial de infecção, 8 das quais faleceram em contexto de infecção respiratória. Desconhece-se se foram pesquisados múltiplos agentes e portanto fica a convicção de que poderia ter existido uma ligação esquecida.

A confirmação do agente etiológico na BO nem sempre é possível, mesmo a partir do material de biópsia. Em cerca de 1/3 dos casos na criança, a etiologia é desconhecida (Kim CK et al., 2001). Embora o VSR seja a causa mais frequente de bronquiolite e o adenovírus se situe como 2º ou 3º agente mais comum, representando menos de 5% das infecções identificadas nos doentes internados, em diferentes Países (Pequito M et al., 2002; Reina J et al., 2004; Zhang L et al., 2000), o adenovírus tem sido associado a doença grave, por vezes fatal, ou com evolução para doença respiratória sequelar. Num estudo dirigido à identificação viral sistemática em crianças internadas com diagnóstico de infecção respiratória, em 7,5% de todas as amostras de lavado nasal positivas para vírus, o agente isolado foi adenovírus (Rocholl C et al., 2004).

A associação entre adenovírus e desfecho fatal de pneumonia, em 2 crianças, foi relatada num artigo de revisão de Becroft (Becroft DM, 1967) [Chany, Lepine, Lelong, Le-Tan-Vinh, Satge, and Virat (1958)]. Em 1964, Wright, Beckwith, and Gwinn referem relatórios de 28 casos fatais de infecção a adenovírus em crianças, com histologia descrita apenas em 3, uma no Japão (Kawai, 1959) e

duas nos Estados Unidos (Benyesh-Melnick and Rosenberg, 1964; Wright et al., 1964). Na China, em 1958, verificou-se mortes atribuídas a pneumonia, numa epidemia de infecção a adenovírus (Teng, 1960). O diagnóstico de pneumonia foi efectuado em 3398 crianças num Hospital em Pequim, das quais 528 morreram. Hsiung (1963) descreveu mais tarde a anatomo-patologia de 40 destes casos, com isolamento de adenovírus a partir do tecido pulmonar. Em conjunto com outros relatos, provenientes da Rússia (Dreizen, Zhukova, and Kniazeva, 1960) e da Alemanha (Guthert, Meerbach, and Wockel, 1964), foram descritos nesta altura cerca de 60 casos com isolamento de adenovírus. A maioria destes adenovírus era do tipo 7 e os restantes, excepto um, do tipo 3. Destes doentes, a maioria eram crianças previamente saudáveis, com idades inferiores a um ano.

Em Taiwan Yu-Yu Chuang et al efectuaram a identificação viral nas secreções respiratórias e nas fezes dum grupo de crianças com infecção respiratória, tendo encontrado adenovírus em 617 crianças (28.7%) (Yu-Yu Chuang et al., 2003). Destas, apenas 9 apresentaram evolução grave, sendo na maioria crianças previamente saudáveis, mas com envolvimento respiratório ou multissistémico, sete com serotipo 3. Cinco doentes evoluíram para BO. Números semelhantes foram-nos fornecidos pelo Dr. Luís Marques Lito a partir de resultados do Laboratório de Microbiologia do HSM (dados não publicados). Em 305 amostras recolhidas de materiais biológicos diferentes (maioritariamente fezes), 131 apresentavam IgM positiva e 237 IgG positiva para adenovírus. Não sendo conhecida a evolução clínica destes doentes, existe uma enorme discrepância entre estes números e o número reduzido de doentes referenciados com BO.

Na Argentina, o serotipo 7 demonstrou ser um factor de risco determinante de infecção respiratória grave, com mortalidade elevada, num grupo de 24 crianças com idade média de 8.8 ± 6 meses e predomínio do género masculino (3,8:1). A mortalidade foi de 28.6% para os casos de infecção a adenovírus, quase dupla das outras infecções respiratórias, mas muitas destas crianças apresentavam situações basais de doença ou má-nutrição (Carballal et al., 2002). Achados sobreponíveis foram relatados num grupo de crianças internadas por infecção respiratória baixa a adenovírus, em Santiago do Chile (Castro-Rodriguez JA et al., 2006). Num grupo de 45 crianças, 7 (18,4%) morreram (5 com doença prévia) e 18 (47,4%) evoluíram para BO. Evolução semelhante foi reportada por

Sly et al. em Melbourne, que entre 1960 e 1978 diagnosticaram 20 casos de pneumonia a adenovírus tipo 7, com sequelas em 65% dos casos. Os autores sugerem que idades mais baixas na altura da infecção e um quadro exantemático semelhante ao sarampo, que pode corresponder à infecção a adenovírus, parecem constituir factores de risco para má evolução. Warner tinha já descrito 4 casos de coincidência de infecção de adenovírus e sarampo, atribuindo a responsabilidade das sequelas ao adenovírus (Warner JO & Marshall WC, 1976). Sly PD et al. não encontraram outros factores de risco associados que distinguíssem este grupo de doentes dum grupo controlo, nomeadamente, HRB, atopia pessoal ou familiar (Sly PD et al., 1984). O adenovírus tipo 7 parece evoluir por surtos, mas alguns deles poderão cursar de forma sub-clínica (Mizuta et al., 2006).

Na América do Sul, a partir de 1984 um novo genotipo de adenovírus (AV7h) emergiu e manteve-se como o mais virulento agente causal de BO, embora outros serotipos tenham sido identificados, nomeadamente 3, 5, e 21 (Colom et al., 2006; Teper AM et al., 1999).

O adenovírus demonstrou ter um efeito fortemente preditivo entre diversas variáveis, num estudo recente elaborado por Colom e colaboradores, em cerca de 100 crianças com o diagnóstico de BO, em comparação com outras doenças pulmonares crónicas (Colom et al., 2006; Colom AJ & Teper AM, 2009). Estes autores identificaram adenovírus em 72% das crianças com BO pós-infecciosa, pelo que parece ser este, na actualidade, o agente causal mais importante.

Embora quando se pesquisa a etiologia, na evolução para BO, a percentagem de identificação de adenovírus seja elevada (Colom et al., 2006), na sua maioria, as infecções a adenovírus cursam de forma sobreponível a qualquer outra infecção respiratória (Pequito M et al., 2002; Reina J et al., 2004; Zhang L et al., 2000). A idade de internamento por infecção a adenovírus ocorre habitualmente antes dos 5 anos, em média 24 meses (Carballal et al., 2002; Reina J et al., 2004), e a maioria dos doentes são rapazes.

Em 1988, a Unidade de Pneumotisiologia Infantil do Hospital de Santa Maria relatou a experiência de 18 casos de infecção a adenovírus, no período de 1975 a 1983, e em 9 casos com serotipos determinados, 6 foram do serotipo 7 (os

outros serotipos identificados foram o 1, o 2 e o 14). Neste grupo de doentes, os autores relataram 1 óbito, evoluindo 50% sem persistência de alterações clínicas ou sequelas histológicas ou radiológicas documentadas (Lucas A et al., 1988). Na fase aguda foi documentada a febre alta de carácter ondulante, com duração superior a 10 dias, o que é infrequente na bronquiolite de outra causa (Gouveia R et al., 2010).

A infecção a adenovírus pode cursar com uma apresentação clínica indistinguível de bronquiolite de outra causa, mas verifica-se uma maior prevalência de consolidação e atelectasia (Zhang L et al., 2000).

Também Zhang et al documentaram uma evolução mais grave nos doentes internados por bronquiolite, mesmo sem agente isolado, com 2/3 dos doentes a necessitarem de internamento e aporte adicional de oxigénio e 1/3 com necessidade de apoio ventilatório, o que levou estes autores a suspeitarem do adenovírus como agente presumível (Zhang L et al., 2000).

Causas não infecciosas descritas na génese na BO incluem a aspiração e inalação de tóxicos (Kim CK et al., 2001), a síndrome de Stevens-Johnson e as doenças do tecido conectivo (Kim CK et al., 2001), Quadro II.

Existem casos de bronquiolite obliterante, com ou sem pneumonia organizada, descritos em associação com as pandemias de gripe (Taubenberger JK & Morgan WJ, 2008). Estas descrições baseiam-se essencialmente em descrições anatomo-patológicas dos casos fatais, em que a infecção bacteriana concorrente ou secundária pode influenciar de forma determinante os achados histopatológicos. De qualquer forma, a análise imuno-histo-química de hibridização *in situ* para o vírus influenza, em secções da via aérea principal, demonstrou de forma consistente, mesmo em estudos mais recentes, a presença de vírus nas células epiteliais traqueo-brônquicas e a potencialidade para o desenvolvimento de achados histopatológicos compatíveis com broncopneumonia, bronquiolite necrotizante, com edema, fibrina intra-alveolar e infiltrados inflamatórios mistos, mesmo no modelo animal (Taubenberger JK & Morgan WJ, 2008).

Quadro II - Etiologias da bronquiolite obliterante (adaptado de Moonnumakal SP & Fan, 2008)

Pós -infecciosas	Adenovírus tipos 3, 7 e 21 Influenza Parainfluenza Sarampo Vírus sincicial respiratório (VSR) Varicela <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Pós-transplante	Rejeição crónica de transplante de pulmão ou coração/pulmão Doença de enxerto-versus-hospedeiro associada com transplante de medula
Doença do tecido conectivo	Artrite reumatóide Síndrome de <i>Sjogren's</i> Lupus eritematosos sistémico
Inalação de fumos tóxicos	NO ₂ NH ₃
Pneumonite crónica de hipersensibilidade	Antígenos aviários Bolors
Aspiração	Refluxo gastro-esofágico Corpo estranho
Fármacos e Drogas	Penicilamina Cocaína
Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>	Idiopático Induzido por drogas Relacionado com infecção

3. Achados Anatomo-Patológicos

A BO é um diagnóstico associado a alterações histológicas das pequenas vias aéreas (Kurland G & Michelson P, 2005). Os achados histológicos são comuns para doenças as que cursam com lesão das pequenas vias aéreas, com cicatrização e reparação (Moonnumakal SP & Fan, 2008).

Nos últimos anos, as descrições histológicas que suportaram durante várias décadas o diagnóstico de BO sofreram evolução, o que pode ter contribuído para algumas imprecisões diagnósticas. Uma profusão de termos tem sido utilizada nas doenças bronquiolares. O termo "bronchiolitis obliterans" foi utilizado para dois padrões histológicos distintos de compromisso bronquiolar, assim como para diversos síndromas clínicos, que cursam desde a obstrução aérea

progressiva (bronquiolite obliterante constrictiva), até um processo predominantemente infiltrativo associado à restrição de volumes (i.e., bronquiolite obliterante com pneumonia em organização [BOOP] ou pneumonia criptogénica em organização)(Ryu et al., 2003). Adicionalmente, é necessário não esquecer que o compromisso bronquiolar pode ser o componente de um processo patológico que primariamente atinge o parênquima pulmonar (e.g., pneumonia eosinofílica crónica), ou as vias aéreas proximais de maior calibre (e.g. bronquiectasias) (Ryu et al., 2003).

A pneumonia criptogénica em organização, denominação proposta em 2002 por um painel de peritos, para BOOP (ATS Consensus IIP, 2002) é caracterizada por formação de pólipos intraluminais constituídos pela proliferação para dentro dos ductos alveolares de fibroblastos e miofibroblastos, com graus variáveis de envolvimento alveolar. Estas alterações determinam oclusão do lúmen aéreo a partir do seu interior, em contraste com o estreitamento concêntrico observado na bronquiolite constrictiva (Ryu et al., 2003). O envolvimento parenquimatoso é disperso e a estrutura está habitualmente conservada. Podem observar-se espessamentos septais alveolares e algumas áreas de fibrose, mas o favo de mel é observado raramente (Ryu et al., 2003). Esta entidade clínica foi evidenciada por Epler et al em 1985 (Epler et al., 1985), com base na descrição histológica que acompanhava um quadro clínico, fisiopatológico e radiológico distinto e resposta à terapêutica corticosteróide favorável.

O termo bronquiolite constrictiva (Wright JL et al., 1992) foi utilizado pela primeira vez para descrever lesões caracterizadas por fibrose peribrônquica e submucosa, sem proliferação fibroblástica. Descrevem-se infiltrados por células inflamatórias, neutrófilos ou células mononucleadas, em quantidade variável, mais proeminentes nas fases precoces da doença, altura em que os bronquíolos podem exibir ectasias ou retenção de muco. A distribuição é dispersa e focal, mesmo em doentes com atingimento grave (Ryu et al., 2003; Wright JL et al., 1992). Por isso a biopsia pulmonar transbrônquica possui insensibilidade relativa para o diagnóstico, pelo que quando é necessária a confirmação histológica se deve proceder a biopsia pulmonar cirúrgica (Ryu et al., 2003).

Além deste padrão constrictivo com graus variáveis de inflamação e de obliteração aérea, outros sinais, como perturbação do transporte mucociliar,

acumulação de macrófagos, distorção e dilatação bronquiolar foram descritos frequentemente.

Na bronquiolite obliterante, o lúmen das pequenas vias aéreas (bronquíolos terminais e respiratório) é ocluído progressivamente pelo espessamento do espaço subepitelial (submucoso), por infiltração transmural de células inflamatórias, com eventual necrose do epitélio e rolhões de muco, e que progride para a deposição de tecido fibroso que condiciona, de forma definitiva, estreitamento e oclusão dos *lumina*. Estas alterações, geralmente segmentares, sobretudo na fase de organização, podem ser difíceis de demonstrar histologicamente. Esta forma de bronquiolite constrictiva constitui a verdadeira "bronquiolite obliterante", em que as lesões são difusas e a obstrução ao fluxo aéreo grave. Trata-se de um quadro com evolução progressiva (Wright JL et al., 1992). Dada a enorme extensão das vias aéreas de pequeno calibre que corresponde anatomicamente à zona de transição entre os bronquíolos terminais e os bronquíolos respiratórios e ductos alveolares, é necessário um envolvimento extenso para que apareçam sintomas. Por isso esta zona designa-se por "zona silenciosa" do pulmão.

Os casos avançados podem ser difíceis de identificar devido à ausência de inflamação activa e desaparecimento dos bronquíolos. Neste caso, colorações específicas podem ter utilidade na identificação das estruturas envolvidas. Estas alterações histológicas são irreversíveis (Wright JL et al., 1992).

Mauad sugere a existência de trombose arterial com vários estádios de organização, com algumas amostras demonstrando uma vasculite do tipo granuloma de corpo estranho (Mauad T & Dolhnikoff M, 2002; Mauad T et al., 2004).

4. Clínica respiratória

A persistência de sibilância, tosse e taquipneia mais do que 6 semanas após um episódio de bronquiolite aguda foi definida como diagnóstica de evolução para BO por Maud et al., do grupo de São Paulo para o estudo da BO (Maud T et al., 2004). Outros autores consideram a persistência de sintomas de obstrução aérea intratorácica e a necessidade de oxigênio suplementar por períodos de 1 mês (del Pino et al., 2006) a 60 dias (Colom AJ & Teper AM, 2009), com critérios de oxigenioterapia que não variam muito, considerados valores de saturação percutânea de oxigênio (SpO₂) de 93% (del Pino et al., 2006) a 92% (Colom AJ & Teper AM, 2009).

Em resumo, os critérios que alguns autores preconizam para suspeição de evolução BO, na fase aguda de doença, incluem (Fischer GB et al., 2002):

1. Ausência de doença respiratória durante o período perinatal e até ao início da doença viral.
2. Bronquiolite grave num doente previamente saudável, com necessidade de internamento hospitalar, hipoxémia e necessidade de oxigenoterapia por um período superior a 1 mês.
3. Após a fase aguda de doença, persistência superior a 3 meses, de dificuldade respiratória, sinais de obstrução brônquica e insuflação com SpO₂ <95%.

Os primeiros casos relatados de BO apresentavam grande gravidade e o desfecho foi invariavelmente a morte. Mais recentemente têm sido descritas séries de doentes com dimensões de amostras e sistematização de estudos que proporcionam orientações mais claras para o diagnóstico (Cazzato S et al., 2008; Colom AJ & Teper AM, 2009; Mattiello R et al., 2008).

Clinicamente o quadro inicial é indistinguível de uma bronquiolite aguda, embora a febre e o mau estado geral sugira o diagnóstico de infecção bacteriana (Lucas A et al., 1988). A situação não apresenta a melhoria adequada no tempo suposto, a criança tem habitualmente menos de 2 anos de idade (5 – 30 meses) e em regra é rapaz (Hodges et al., 1982; Colom et al., 2006).

Constituem factores de risco de evolução para BO após uma infecção respiratória baixa, a infecção a adenovírus e a necessidade de ventilação mecânica, que

varia entre 25% a 33% dos casos (Colom et al., 2006; Hardy K.A. et al., 1988). Noutra série é referido que 28% dos doentes necessitaram de internamento em cuidados intensivos (Santos RV et al., 2004).

Os doentes que evoluem para BO após um episódio de bronquiolite apresentam polipneia persistente e têm tendência a apresentar um tórax rígido, sibilância e sobretudo tosse produtiva persistente, clínica presente em 70 – 89% dos 109 doentes da série apresentada por Colom (Colom et al., 2006; Zhang L et al., 2000). Além destes sinais verifica-se, em regra, fevres persistentes à auscultação pulmonar (Zhang L et al., 2000; Chang et al., 1998). Chang et al. no final da década de 80 descrevem ainda deformação torácica em 21% das crianças com BO.

Grande parte destes doentes requer internamentos hospitalares repetidos durante as exacerbações respiratórias (95% na série de Colom e 100% na série de Santos RV) (Zhang L et al., 2000; Hodges et al., 1982; Santos RV et al., 2004). Ao longo do segundo ano após o início da doença, a intensidade dos sintomas respiratórios reduz-se, verificando-se menor necessidade de internamentos que, no entanto, persistem em cerca de 1/5 dos casos (Zhang L et al., 2000). Zhang et al. descrevem que em 15 dos 21 doentes iniciais, estas manifestações persistiram mais do que 3 anos. Destes doentes, 3 apresentavam tosse produtiva, 2 sibilância persistente. Dois destes 5 doentes tinham tido oxigenodependência de forma prolongada. Na série de Colom, mais de metade dos doentes com BO necessitaram de oxigénio suplementar após a alta hospitalar, por um período médio de 17 meses (Colom et al., 2006), mas apenas 1 estava dependente de oxigénio aos 6 anos de idade.

Noutras descrições os doentes apresentaram tosse ligeira, infrequente, não produtiva e sibilância desencadeada apenas na manobra expiratória forçada. Em todos os doentes estavam presentes fevres na auscultação pulmonar. Em regra, a tosse, a sibilância e os fevres agravam-se nas agudizações infecciosas (Zhang L et al., 2000). Nas crianças com idades superiores é referida a intolerância ao esforço, que habitualmente limita a participação nas actividades físicas (Zhang L et al., 2000).

Estes autores, distinguiram 7 doentes que, ao contrário dos 24 que evoluíram para BO, apesar da sintomatologia persistente e de exacerbações clínicas frequentes no 1º ano, já não apresentavam sintomas, nem alterações à auscultação pulmonar, em média 11,7 (6-36) meses após o episódio agudo (Zhang L et al., 2000). Esta descrição, observada por quantos têm oportunidade de acompanhar crianças com evolução arrastada após infecção respiratória baixa, é um dos factores de confusão na afirmação diagnóstica de sequelas respiratórias, sobretudo na ausência de estudos funcionais respiratórios (observação pessoal).

Hardy e Schidlow, num artigo publicado na transição entre a descrição esporádica de casos clínicos e a descrição mais sistematizada de pequenas séries, alertavam para que o prognóstico da BO é variável, oscilando entre casos graves e fatais até casos que podem passar subdiagnosticados. De acordo com estes autores deve suspeitar-se de BO, fora dos episódios agudos, quando há: 1) tosse persistente ou sibilância depois de um episódio de pneumonia; 2) ferveores ou sibilos localizados e persistentes depois de insuficiência respiratória aguda; 3) intolerância prolongada ao esforço após lesão pulmonar aguda; 4) sintomatologia respiratória desproporcionada relativamente à paucidade dos achados da radiografia de tórax; 5) aspiração recorrente; 6) síndrome de pulmão claro unilateral, que pode aparecer tão precocemente quanto 6 semanas após o episódio agudo; 7) doença pulmonar grave com insuflação, algumas vezes localizada com dificuldade respiratória persistente, ou com melhoria lenta (Hardy e Schidlow, Chest, 1988).

Na mesma altura, Hodges et al. referiram a heterogeneidade da sintomatologia, a hepatomegália, que posteriormente foi interpretada como sinal indirecto de insuflação pulmonar, a evolução característica após um episódio grave de bronquiolite, com persistência de sintomatologia ondulante, ocasionalmente com necessidade de oxigénio por períodos arrastados (Hodges et al., 1982), tendo cerca de 25% dos doentes sido submetidos a ventilação no período agudo de doença. Este percurso clínico acompanhava-se habitualmente de dificuldade na recuperação ponderal, com tempos de internamento prolongados (média de 61 dias, de 14 a 133) e com mortalidade não desprezível.

Oito das 13 crianças que descreveram, apresentavam sintomatologia com duração de 2 meses até 6 anos, após o início dos sintomas. Todas tinham apresentado uma melhoria lenta. O primeiro sinal de recuperação foi a recuperação ponderal, ganhando o percentil 3 para o peso, 3-24 meses após o início da doença. Ao longo de um ano, 5 crianças apresentaram reinternamentos. O sinal mais marcante na evolução foi a insuflação. Os ferveores à auscultação pulmonar desapareceram entre 2 e 24 meses após o episódio inicial, reaparecendo nas exacerbações infecciosas. Apenas 1 criança demonstrou hipocratismo digital (Hodges et al., 1982) e 4 ficaram completamente assintomáticas. Das crianças submetidas a ventilação mecânica, a que apresentou maior gravidade no episódio agudo de bronquiolite a adenovírus, faleceu 19 meses após a infecção inicial.

5. Compromisso nutricional

O crescimento somático traduz a qualidade de cuidados, e pode ser visto como uma via final comum na expressão global de Saúde, traduzindo a interacção de diversos factores, nomeadamente o impacto da doença e da qualidade de cuidados. Hodges et al. (Hodges et al., 1982) sublinharam a quebra de progressão ponderal associada a BO, mas, na maior parte destes doentes, o crescimento situava-se dentro dos valores normais (del Pino et al., 2006; Colom et al., 2006).

Alguns doentes pediátricos com BO apresentam "*catch-up growth*" por períodos (del Pino et al., 2006). Em 99 doentes com o diagnóstico de BO, del Pino et al. identificaram a hipercápnia como um factor de risco para menor crescimento somático (del Pino et al., 2006).

Numa outra série foi estudado o estado nutricional na evolução de BO, em 57 doentes com idades compreendidas entre 1,5 a 18,9 anos (mediana de 8,7); 40 rapazes (Bosa VL et al., 2008). Vinte e quatro (42,1%) doentes eram eutróficos, 12 (21,1%) malnutridos, 10 (17,5%) estavam em risco de malnutrição, 5 (8,8%) tinham excesso de peso e 6 (10,5%) eram obesos. Adicionalmente, nos doentes classificados como eutróficos, em 33,3% encontrou-se reserva muscular

baixa e em 12% reserva gorda baixa, o que sublinha a necessidade de avaliação nutricional detalhada nestes doentes (Bosa VL et al., 2008). Embora os autores não tivessem encontrado relação entre os valores de FEV₁ e o estado nutricional, este relacionou-se com a distância percorrida na prova de 6 minutos de marcha.

6. Avaliação imagiológica

Radiografia de tórax e cintigrafia de perfusão e de ventilação

Os achados da radiografia de tórax nas crianças com BO são inespecíficos (Mauad T et al., 2004) mostrando sobretudo hiperinsuflação e espessamento da parede brônquica, que podem sugerir bronquiectasias (Zhang L et al., 2000). Atelectasias também são frequentes (Colom et al., 2006). Outras alterações descritas são as opacidades nodulares e lineares peri-hilares irradiando sobretudo para os lobos superiores (Hodges et al., 1982). Achados menos comuns são os colapsos ou consolidações que podem decorrer na evolução da doença. Podem aparecer assimetrias de transparência e volume acompanhando alterações da simetria do murmúrio vesicular sugestivas da presença de síndrome de MacLeod's (Hodges et al., 1982).

Na evolução, a insuflação tem tendência a persistir ou mesmo a agravar, enquanto as outras alterações radiográficas, com exceção do espessamento da parede brônquica, têm tendência a desaparecer (Zhang L et al., 2000). Estes autores descrevem um caso de reaparecimento de padrão radiológico de insuflação 2 anos após remissão, que acompanhava defeito obstrutivo na espirometria, sem recuperação após terapêutica com corticóides sistémicos durante 3 semanas. Estes achados ocorreram na ausência de sintomatologia, com auscultação pulmonar normal e com tolerância normal ao esforço.

Dada a inespecificidade dos achados radiográficos, durante algum tempo houve a sugestão de que a coincidência das lesões radiográficas e das perturbações de perfusão encontradas na cintigrafia de perfusão, com ou sem ventilação, poderiam ser sugestivas do diagnóstico de BO (Zhang L et al., 1999; Zhang L et al., 2000). O interesse principal da utilização da cintigrafia pulmonar na criança

é, efectivamente, a avaliação da função pulmonar regional (Rossi & Owens, 2005).

As cintigrafias de perfusão com macroagregados de albumina marcados com Tecnésio99m (Fischer GB et al., 2002; Rossi & Owens, 2005) efectuadas na altura da suspeição clínica apresentaram defeitos da perfusão em todos os doentes da série relatada por Zhang L et al (Zhang L et al., 2000), a maioria, segmentares. As cintigrafias de perfusão não descrevem a natureza da lesão, mas fornecem uma avaliação mais objectiva da extensão, distribuição e gravidade das lesões broncopulmonares. Nos doentes que colaboram, a cintigrafia de ventilação demonstra habitualmente sobreposição de defeitos da ventilação/perfusão (Zhang L et al., 1999; Zhang L et al., 2000), constituindo uma forma de demonstrar a redistribuição da circulação pulmonar após o processo agudo num padrão sobreponível ao da TC torácica, sem acrescentar novos achados em relação à TC (Santos RV et al., 2004).

No seu estudo, Zhang L et al. repetiram a cintigrafia pelo menos uma vez, e verificaram a persistência dos defeitos da perfusão com aparecimento ocasional de novas alterações. No grupo com boa evolução clínica, as cintigrafias de perfusão foram normais, sugerindo estes autores algum poder discriminatório da cintigrafia relativamente à evolução (Zhang L et al., 1999; Zhang L et al., 2000).

As cintigrafias de ventilação-perfusão na BO apresentam alterações características que consistem em áreas dispersas de defeitos coincidentes da ventilação e da perfusão (Moonnumakal SP & Fan, 2008). Esta técnica foi, no entanto, largamente substituída pela TC torácica de alta resolução (TC-AR) que apresenta uma melhor especificidade no diagnóstico de BO.

Tomografia computadorizada de alta resolução

A TC foi descoberta de forma independente por um Engenheiro Britânico, Sir Godfrey Hounsfield e pelo Dr. Alan Cormack tendo-lhes sido atribuído o prémio Nobel em 1979. Os primeiros equipamentos de TC começaram a ser instalados em 1974.

Demorou algum tempo até que as vantagens destes estudos fossem demonstradas em Pediatria, sobretudo na patologia pulmonar. Na década de 80 ainda se considerava que nas crianças mais pequenas a tomografia computadorizada torácica não possuía a resolução suficiente para efectuar um diagnóstico definitivo de patologia da via aérea periférica, apesar de ser um método com pouca invasibilidade. Defendia-se que a TC poderia ser um meio auxiliar a explorar na criança com mais idade (Hardy K.A. et al., 1988), numa altura em que o diagnóstico de bronquiolite obliterante se baseava na história clínica, alterações funcionais respiratórias, cintigrafia de ventilação/perfusão e alterações broncográficas que evidenciassem aspecto em árvore decepada (*pruned-tree appearance*) (Hardy e Schidlow, *Chest*, 1988; McNamara, 1969; Isles 1987), embora dispensando já o recurso a biopsia pulmonar (Hardy K.A. et al., 1988).

Ao longo da década de 90 foi-se tornando claro o papel determinante da TC-AR no diagnóstico de BO (Chan A & Allen R, 2004; Chang et al., 1998; Hardy K.A. et al., 1988; Kim CK et al., 2001). Enquanto os achados da radiografia de tórax tinham demonstrado ser inespecíficos, na TC-AR, o padrão de atenuação em mosaico, espessamentos brônquicos e áreas de bronquiectasias e densificações em banda ou em traço, correspondentes a atelectasias, alternando com áreas de insuflação ou redução de volume demonstraram ser características de BO (Castro-Rodriguez JA et al., 2006; Mauad T et al., 2004; Colom et al., 2006; Santos RV et al., 2004).

As imagens devem ser obtidas com a criança tranquila, o que nem sempre é fácil, sobretudo nas crianças com idades inferiores a 2 anos. Nestes casos, e embora a TC-AR em expiração seja mais sensível na detecção de alterações características de BO, ao demonstrar retenção gasosa expiratória, Colom e Teper sugerem que imagens inspiratórias de padrão de atenuação em mosaico podem ser indicadores úteis de BO pós-infecciosa. A utilização de decúbitos pode substituir a pausa inspiratória na criança que não colabora na avaliação de retenção gasosa e do padrão de atenuação em mosaico (Colom AJ & Teper AM, 2009). Estes autores estabeleceram um *score* para prever o diagnóstico de BO com história clínica típica. A persistência de hipoxémia 60 dias após um episódio de bronquiolite ou de pneumonia, numa criança previamente saudável, e padrão

em mosaico, na TC-AR, são os factores mais fortemente associados ao diagnóstico, dispensando outros exames. O padrão em vidro despolido e impactos mucóides, embora possam estar presentes, não distinguem, na evolução, as crianças com BO das que evoluem sem BO (Castro-Rodriguez et al., 2000).

Também Cazzato et al. consideraram que a combinação de atenuação inspiratória e mosaico de atenuação observadas na TC-AR e verificada em todos os doentes por eles estudados, possuía acuidade diagnóstica suficiente para BO, sobretudo na presença de bronquiectasias, ou pulmão claro unilateral. Estes autores defenderam como suporte ao diagnóstico, a repetição de TC-AR na evolução sem alterações significativas relativamente ao estudo anterior.

Embora um padrão em mosaico de atenuação ou de retenção gasosa expiratória possa ser expectável em crianças com asma grave, na prática, estas características não parecem apresentar a mesma gravidade do que as que ocorrem na BO, possivelmente pela raridade de execução do exame, em fase aguda, na asma (Colom AJ & Teper AM, 2009). Estes aspectos de TC-AR foram revistos retrospectivamente por Jensen et al. em doentes adultos com o diagnóstico de BO e asma grave. Os autores encontraram como característica discriminatória entre asma grave e BO a existência e extensão de um padrão em mosaico e de atenuação inspiratória e retenção gasosa expiratória, que foram superiores na BO (Jensen et al., 2002).

Dois estudos sobre a prática de TC-AR em crianças com asma (De Blic et al., 2005; Saglani et al., 2006) referem-se sobretudo à espessura da parede brônquica e, no caso de Saglani et al., à relação entre esta e a da membrana basal brônquica, que não foi encontrada por este grupo de investigadores na criança (Saglani et al., 2006). De Blic et al. reflectem não só sobre a espessura da parede brônquica e a sua relação com o *remodeling*, mas igualmente na avaliação do grau e extensão das áreas de hipoatenuação, que se julga estarem relacionadas com a retenção gasosa. Estes autores referem que estudos em adultos mostraram relação entre a análise quantitativa da retenção gasosa e a gravidade da doença, obstrução aérea periférica, volume de gás intratorácico e também num estudo efectuado em 21 crianças se verificou associação com FEV₁/FVC e FEF₂₅₋₇₅ (De Blic et al., 2005).

Não é de desprezar o risco da radiação ao efectuar TC seriadas nas crianças. As doses de exposição, na criança, são maiores, a absorção de alguns órgãos é superior e, a criança terá um tempo de acumulação dessa dose necessariamente mais longo (de Gonzalez & Samet, 2006; Rossi & Owens, 2005). O progresso tecnológico favorece a existência de equipamentos com melhor definição e emprego de doses de radiação mais reduzidas (De Blic et al., 2005) que, em consequência, proporcionarão maior facilidade de utilização.

7. Avaliação funcional respiratória

Em 1982, Hodges et al. sublinhavam a importância do EFR na caracterização diagnóstica e evolutiva da BO. Afirmavam que o diagnóstico de BO se baseava num quadro clínico semelhante ao da bronquiolite aguda, mas persistindo durante meses, associado a compromisso do crescimento somático e com evidência de alteração funcional obstrutiva, padrão de insuflação, com *compliance* estática normal, sublinhando que a doença das pequenas vias aéreas podia persistir para toda a vida. A repetição de estudos funcionais respiratórios com um intervalo de meses até poucos anos foi pouco esclarecedora da evolução, uma vez que os parâmetros (volume de gás intratorácico e *resistance*) foram determinados por métodos possivelmente ainda arcaicos e pouco validados e portanto pouco conclusivos (Hodges et al., 1982).

Julgo ser a primeira descrição de estudos funcionais respiratórios efectuados precocemente na evolução da BO na infância. Algumas séries foram publicadas posteriormente. Estas séries podem dividir-se em estudos funcionais respiratórios efectuados precocemente (Colom AJ et al., 2002; Colom et al., 2006; Teper AM et al., 1999), com utilização de equipamentos e regras de execução de estudos funcionais em lactentes, que incluem sedação, e estudos efectuados na evolução, habitualmente em idade escolar e com recurso a diferentes tecnologias, desde a espirometria (Zhang L et al., 2000) até à oscilometria de impulso (Castro-Rodriguez JA et al., 2006). Quer o ponto de vista do acompanhamento de crianças internadas com bronquiolite a adenovírus (Castro-Rodriguez JA et al., 2006), ou na investigação de crianças referenciadas por má evolução de bronquiolite aguda (Zhang L et al., 2000), quer as

diferentes abordagens da investigação diagnóstica dificultam a comparação entre as séries publicadas. De qualquer forma, como será referido, o padrão de alteração fisiopatológica, na persistência de clínica, de alterações da biopsia pulmonar (Zhang L et al., 2000), ou de alterações imagiológicas (Castro-Rodriguez JA et al., 2006), traduz a persistência de padrão obstrutivo com insuflação e dados díspares no que diz respeito a estudos da broncorreatividade.

Colom et al., naquela que é provavelmente a maior série de crianças com o diagnóstico de BO provenientes dum só hospital (R. Gutiérrez Children's Hospital, Buenos Aires, Argentina), com caracterização funcional respiratória precoce, efectuaram a avaliação clínica e diagnóstica de 109 doentes, dos quais, 75 realizaram estudos de função respiratória. Os autores encontraram obstrução fixa ao fluxo aéreo através da manobra expiratória forçada parcial (RTC) [*z-score* médio de débitos máximos ao nível da capacidade residual funcional (V'_{maxFRC}) $-3,1 \pm SD 0,8$], *compliance* diminuída ($1,21 \pm 0,5$ ml/cmH₂O/kg) e aumento da resistência ($0,05 \pm 0,02$ cmH₂O/ml/seg). A média de resposta ao broncodilatador foi de 7% (Colom et al., 2006).

Estes autores sublinharam o compromisso grave da V'_{maxFRC} nestes doentes e, sobretudo, referem que esta gravidade é superior à que encontraram em doentes com DBP ou com asma, que mesmo nas formas mais graves mostram alguma resposta ao broncodilatador (Colom et al., 2006). Este estudo vem na continuidade de outro descrito pelo mesmo grupo, em 1999 (Teper AM et al., 1999), com resultados fisiopatológicos idênticos, em 13 doentes com BO e 13 controlos saudáveis. Estes doentes, com infecção a adenovírus documentada por imunofluorescência indirecta, faziam parte de um grupo de 2513 crianças internadas por infecção respiratória baixa, no período de Janeiro de 1993 a Dezembro de 1994, em que 16 crianças cumpriam os critérios para diagnóstico de BO.

A avaliação funcional respiratória foi considerada por Colom et al. como determinante da acuidade diagnóstica dos doentes com BO pós-infecciosa e concluem que um padrão de obstrução fixa das vias aéreas, com aumento das resistências e redução da *compliance* pulmonar, em conjunto com achados clínicos e de TC-AR característicos, suportam o diagnóstico de BO, deixando o

papel da biopsia pulmonar apenas para quando existe persistência de dúvidas após estas avaliações (Colom et al., 2006).

Num grupo de 31 doentes referenciados por persistência de sintomas após um episódio de bronquiolite, ao longo de um período de 8 anos, Zhang et al. determinaram os valores espirométricos (FEV_1 , FVC, e FEF_{25-75}) em 8 destes doentes, 5-6 anos após o início da doença, e verificaram um padrão obstrutivo em 4 doentes, misto em 3 e normal num caso. Três destes doentes evidenciavam uma prova de broncodilatação positiva, mas não estão descritos os critérios de qualidade. A espirometria realizada 18 meses depois não evidenciava alterações relativamente ao padrão inicial (Zhang L et al., 2000).

A favor de alguma imprecisão dos achados de Zhang, são os resultados de Cazzato et al., que relatam os resultados de espirometria, pletismografia e capacidade de difusão (DL,CO) efectuadas em 10 de 11 doentes a quem foi efectuado o diagnóstico de BO (Cazzato S et al., 2008). Nos estudos iniciais, efectuados cerca de 5 anos após o início da doença, todos os doentes apresentavam obstrução brônquica moderada a grave, com padrão de insuflação. Em nenhum foi observado restrição de volumes, determinado por pletismografia corporal. A DL,CO evidenciava uma redução ligeira em 9 doentes, mas normal quando corrigida para o ar alveolar. Três doentes apresentavam uma resposta BD superior a 12% após inalação de 200 mcg de salbutamol. Na reavaliação, aos 10 anos de idade, estes doentes mantinham um padrão de obstrução brônquica com redução de FVC, FEV_1 , FEV_1/FVC e FEF_{25-75} , mesmo após inalação de broncodilatador e a velocidade de declínio anual para estes parâmetros ($FEV_1\%$, 1,01% e $FEF_{25-75}\%$, 1,04% anual) era significativa. Concluíram que a velocidade de declínio funcional respiratório definia a BO como uma doença progressiva, tal como a FQ, ou as bronquiectasias não FQ (Cazzato S et al., 2008).

Castro-Rodriguez et al. avaliaram 45 crianças internadas com pneumonia por adenovírus. Aos 5 anos de evolução, dos 38 sobreviventes, 47,4% tinham desenvolvido BO pós-infecciosa. Os resultados do estudo funcional respiratório efectuado com recurso a oscilometria de impulso (IOS), nestas crianças, em idade escolar (aproximadamente 6 anos) demonstrou normalidade de valores num terço dos doentes, valores mais baixos do que o esperado noutra terça e

apenas 1/3 apresentou valores patológicos na IOS. Um achado interessante é que não houve diferença na resposta broncodilatadora entre o grupo com e sem BO (94% versus 80%, respectivamente), embora não tenha havido comparação com valores espirométricos (Castro-Rodriguez JA et al., 2006).

A hiperreactividade brônquica (HRB) é uma das características da asma e ocorre também, em crianças e adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica. Kim et al. avaliaram a HRB em crianças em idade pré-escolar pelo método auscultatório, com medição de oximetria de pulso (SpO₂) em crianças com diagnóstico de asma (n = 23), bronquiolite obliterante pós-infecciosa (n = 18) e sem história prévia de sibilância, recrutadas a partir da consulta de vigilância de saúde (grupo controlo, n = 20). Os testes de provocação brônquica foram realizados com metacolina e 5-monofosfato de adenosina (AMP). A HRB à metacolina foi observada em todos os doentes com asma, em 16 (88.9%) do grupo BO e em apenas 15% dos controlos. Os resultados da provocação brônquica com monofosfato de adenosina foram positivos em 21 doentes com asma, 4 com BO e apenas 1 no grupo controlo. Concluíram que, os doentes com BO pós-infecciosa apresentam HRB à provocação brônquica por metacolina, e não ao AMP, o que sugere mecanismos diferentes do grupo de doentes com asma (Kim DK et al., 2006). Estes dados foram confirmados por Yoo et al. (Yoo et al., 2006).

Mattiello et al. reflectiram sobre as repercussões que a obstrução brônquica e a insuflação poderiam ter na actividade física dos doentes com BO. Avaliaram 20 doentes, com idade média de 11 anos, 70% do género masculino. Estes doentes apresentaram distâncias percorridas na prova de 6 minutos de marcha inferiores às previstas para um grupo de referência (Geiger et al., 2007b), mas apenas 15% demonstraram dessaturação na prova de 6 minutos de marcha (Mattiello R et al., 2008).

Os autores concluíram que apesar dos resultados da prova de 6 minutos de marcha não oferecer a possibilidade de quantificar a intensidade necessária para prolongar o exercício, nem quantificar os factores limitantes, ou definir os factores fisiopatológicos associados, pela sua facilidade de utilização e conhecimento fornecido, pode ser utilizada em vez da prova de esforço cardiopulmonar, quando esta não esteja disponível (Mattiello R et al., 2008).

Resultados semelhantes foram publicados por Zenteno num grupo de 27 crianças com diagnóstico de BO e idade média de 12 anos (8-14). Os autores incluíram 3 crianças com dependência de oxigénio e verificaram uma relação entre a escala de *Borg* e valores de FEV₁ (Zenteno et al., 2008). Como referido anteriormente, Bosa verificou também uma relação com o estado nutricional, que se relacionou com a distância percorrida na prova de 6 minutos de marcha (Bosa VL et al., 2008).

Os testes de exercício devem ser considerados na avaliação multidimensional dos doentes com doença pulmonar crónica já que permitem objectivar as repercussões cardíaca, respiratória, muscular e metabólica. A prova de esforço cardiopulmonar é considerada como o "*gold standard*" na investigação das causas da intolerância ao esforço.

8. Outras investigações

Nos últimos anos, tem existido evidência crescente de que a clínica, a TC-AR e os estudos funcionais respiratórios são suficientes para a definição diagnóstica de BO. No entanto, o diagnóstico de bronquiolite obliterante é um diagnóstico de exclusão. Precocemente, na evolução lenta duma bronquiolite ou pneumonia que não resolve, como diagnóstico diferencial de obstrução fixa das vias aéreas com alterações dos exames de imagem, deve pensar-se neste diagnóstico.

Naturalmente que o diagnóstico etiológico da infecção é um dado importante, como é referido por Colom, uma vez que a infecção a adenovírus constitui um dos factores de predição mais importantes para evolução para BO, após um episódio de infecção respiratória baixa (Colom AJ & Teper AM, 2009). (Hodges et al., 1982).

Embora o diagnóstico de bronquiolite obliterante pós-viral se baseie na evolução clínica e nos achados radiológicos, na maior parte das séries e casos clínicos publicados, um número mais ou menos exaustivo de estudos complementares efectuaram-se para excluir outros diagnósticos (Mauad T et al., 2004; Zhang L et al., 2000).

Em 1982, Hodges et al. sugeriram que o quadro clínico se assemelhava a FQ embora sem envolvimento pancreático, pelo que recomendaram a realização de prova de suor (Hodges et al., 1982), que foi naturalmente normal em todos os doentes da série apresentada por estes autores. Schidlow numa conferência proferida no "Chest" de 2009 referia mais diferenças do que semelhanças entre BO e FQ e sugeria pontos comuns entre BO e DBP (comunicação não publicada).

Outras situações que são consideradas no diagnóstico diferencial são a imunodeficiência combinada com expressão de compromisso do crescimento somático associado a doença pulmonar crónica, a incoordenação faríngea, refluxo gastro-esofágico (RGE) ou fístula traqueo-esofágica (Hodges et al., 1982). Embora a deficiência de AAT não esteja descrita como causa de doença pulmonar precocemente na vida, na idade de aparecimento da BO, sugere-se a exclusão diagnóstica por se tratar de uma causa importante de enfisema na idade adulta jovem (Hodges et al., 1982).

A doença ciliar primária tem, em regra, expressão bem diferente, podendo apresentar-se em idades diversas sobretudo com tosse produtiva e sintomas respiratórios altos, associada em grande parte dos casos a outras alterações, como sejam cardíacas (Barbato et al., 2009; Fermeiro J et al., 2010), ou mais tarde com bronquiectasias e doença parenquimatosa.

Desta forma é frequente encontrar-se, nas séries publicadas, a execução de prova de Mantoux, de teste de suor, o doseamento das imunoglobulinas séricas e de AAT (Mauad T et al., 2004; Zhang L et al., 2000). Hodges refere um caso de elevação de IgG e IgM. A realização de broncofibroscopia em 5 crianças permitiu a exclusão de aspiração de corpo estranho e de malformações das vias aéreas (Mauad T et al., 2004) e, em 1 caso, encontrou apenas muco em excesso (Hodges et al., 1982).

Estudos mais esporádicos podem incluir estudo esófago-gástrico com papa baritada e estudos cardiológicos incluindo cateterismo cardíaco (Hodges et al., 1982), broncoscopia e punção aspirativa transtorácica (Hodges et al., 1982).

Contrariamente aos diagnósticos de exclusão descritos, a maior parte dos autores não exclui os doentes com refluxo RGE por considerarem que esta

patologia pode ocorrer após a doença pulmonar crónica (Zhang L et al., 2000; Santos RV et al., 2004).

Durante algum tempo, prévio à utilização de TC-AR e estudos funcionais respiratórios sistematizados, o diagnóstico de BO foi efectuado com base nos resultados da broncografia, cintigrafia de ventilação-perfusão e estudos de biopsias, ou autópsias, alguns destes métodos possuindo invasibilidade e induzindo morbidade e mortalidade não desprezíveis (Kim CK et al., 2001; Chang et al., 1998; Hardy K.A. et al., 1988). Nestes casos mais antigos, a mortalidade referida era elevada.

Apesar da biopsia pulmonar ser considerada o "*gold standard*" no diagnóstico de BO, por vezes o resultado é inconclusivo (Santos RV et al., 2004) e o tecido pulmonar revela-se insuficiente pela distribuição anárquica das lesões e a co-existência de estádios diversos de evolução da doença (Colom AJ & Teper AM, 2009; Colom et al., 2006; Kurland G & Michelson P, 2005; Moonnumakal SP & Fan, 2008). A biopsia pulmonar, sendo um diagnóstico invasivo com riscos acrescidos de pneumotórax em crianças insufladas, como é o caso dos doentes com BO, foi substituída com sucesso pelo padrão clínico, os achados de TC-AR e os estudos funcionais respiratórios (Colom AJ & Teper AM, 2009; Hardy K.A. et al., 1988).

Nos doentes com infecção grave a adenovírus foi evidenciada a existência, no pulmão, de complexos imunes contendo adenovírus, bem como níveis elevados de interleuquina (IL)-6 e IL-8 e TNF-alfa. Tal como citado por Colom et al. estes estudos sugerem que uma resposta imunológica específica possa estar envolvida no desenvolvimento de BO após uma infecção a adenovírus (Colom et al., 2006). Do ponto de vista da caracterização inflamatória sistémica existe apenas um artigo na literatura que estuda a expressão de interleuquinas séricas relacionadas com a BO pós-infecciosa, não tendo os autores identificado diferenças significativas dos valores de interferão (IFN)-gamma, IL-4 e IL-10 nas células mononucleadas do sangue periférico em 16 crianças com BO e 14 controlos saudáveis (Costa MLK et al., 2005). Estes autores colocam em dúvida se a resposta imunológica periférica se relaciona com a patofisiologia da BO, o que poderá ter implicações óbvias do ponto de vista da intervenção terapêutica.

Assim, embora tentador como se tem revelado na DPOC (Sin & Vestbo, 2009), a utilidade de biomarcadores séricos ou genéticos, parece estar ainda longe de ter interesse ou aplicabilidade no estudo da BO.

9. Evolução a curto prazo

A mortalidade associada a internamento por pneumonia a adenovírus não é desprezível nas várias séries publicadas. Castro-Rodriguez refere uma mortalidade de 18.4% em 45 crianças internadas durante uma epidemia de infecção a adenovírus, embora 5 destas crianças possuíssem doenças prévias incapacitantes (Castro-Rodriguez JA et al., 2006). Outros autores referem igualmente mortalidade tardia até por volta dos 2 anos de evolução (Hardy K.A. et al., 1988; Hodges et al., 1982).

A maior parte das séries refere, tal como descrito por Hodges, que no episódio agudo, as crianças apresentam um quadro de compromisso respiratório grave e do crescimento somático. Na evolução, o prognóstico melhora na maior parte dos casos de forma surpreendente, reflectindo possivelmente crescimento pulmonar novo (Hodges et al., 1982). Inevitavelmente, estas crianças apresentam uma reserva respiratória baixa, pelo que são submetidas com frequência a reinternamentos, particularmente nos meses de Inverno, por agudizações infecciosas.

Apesar desta melhoria clínica muito significativa, algumas destas crianças apresentam necessidade de oxigénio suplementar durante meses até vários anos de evolução. A ausência de sintomatologia e a normalidade dos estudos radiológicos e funcionais respiratórios são a excepção (Castro-Rodriguez JA et al., 2006; Cazzato S et al., 2008; Chuang YY et al., 2003; Hardy K.A. et al., 1988; Hodges et al., 1982; Zhang L et al., 2000).

10. Evolução a longo prazo

Existem poucos estudos de evolução a longo prazo nos doentes com BO, que empregam metodologias dispersas. Os resultados mais sistematizados consistem em estudos fisiopatológicos. Na literatura publicada até à data, apenas 2 estudos descrevem a evolução fisiopatológica da BO ao longo do tempo. Zhang et al. (Zhang L et al., 2000) descreveram os achados espirométricos em 8 crianças num período de 8 meses, sem diferenças significativas entre as ocasiões. Mais recentemente, Cazzato et al, numa série de 11 doentes, a mais extensa publicada na Europa, descreveram os achados funcionais respiratórios ao longo de uma média de 10 anos, com padrão funcional respiratório caracterizado por obstrução das vias aéreas de médio e pequeno calibre, retenção aérea e preservação da capacidade de difusão (Cazzato S et al., 2008). Este é o primeiro estudo que descreve o declive precoce da função respiratória nestes doentes. Estes autores (Cazzato S et al., 2008) consideram que o EFR é uma forma de definir a gravidade da doença e a sua progressão ao longo do tempo, tal como evidenciado em doenças como FQ (Callaghan et al., 2005; Corey et al., 1997), bronquiectasias não-FQ (Bastardo et al., 2009; Twiss et al., 2006) e noutras doenças com envolvimento pulmonar relevante, como a drepanocitose (MacLean et al., 2008). Um estudo transversal demonstrou igualmente que a intolerância ao esforço era um achado importante na evolução (Mattiello R et al., 2008).

Do ponto de vista clínico, verifica-se uma melhoria significativa ao longo dos primeiros anos de vida, sobretudo se se tiver em atenção a enorme gravidade que estes doentes apresentaram na fase aguda de doença (Hodges et al., 1982; Zhang L et al., 2000). Este fenómeno deve ser interpretado com prudência. Sabe-se que as pequenas vias aéreas têm um calibre extraordinariamente reduzido nos primeiros anos de vida, e que a inflamação das vias aéreas tem um impacto mais importante na resistência aérea do lactente do que na criança com mais idade. Com o crescimento pulmonar, a condutância periférica aumenta e esta área torna-se menos vulnerável à obstrução. Neste sentido, a melhoria dos doentes na evolução da BO pode dever-se ao crescimento pulmonar normal e não representa necessariamente regressão da patologia das pequenas vias aéreas (Zhang L et al., 2000). A comprovar esta hipótese estão, segundo Zhang

et al., as anomalias nas radiografias de tórax e nas cintigrafias de perfusão, a persistência da inflamação activa nas biopsias pulmonares e a redução dos parâmetros de função respiratória e de tolerância ao esforço, que a maior parte destas crianças, cujas idades se situavam abaixo dos 10 anos na última avaliação, apresentavam. Sugerem, assim, que na BO, o processo inflamatório das pequenas vias aéreas não só persiste mas progride, determinando destruição pulmonar progressiva.

Concluíram, tal como outros autores (Zhang L et al., 2000; Kurland G & Michelson P, 2005; Hodges et al., 1982), que o prognóstico a longo prazo dos doentes com BO não está estabelecido. Apesar da melhoria inicial, o prognóstico não é optimista, e estes doentes evoluem com doença pulmonar crónica que pode voltar a agravar na idade adulta.

Estas incertezas prognósticas estendem-se às incertezas terapêuticas. O pequeno número de doentes com estas patologias não gera incentivos ao suporte financeiro de ensaios clínicos por parte da indústria farmacêutica (Laverty A et al., 2008). Assim, o tratamento é essencialmente de suporte com utilização de broncodilatadores, reeducação respiratória e antibióticos nas exacerbações infecciosas (Zhang L et al., 2000). A utilização de terapêutica corticóide sistémica é referida por alguns grupos (Zhang L et al., 2000) com duração muito variável, mas dada a raridade da doença não há estudos controlados, pelo que se torna difícil comprovar a sua eficácia. Tem sido ainda preconizada a ressecção pulmonar em caso de bronquiectasias localizadas de difícil controlo (Hardy K.A. et al., 1988).

A única evidência da acção terapêutica corticóide, citada por Hardy (Hardy e Schidlow, Chest, 1988) é proveniente de um estudo que Moran e Hellstrom publicaram em 1958 (Moran TJ & Hellstrom HR, 1958). Estes autores injectaram soluções de ácido nítrico na traqueia de coelhos que dividiram em 3 grupos. Num grupo instilaram apenas o ácido nítrico, noutra administraram penicilina e estreptomicina intramuscular e num terceiro grupo, administraram acetato de cortisona também por via intra-muscular, ambos com início antes da instilação intra-traqueal do ácido. Apenas neste terceiro grupo verificaram redução da extensão da fibrose e proeminência da regeneração epitelial, para além de menor tendência na evolução para bronquiolite obliterante. Estes autores

defendem assim o emprego precoce de terapêutica corticóide na suspeita de evolução para bronquiolite obliterante, mas colocaram reservas relativamente à possibilidade de extrapolação do seu estudo.

VIII - Asma Problemática (Asma)

Asma de difícil controlo, grave, problemática ou de tratamento difícil têm sido denominações para caracterizar uma população de doentes com sintomas crónicos, exacerbações episódicas e necessidade de utilização de beta-agonistas de acção rápida, apesar da terapêutica corticóide em altas doses (Bossley et al., 2009; Fleming L et al., 2007), ou uso de múltiplos fármacos (Chipps BE et al., 2007). Embora representem menos de 10% dos doentes com asma, são responsáveis por utilização significativa de recursos (Foley S & Hamid Q, 2006).

A asma é uma doença inflamatória caracterizada por obstrução variável ao fluxo aéreo, frequentemente reversível e com forte componente de HRB. A suspeita diagnóstica baseia-se na história típica de sibilância, dispneia e tosse. Estes sintomas não são, no entanto, patognomónicos de asma e o quadro clínico é variável. Embora uma série de testes sejam utilizados na sua avaliação, nenhum tem a capacidade de isoladamente confirmar ou excluir o diagnóstico. Os estudos fisiopatológicos, com evidência de obstrução ao fluxo aéreo constituem uma parte importante da avaliação diagnóstica e de gravidade. A evidência de HRB oferece uma maior consistência ao diagnóstico. A evidência de inflamação por métodos invasivos, ou não invasivos, dá, não só um maior suporte ao diagnóstico, como pode ser utilizado na definição fenotípica e na monitorização do controlo. Na ausência de controlo de sintomas com terapêutica convencional, recomenda-se a revisão diagnóstica cuidada (Fleming L et al., 2007). Bossley et al. referem diagnósticos alternativos ou adicionais em 51% dos 102 casos referenciados ao longo de cerca de 8 anos (Bossley et al., 2009).

É necessária a confirmação diagnóstica de asma grave. Muito embora com critérios bem definidos (2000; Wenzel & Covar, 2006), baseados na utilização de terapêuticas, sintomas, função respiratória e gravidade das exacerbações, recentemente têm-se distinguido fenótipos de asma grave nos adultos (Moore et

al., 2010) e sublinhada a diferença entre os fenótipos de asma grave na criança e no adulto (Bush & Menzies-Gow, 2009).

Diversas publicações têm relatado a sobreposição e a ampla latitude fenotípica de expressão da doença pulmonar obstrutiva (Mannino, 2008a; Shaya et al., 2008; Soriano et al., 2003). Também alguns doentes por nós acompanhados colocaram, ao longo do tempo, dúvidas diagnósticas que justificaram, inclusivamente, transição entre consultas. Assim, este constitui, nos estudos referidos e em outros (Bleecker, 2004; Brusselle, 2009; Guerra & Martinez, 2009; Jensen et al., 2002; Meyers et al., 2004; Weiss, 2010), que incluem achados sobre eventuais sobreposições genéticas de susceptibilidade, o grupo natural para comparação ou discriminação, relativamente aos doentes com DPOC. Assim se constituiu o interesse de saber, se poderia igualmente ter utilidade, na comparação com BO iniciada em idade pediátrica.

Por uma questão pragmática e para facilitar a compreensão dos resultados ao longo desta monografia, este grupo de doentes será identificado como grupo "Asma".

Hipóteses, Objectivos e Questões do Estudo

Notas prévias

Considerada a maior ocorrência de BO pós-infecciosa em idade pediátrica, atribuída, em parte, à melhoria dos cuidados intensivos que conduziram à maior sobrevivência após uma infecção respiratória baixa grave, e o reconhecimento de factores de risco para a evolução para BO, continuam a faltar modelos de avaliação que permitam caracterizar a gravidade e o prognóstico da doença a longo prazo, e individualizá-la de outras doenças pulmonares obstrutivas crónicas, o que é fundamental no estabelecimento de intervenções terapêuticas.

Interessou-nos a possibilidade de adaptar modelos de diagnóstico e de avaliação utilizados em outras patologias pulmonares obstrutivas crónicas, como a DPOC, FQ e bronquiectasias não associadas a FQ (Gold, 2009; Callaghan et al., 2005; Corey et al., 1997; Make & Martinez, 2008; Bastardo et al., 2009; Twiss et al., 2006; MacLean et al., 2008) na caracterização de BO, em idades previamente não exploradas – adolescência e transição para a idade adulta.

Os estudos funcionais respiratórios têm constituído um elemento central na definição, caracterização de gravidade e estabelecimento do prognóstico em diversas doenças pulmonares obstrutivas crónicas. Outros instrumentos, como questionários e exames de imagem têm contribuído para a maior precisão diagnóstica, estabelecimento de factores de risco e critérios padronizados de avaliação, de extensão da doença e de caracterização das estruturas envolvidas, a serem utilizados na avaliação de resultados de intervenções clínicas ou terapêuticas, e na informação sobre o prognóstico.

Embora existam inúmeras publicações que descrevem a evolução clínica, imagiológica e funcional respiratória das fases iniciais de BO (Castro-Rodriguez JA et al., 2006; Cazzato S et al., 2008; Chuang YY et al., 2003; Hardy K.A. et al., 1988; Hodges et al., 1982; Zhang L et al., 2000), poucos estudos (Cazzato S et al., 2008; Mattiello R et al., 2008; Sly PD et al., 1984) caracterizam estes parâmetros em fase de estabilidade clínica, a longo prazo.

Adicionalmente, interessava-nos determinar a associação entre as doenças obstrutivas estudadas (BO e Asma), factores de risco (clínicos e de exposição) e marcadores de inflamação, atopia e reactividade brônquica.

Diversas questões se colocavam que poderiam limitar esta investigação. A raridade da doença, a ausência de modelos comparativos definidos na literatura e a diversidade de expressão ao longo do crescimento.

Uma questão central a resolver era a definição do grupo etário que permitiria responder às questões enunciadas. Numa avaliação demasiado precoce, sem estabilidade clínica definida, ir-se-iam replicar as imprecisões existentes na literatura. Optámos assim por incluir, no actual plano de investigação, doentes essencialmente na segunda década de vida, não excluindo doentes que tendo chegado à terceira década, tivessem em alguma altura pertencido à população assistida. Desta forma alargávamos a possibilidade de responder às questões do projecto investigacional relacionadas com a evolução da doença e, por outro lado, não colocávamos restrições máximas à idade, criando critérios de exclusão que limitariam ainda mais a amostra, atendendo a que se trata de uma doença rara.

Doentes em idades pediátricas ou de transição foram o alvo preferencial da presente investigação. Por isso houve preocupação específica de minimizar a invasibilidade diagnóstica a estudos que tivessem um propósito clínico bem definido e de integrar o mais possível estudos já realizados, ou compatibilizar com o processo diagnóstico convencional a que os doentes seriam normalmente submetidos.

A decisão do grupo controlo foi de mais fácil resolução, pelas razões anteriormente expostas de imprecisão e dúvida diagnóstica que mais frequentemente se coloca no diagnóstico diferencial entre BO e asma grave ou de difícil controlo. Esta investigação constituía assim uma oportunidade única de tentar responder também a esta questão.

1. Hipóteses

As hipóteses principais que admitimos, relativamente à BO foram:

- A BO é uma doença pulmonar obstrutiva grave e evolutiva
- O declínio da função respiratória na BO inicia-se precocemente
- Este declínio constitui um marcador ímpar na evolução da doença, com capacidade discriminatória com outras patologias obstrutivas das vias aéreas, nomeadamente Asma
- Existe uma relação entre a perda de estrutura e função evidenciada pelos exames de imagem e funcionais respiratórios
- Outros factores como a atopia, a broncorreactividade e a inflamação são relevantes nos doentes com BO
- Os factores enumerados têm utilidade não só na caracterização de gravidade e evolução da BO, mas são relevantes na discriminação entre doenças pulmonares obstrutivas, p.ex. asma
- Os achados entre doenças obstrutivas sobrepõe-se de tal forma que se esfumam os contornos sendo difícil estabelecer de forma clara os limites diagnósticos. Nestes casos admite-se uma síndrome de sobreposição

Colocámos assim uma série de perguntas para as quais procurámos resposta:

- a) Quais os marcadores principais na caracterização diagnóstica e progressão de BO fora do período de doença aguda?
- b) Qual o papel da inflamação, da atopia e da HRB na BO?
- c) Quais são os factores que discriminam de outras doenças pulmonares crónicas obstrutivas, p.ex. Asma?

Para responder a estas perguntas foi necessário enunciar outras, que assegurassem a validade das determinações, num horizonte de análise temporal longo, por um lado, e numa diversidade de idades que abrangia diferentes metodologias e critérios de interpretação, por outro. Estas perguntas podem sintetizar-se da seguinte forma:

- d) Que modelo de análise permite determinar a velocidade de declínio funcional respiratório numa doença sem monitorização padronizada?

- e) Que factores de risco individuais e ambientais, ou parâmetros clínicos, se devem explorar na relação com a gravidade do atingimento fisiopatológico?
- f) Qual a utilidade e a oportunidade de realização da TC-AR nas doenças pulmonares obstrutivas crónicas em idades pediátricas?
- g) Qual a associação entre a extensão das lesões imagiológicas e a gravidade da alteração funcional respiratória?
- h) Que metodologia de análise permite caracterizar e discriminar padrões imagiológicos de atingimento das pequenas vias aéreas em idade pediátrica e na transição para a idade adulta?
- i) Que biomarcadores imuno-inflamatórios, fisiopatológicos e imagiológicos devem ser estudados para discriminar entre doenças pulmonares obstrutivas crónicas (BO e Asma) em idades pediátricas e na transição para a idade adulta?

2. Objectivos

Estas hipóteses e perguntas foram operacionalizadas nos seguintes objectivos:

- a) Caracterização funcional respiratória com análise da evolução de variáveis fisiopatológicas (parâmetros de obstrução brônquica e de insuflação pulmonar) ao longo do tempo.
- b) Relação destas variáveis com factores de risco (idade no início da doença, internamento, ventilação mecânica, etiologia da doença e evolução antropométrica).
- c) Caracterização estrutural da BO com classificação dos achados imagiológicos na TC-AR (distribuição, gravidade e extensão das lesões).
- d) Caracterização funcional respiratória em fase de estabilidade clínica e sua relação com tolerância ao esforço.
- e) Relação entre os achados imagiológicos (TC-AR) e os parâmetros funcionais respiratórios

- f) Integração dos resultados anteriores em contexto clínico e imuno-inflamatório dos doentes dos grupos BO e Asma relativamente a:
- a. parâmetros demográficos, antropométricos e ambientais (género, idade, peso, estatura, BMI, EFT);
 - b. expressão clínica de sintomas respiratórios (tosse, sibilância, dispneia/farfalheira) e diagnóstico de asma;
 - c. variáveis diagnósticas de atopia (testes cutâneos, eosinófilos, imunoglobulina E (IgE) total e específicas);
 - d. parâmetros inflamatórios (leucócitos, fibrinogénio, proteína-C-reactiva).
- g) Análise do poder discriminante de cada uma das variáveis, função respiratória, TC-AR, atopia e parâmetros inflamatórios face à identificação dos grupos de diagnóstico (BO ou Asma) ou à identificação de um grupo com características de sobreposição.

Questão investigacional primária:

Caracterizar a evolução da função respiratória num grupo de doentes com BO ao longo das primeiras décadas de vida (idade pré-escolar, escolar, adolescência e idade adulta jovem), determinar se esta evolução permite a discriminação com outras patologias obstrutivas crónicas (Asma), como possível marcador na monitorização da evolução clínica e de intervenções.

As questões investigacionais secundárias são:

Caracterizar nos doentes com BO, a associação do padrão funcional respiratório em fase de estabilidade clínica com variáveis clínicas, imagiológicas e imuno-inflamatórias.

Adicionalmente, testar o poder discriminativo destes parâmetros entre doenças pulmonares obstrutivas (BO e Asma).

Propósito final:

No final do estudo pretendemos poder fornecer orientações para a utilização dum modelo de avaliação na doença pulmonar obstrutiva crónica com início na idade pediátrica, com capacidade para a caracterização prognóstica e monitorização de intervenções.

Desenho do Estudo, População e Metodologia

I - Desenho do estudo

O protocolo constou, em parte de um estudo observacional, retrospectivo, com medições repetidas em duas populações clínicas (Bronquiolite Obliterante e Asma de difícil controlo) e um estudo transversal, comparativo das duas populações, num momento de estabilização clínica após evolução longa.

II - População

A população foi seleccionada a partir dos ficheiros internos das consultas de Pneumologia e de Asmologia da Clínica Universitária de Pediatria, Departamento da Criança e da Família do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte.

Numa primeira fase foram identificados todos os diagnósticos de BO (51) acompanhados na Unidade de Pneumologia desde 1987 e de Asma (47), acompanhados na Consulta de Asmologia desde 2005. Devido à evolução da metodologia diagnóstica nos doentes com BO, o diagnóstico baseou-se em diferentes exames complementares ao longo do tempo. Para a consulta de Asmologia são referenciados doentes com Asma, com sintomas e alterações da função respiratória persistentes e/ou agudizações frequentes, ou graves.

Foram revistos os processos clínicos e seleccionados, em cada grupo, os que cumpriam os critérios de diagnóstico definidos para este projecto e que apresentavam estudos evolutivos de função respiratória por um período mínimo de 3 anos, consecutivos ou não.

De acordo com estes critérios seleccionaram-se, para a análise efectuada no estudo longitudinal, 30 doentes com o diagnóstico de BO e 28 com diagnóstico de Asma.

Para o estudo transversal, a selecção foi efectuada a partir dos grupos anteriores, por recrutamento activo. No grupo BO, 6 doentes não puderam ser

incluídos, 3 por não serem contactáveis, 2 por terem recusado participar e um caso de morte. Uma doente que fazia parte do ficheiro histórico da Unidade de Pneumologia e não possuía estudo funcional respiratório prévio aceitou participar no estudo transversal, pelo que ficaram seleccionados para o protocolo de investigação 25 doentes do grupo BO.

Dos doentes do grupo Asma seleccionaram-se os que apresentavam maior instabilidade clínica, compromisso funcional respiratório mais importante e aqueles para quem a realização de TC-AR poderia ter interesse clínico. Assumiu-se, desde logo, a possibilidade de viés no sentido de uma amostra de doentes com maior gravidade. Alguns dos doentes do grupo Asma recusaram efectuar o protocolo investigacional, ou faltaram na data marcada, tendo cumprido o protocolo de investigação 15 doentes.

1. Critérios de inclusão

Grupo BO - 1) apresentação clínica consistente com a persistência de sintomatologia respiratória após episódio inicial de infecção respiratória inferior, ou agressão pulmonar grave, com persistência de tosse, sibilância, tiragem, fervores e anomalias radiológicas durante meses ou anos, em criança previamente saudável; 2) identificação de um agente ou circunstância compatível; 3) TC-AR ou equivalente documentando padrão de atenuação em mosaico, bronquiectasias ou pulmão claro unilateral e 4) estudos funcionais respiratórios demonstrando a existência de padrão obstrutivo persistente (Moonnumakal SP & Fan, 2008). Sempre que a agressão pulmonar se pôde atribuir a situação infecciosa, o agente causal foi definido como o identificado durante a doença aguda no episódio inicial, numa criança previamente saudável (Cazzato S et al., 2008).

Grupo Asma - Embora a definição de asma difícil, problemática, ou grave seja, como anteriormente referido, imprecisa (Caramori et al., 2005) e tenha subjacentes factores múltiplos (McKenzie & Bush, 2002), que podem incluir necessidade de doses elevadas de corticosteróides inalados ou sistémicos, má adesão ao acompanhamento, incumprimento terapêutico, ou compromisso sociocultural, optou-se pela definição fisiopatológica de obstrução aérea variável

entre ocasiões e pelo menos parcialmente reversível (Chung et al., 1999), em contexto clínico sugestivo de asma (persistência de sintomas, restrição da actividade física, exacerbações frequentes) e onde outras causas de obstrução aérea fossem improváveis.

Gerais – idade igual ou superior a 8 anos e pelo menos 3 funções respiratórias em 3 anos diferentes, consecutivos ou não.

2. Critérios de exclusão

No grupo BO constituíram critérios de exclusão a existência de bronquiectasias isoladas, ou em que a componente bronquiectásica fosse a expressão clínica, e imagiológica predominante, associação com RGE grave, ou secundária a atresia do esófago corrigida. Adicionalmente foram excluídos os casos de doenças congénitas cardíacas, respiratórias como FQ, DBP, doença ciliar primária (DCP), tuberculose pulmonar (TP), perturbações neuro-comportamentais, ou imunodeficiência primária. Não foram considerados também casos de BO pós-transplante.

No grupo Asma foram excluídos os doentes com Asmas ligeiras e controladas.

Em ambos os grupos, para o estudo longitudinal, excluíram-se os doentes que não possuíam EFR por um período mínimo de 3 anos, consecutivos ou não.

3. Condições para o estudo

Os doentes cumprem programa terapêutico que pode incluir, em ambos os grupos, combinações de fármacos (beta-2-agonistas de longa acção, brometo de ipratrópio, tiotrópio, teofilina, corticosteróides inalados e/ou tópicos nasais, anti-leucotrienos, anti-histamínicos, macrólidos e antibióticos nas agudizações) e cinesiterapia respiratória, com ou sem dispositivos de pressão expiratória positiva, ou expiração forçada activa. Na presença de bronquiectasias efectuem cinesiterapia respiratória, que aumentam de intensidade nas exacerbações infecciosas, altura em que são prescritos antibióticos.

Metodologia

Tentam-se medidas gerais de apoio às famílias, promovem-se as imunizações e a prática de desporto em ambos os grupos sob a forma de actividade física controlada.

No dia do protocolo investigacional o doente deveria estar livre de exacerbações num período anterior mínimo de 3 semanas.

III - Metodologia: Instrumentos e Exames

Estudo longitudinal, retrospectivo

Para o estudo longitudinal, os processos clínicos dos doentes com BO que preenchiam os critérios de inclusão foram revistos retrospectivamente com recurso a uma ficha de extracção de dados (Anexo 1). Os dados recolhidos incluíam idade actual, idade no início da doença, diagnóstico da situação aguda, duração de internamento, terapêuticas realizadas e em curso, exames complementares de diagnóstico realizados de acordo com a decisão do clínico, resultados de TC torácica e de estudos funcionais respiratórios. Adicionalmente era registado se o doente se mantinha em consulta, tinha abandonado ou sido transferido para a Clínica de Adultos. Para os doentes do grupo Asma os dados demográficos e clínicos foram extraídos de base de dados construída a partir da consulta.

Os resultados dos exames complementares de diagnóstico realizados ao longo do acompanhamento clínico, doseamento de imunoglobulinas (Ig) séricas e subclasses de IgG, o estudo das populações linfocitárias, ou resposta específica a polissacáridos capsulares de *Haemophilus influenzae tipo b* ou *Streptococcus pneumoniae*, teste de Mantoux, prova de suor, monitorização do pH esofágico durante 24 horas ou estudo da motilidade ciliar, foram registados, quando existentes.

No grupo BO considerou-se como etiologia, a identificação de uma causa no decurso do internamento agudo do episódio inaugural de doença, descrita no processo clínico. Os agentes etiológicos infecciosos foram identificados por metodologias diversas ao longo dos anos, a partir de amostras biológicas sobretudo sanguíneas ou de secreções brônquicas. O sarampo foi identificado com base em critérios clínicos.

As TCs torácicas dos doentes do grupo BO efectuadas no decurso do seu trajecto clínico foram revistas por Radiologista com experiência em Pediatria (Dra. Luísa Lobo). Embora, na sua maioria, as TCs analisadas não possuíssem alta resolução ou exames em expiração, esta primeira avaliação permitiu identificar os padrões radiológicos característicos nos doentes com BO, possibilitou maior rigor na selecção dos doentes e suportou o desenvolvimento de grelha de classificação de TC-AR, utilizada na análise do estudo transversal.

As peças cirúrgicas ou de biópsia brônquica ou pulmonar foram revistas na totalidade (Dra. Maria João Palhano).

Os resultados longitudinais dos estudos funcionais respiratórios e dos dados antropométricos destes doentes foram revistos e se cumpriam os critérios de qualidade, registados em folha de registo Excell[®] especificamente desenhada para este projecto, com base na introdução do módulo *add-in* de "All Age Reference Ranges for Spirometry" e "LMSGrowth" que converte as medições, individuais ou colectivas para valores em percentagem do valor teórico, percentil ou *z-score* (Stanojevic S et al., 2008).

Estudo transversal

O recrutamento dos doentes para o protocolo transversal foi efectuado com envio de carta com a explicação detalhada do projecto (Anexo 2) após contacto prévio, pessoal ou telefónico. As cartas foram enviadas para as moradas referidas pelos doentes.

As avaliações dos doentes dos 2 grupos (BO e Asma) decorreram no Hospital de Santa Maria, na Clínica Universitária de Pediatria, Departamento da Criança e da Família (Consulta de Pediatria e Laboratório Pediátrico de Estudos da Função Respiratória, Sono e Ventilação), no Serviço de Imagiologia e no Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Santa Maria. Os estudos de fenotipagem de alfa-1-antitripsina foram realizados no Laboratório de Genética Populacional do IPATIMUP, Porto.

Antes da realização do protocolo foi apenas solicitado aos doentes que suspendessem terapêutica com anti-histamínicos até 5 dias antes (Baldacci et al., 2001) de efectuarem a avaliação e beta-2 de acção prolongada e xantinas nas 12 horas anteriores.

O protocolo experimental decorreu entre 11 de Agosto de 2008 e 15 de Julho de 2009 e a realização de TC-AR, especificamente neste contexto, entre Julho de 2008 e Setembro de 2009.

1. Avaliação clínica

O questionário de sintomas respiratórios (Anexo 3) foi traduzido e adaptado a partir da versão pediátrica do questionário da ATS/DLD (Ferris BG, 1978) e reforçadas as perguntas relacionadas com a exposição familiar positiva a tabagismo passivo (Johansson A et al., 2004; Martinez FD et al., 1992), outros factores socio-economico-culturais relevantes (Mao Y et al., 2001; Taussig LM et al., 2003), como escolaridade e ocupação parental, e clínica de sibilância, dispneia e asma por um período mínimo de 3 meses (van den Nieuwenhof et al., 2008).

O questionário respiratório, previamente traduzido para português, foi preenchido sempre pelo mesmo entrevistador (a autora do presente projecto de investigação) e respondido quer pelo próprio, quer pelos pais ou responsáveis legais pela criança.

O questionário contempla a história socio-economico-cultural (escolaridade e profissão dos pais), história ambiental, incluindo EFT e história retrospectiva de eventos respiratórios desde o nascimento (frequência, gravidade, factores desencadeantes e tratamento). A profissão dos pais foi classificada em 9 categorias de acordo com a Classificação Nacional das Profissões (2009b) e posteriormente agrupada em profissões qualificadas (grupos 1-3) e profissões pouco/não qualificadas (grupos 4-9). Considerou-se EFT: mãe fumadora na gravidez; mãe/pai fumadores/ex-fumadores após gravidez e conviventes intra-domiciliários fumadores.

A existência de doença respiratória foi definida pela presença dos sintomas tosse, farfalheira/dispneia, sibilância. Foi considerada a existência de tosse patológica (sintoma tosse) se este sintoma ocorria fora de infecções respiratórias, após o exercício ou com o riso; farfalheira/dispneia se esta ocorria com ou sem infecções respiratórias, após o exercício ou com o riso; e sibilância se esta ocorria com ou sem infecções respiratórias, após o exercício ou com o riso e se tivesse sido efectuada medicação com broncodilatadores. Apenas se considerou a existência de asma se a resposta à pergunta "alguma vez o médico lhe diagnosticou asma" foi afirmativa.

A caracterização das agudizações em idade pediátrica (Reddel et al., 2009) é dificultada, quer porque os sintomas têm de ser reconhecidos por terceiros, quer porque existe um viés de memória, os adultos já não se lembram do que se passou na infância, ou os pais não lhes contaram ou também já não recordam (Bush, 2008). Consideraram-se agudizações (Reddel et al., 2009) a existência de dispneia, sibilância, expectoração ou tosse, com duração superior a 24 horas, no último ano, assim como as respostas positivas às perguntas “sibilância nos últimos 6 meses”, “crises asma no último ano”, “idas à urgência por sibilância”, utilização de broncodilatadores de fase aguda, presença de febre acompanhando sinais respiratórios e terapêutica com antibióticos (Hurst et al., 2006).

Uma vez que a ocorrência de internamentos hospitalares adquiria particular relevância neste estudo, as perguntas relacionadas com a existência de uma infecção respiratória baixa e a duração do internamento e terapêuticas efectuadas (oxigénio, corticosteróides ou ventilação mecânica) foram completadas, quando possível, com consulta das notas de alta dos respectivos internamentos, adicionada à consulta previamente efectuada dos processos clínicos dos doentes.

2. Avaliação nutricional

O peso e a altura foram medidos para a avaliação nutricional. Estes parâmetros foram depois utilizados na determinação do índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2).

Na determinação dos percentis e *z-scores* de peso e estatura, utilizaram-se as equações de referência para a idade e género britânicas (*British 1990*) (Cole TJ et al., 1998) que estão incluídas nas tabelas de referência para valores de função respiratória (www.growinglungs.org.uk). Estes valores estendem-se das 23 semanas de idade gestacional até aos 23 anos.

Na classificação nutricional dos grupos de doentes utilizaram-se os valores das tabelas para o IMC ajustado para a idade e o sexo, entre as idades de 2 e 19 anos (2009e), adaptadas dos *growthcharts* compilados pelo *National Center for*

Health Statistics (NCHS) e *Center for Disease and Control and Prevention (CDC)* de 2000. Estas tabelas foram utilizadas acia dos 23 anos de idade.

De acordo com estas tabelas, classificou-se como obesidade um valor de BMI \geq P95, como excesso de peso um valor de BMI de \geq P85 e $<$ 95 e como desnutrição um valor de BMI $<$ P5. Para os doentes com idades superiores a 20 anos considerou-se, como recomendado pelo CDC, desnutrição, um IMC $<$ 18,5; normal de 18,5-29,9, excesso de peso de 25,0-29,9 e obeso um IMC de 30,0 ou superior (2009a).

Todas as medidas foram efectuadas pelo mesmo examinador, com instrumentos adequados (balança e estadiómetro Seca[®]), de acordo com as técnicas de referência (Pozo J & Argente J, 2000). Os doentes foram avaliados com roupa mínima e sem sapatos. Todas as medições antropométricas foram obtidas 2 vezes em cada doente e o valor médio utilizado.

As medidas da pressão arterial sistémica foram obtidas com um equipamento automático oscilométrico, com o doente em repouso e utilização de braçadeira adequada, no membro superior esquerdo. Foram efectuadas 3 medições sucessivas e considerada a média das medições.

3. Tomografia Computorizada de Alta Resolução

Procedeu-se à revisão das TC torácicas efectuadas previamente em ambos os grupos. Esta primeira avaliação teve como objectivos principais: 1) rever o preenchimento de critérios de diagnóstico para BO na fase de selecção de doentes; 2) aferição de grelha de classificação e metodologia de trabalho; 3) planeamento da realização de novos exames quando considerado de interesse clínico para o doente.

As TC-AR foram efectuadas em inspiração e expiração ou técnica TC-Combi e TC-AR em expiração, no contexto do projecto investigacional prospectivo, excepto se TC-AR recente, quando efectuada em contexto clínico.

Procedeu-se à aquisição das imagens dos vértices até às cúpulas diafragmáticas em apneia inspiratória, com cortes de 1mm de espessura, intervalados a 10 mm, reconstrução com filtro de osso (alta resolução) 50-80 mAs e 90-120 kVp

Metodologia

(consoante o volume corporal); aquisição de imagens em níveis seleccionados em expiração (3 a 4 imagens). Nalguns casos efectuou-se estudo volumétrico ("combi"): 3,2/1,6 mm, 80-100 mAs e 90-120 kVp, 0,5 ms tempo rotação, 1,75 *pitch*, seguido de aquisição em níveis seleccionadas de imagens (3 a 4) de alta resolução em expiração.

Cada TC-AR foi revista por especialista com treino em radiologia pediátrica (Dra. Luísa Lobo) e classificada em grelha desenvolvida e adaptada para este projecto (Jensen et al., 2002; Berstad et al., 2006) (Quadro III). Cada campo pulmonar foi dividido em 3 zonas (total 6/doente). Cada zona foi classificada separadamente, para a presença e extensão de 24 achados de TC-AR: presença (1) ou ausência (2)]; 0 - sem envolvimento; 1 - 25% da extensão; 2 - 26-50%; 3 - 51 - 75%; 4 - 76 -100% atingidos; bronquiectasias (Berstad et al., 2006): ligeiras - razão bronco-arterial <2; moderada 2-3 ou colapso bronquiectásico; graves > 3.

Efectuou-se comparação com todas as TC torácicas previamente realizadas e disponíveis, para avaliação de localização e agravamento /melhoria das lesões, ou aparecimento de novas lesões.

Quadro III – Grelha de classificação de TC-AR. Enumeração dos 24 achados na TC-AR avaliados pela sua presença e extensão (Berstad et al., 2006; CHAN PWK et al., 2000i; de Jong et al., 2006; Sibtain NA & Padley SPG, 2004)

Lesão	Classificação	Pontuação máxima
Volume Global	0= normal; 1= reduzido; 2=aumentado;	---
Distribuição Volume	0= normal; 1= reduzido; 2=aumentado;	---
Volume variação expiratória PD	0=nenhuma; 1=ligeira; 2= normal	---
Volume variação expiratória PE	0=nenhuma; 1=ligeira; 2= normal	---
Volume	0= normal; 1= reduzido; 2=aumentado;	12
Hipoatenuação inspiratória	0 - sem envolvimento; 1 - 25% da área envolvida; 2 - 26-50%; 3 - 51-75%; 4 - 76-100%	24
Retenção gasosa expiratória	0 - sem envolvimento; 1 - 25% da área envolvida; 2 - 26-50%; 3 - 51-75%; 4 - 76-100%	24
Padrão atenuação em mosaico	0 - não; 1 - sim	6
Vidro despolido	0 - sem envolvimento; 1 - 25% da área envolvida; 2 - 26-50%; 3 - 51-75%; 4 - 76-100%	24
Consolidação	0 - não; 1 - sim	6
Densificações em banda ou em traço	0 - não; 1 - sim	6
Micronódulos	0 - não; 1 - sim	6
Espessamento da parede brônquica	0 - não; 1 - sim	6
Bronquiectasias	0= não; 1=ligeiras - razão BA< 2; 2=moderadas- BA, 2 - 3; 3= grave BA >3 [colapso bronquiectásico >=2)	18
Bronquioloectasias	0 - não; 1 - sim	6
Impactos mucóides	0 - não; 1 - sim	6
Nódulos centrilobulares	0 - não; 1 - sim	6
Calibre das Art. Pulmonares	0=igual; 1= E<D; 2= D<E	
Hipertensão pulmonar	0 - não; 1 - sim; 7 não classificável	---
Nódulos reticulares	0 - não; 1 - sim	---
Favo de mel	0 - não; 1 - sim	---
Enfisema	0 - não; 1 - sim	---
Espessamento dos septos	0 - não; 1 - sim	---
Espessamento da pleura	0 - não; 1 - sim	---

PD: pulmão direito, PE: pulmão esquerdo; BA: bronco-arterial

4. Histologia

Grupo BO apenas

As peças cirúrgicas ou de biópsia brônquica foram revistas na totalidade. Foram apreciadas a qualidade do material e revistas as lâminas pela Dra. Maria João Palhano. As amostras tinham sido fixadas em formol. Habitualmente as amostras de pulmão são enviadas a fresco para o Laboratório de Anatomia Patológica do HSM para ser injectado formol, para evitar o colapso. É depois efectuada impregnação em parafina e os cortes são corados por hematoxilina-eosina. Por vezes foi necessária a utilização de técnicas para evidenciar fibras de tecido conjuntivo, de colagénio, elásticas e reticulina, sobretudo para se identificarem lesões residuais.

Constituíram critérios para definição de BO a existência de *lumens* bronquiolares extremamente estreitados ou obliterados, concentricamente, por tecido fibroso. Admitia-se a ocorrência de fibrose na submucosa ou na adventícia ou nos septos alveolares, que podiam ainda evidenciar epitélio metaplástico. Não eram considerados no diagnóstico se existissem granulomas intraluminais.

5. Avaliação funcional respiratória e da tolerância ao esforço

Descrevem-se os equipamentos e metodologias envolvidas nos EFR e regras de interpretação destes estudos. Os estudos incluídos nesta análise foram, na quase totalidade, efectuados no Laboratório Pediátrico de Estudos da Função Respiratória do HSM pelas técnicas cardiopneumologistas com experiência em Pediatria.

a) Determinação de volumes pulmonares e resistências aéreas

Os volumes pulmonares e as resistências aéreas são medidos de acordo com os métodos descritos por Dubois et al. (DuBois AB et al., 1956a; DuBois AB et al., 1956b). O controlo de qualidade das medições é efectuado regularmente de acordo com as recomendações da ATS/ERS (Miller et al., 2005b; Miller et al., 2005a; Pellegrino et al., 2005; Wanger et al., 2005).

Após avaliação antropométrica e medição percutânea de saturação de oxigénio (SpO_2) com recurso a oxímetro de pulso Nellcor® N-Puritan Bennet NPB 295, os doentes efectuam os estudos referidos de acordo com protocolos recomendados (Miller et al., 2005b; Miller et al., 2005a; Pellegrino et al., 2005; Wanger et al., 2005).

Diariamente, e sempre que existem modificações nas condições, são verificadas as condições ambientais (temperatura, humidade, pressão atmosférica) e efectuada e registada a respectiva calibração, que se efectua manualmente para volumes com seringa de 3 litros, submetida a calibração periódica e automaticamente para pressões, de acordo com as recomendações do fabricante.

Previamente o doente é informado que, excepto se recomendação em contrário pelo seu médico, não deve realizar a prova se teve uma infecção respiratória alta ou baixa nas duas semanas anteriores, deve suspender β -adrenérgicos inalados por 8h, para os de acção rápida e 24h para os de longa acção; anticolinérgicos por um período de 12h; teofilinas por 48h; antagonistas H_1 por 48h a 4 dias e habitualmente não são suspensos os corticosteróides inalados ou orais, ou outros anti-inflamatórios.

A metodologia e a sequência dos exames foram efectuadas de acordo com as recomendações da ATS/ERS (MacIntyre et al., 2005; Miller et al., 2005b; Miller et al., 2005a; Pellegrino et al., 2005; Wanger et al., 2005).

Na primeira ocasião e sempre que necessário efectua-se explicação sobre os procedimentos a realizar. Todas as medições são realizadas com o doente na posição de sentado. As resistências aéreas (R_{aw}) e o TGV são medidos com recurso a pletismógrafo corporal [(*Jaeger Masterscreen Body Plethysmograph (Viasys Healthcare®*, Germany)] e só se iniciam após estabilização da pressão, do volume e da temperatura no interior da cabine, dois minutos após o encerramento da porta. O doente coloca a mola nasal e respira através de uma peça bucal com filtro bacteriano (*Microgard - Microbial filter - VIASYS®*) interpostos no pneumotacógrafo e com uma frequência sincopada aproximada de $1s^{-1}$, efectuada de forma "automática" pelo técnico, após um período longo de avaliação com metrónomo, produzindo 10 salvas. O valor de R_{aw} , pelo facto de ser determinado virtualmente no mesmo momento da determinação do volume

pulmonar, permite a sua correcção para o volume, correspondendo o seu valor por unidade de volume pulmonar à resistência específica (sR_{aw}) medida em $Kpa.s^{-1}$.

Imediatamente após a medição de R_{aw} , o volume de gás intratorácico (TGV) é obtido com o mesmo ritmo e frequência respiratórias e, no final de uma expiração normal, a respiração efectua-se contra uma válvula encerrada durante 2-3 segundos. O programa informático possui capacidade electrónica para compensar a abertura desta válvula quando ocluída fora de fase, com o final da expiração, o que permite despreocupação com a coordenação do encerramento da válvula com o ciclo respiratório do doente, durante a determinação do TGV. A capacidade residual funcional (FRC) é corrigida para a diferença entre o TGV e o volume no final da expiração das 4 a 6 respirações anteriores. No final de cada determinação do TGV o doente é instruído para executar uma manobra de expiração máxima lenta (para determinação do volume de reserva expiratória – ERV) seguida de imediato por uma inspiração máxima (para determinação da capacidade inspiratória – IC), permitindo a medição da capacidade pulmonar total (TLC) e do volume residual (RV). São necessárias pelo menos três medições em que os valores de RV, TLC, ERV não difiram entre si mais de 10%. A TLC obtém-se por adição da capacidade vital inspiratória ao RV.

b) Espirometria: curvas de débito-volume e de volume-tempo

Os volumes pulmonares dinâmicos e os débitos expiratórios e inspiratórios forçados derivam do registo de manobras ventilatórias forçadas. Durante estas manobras forçadas existe um esforço máximo ao longo de todo o ciclo respiratório e os volumes e débitos são medidos ao nível da boca. Os resultados destas manobras são expressos como a razão entre os volumes inspirados, ou expirados, e o tempo (curva de volume-tempo), ou como a razão entre o débito máximo e o tempo (curva de débito-volume).

A espirometria e as curvas de débito-volume (CDV) e de volume-tempo (V/T) foram adquiridas com recurso a pneumotacógrafo [*Jaeger Masterscreen Body Plethysmograph* (Viasys Healthcare, Germany, versão 5.3.0 desde 2006)] desde de 1999. A calibração, o controlo de qualidade, as condições técnicas, a

integração numérica do sinal de débito e a apresentação de resultados cumprem as recomendações das American Thoracic Society (ATS)/ European Respiratory Society (ERS) (Miller MR, Hankinson J, Brusasco V 2005).

As condições do equipamento e do doente são sobreponíveis às descritas para a aquisição dos volumes pulmonares estáticos. No entanto, como as manobras forçadas são dependentes do esforço, a existência de um ambiente adequado à idade do doente e de técnicos especificamente treinados e conhecedores das limitações etárias, nomeadamente da capacidade temporal de atenção das crianças mais jovens, assume nestas circunstâncias uma importância decisiva (Eber & Zach, 2005; Beydon et al., 2007).

De forma idêntica e no doente sem treino prévio, as manobras são inicialmente explicadas, demonstradas e treinadas. Nas crianças mais jovens é comum a utilização de incentivos visuais computadorizados que estimulam, quer o início rápido e forçado duma expiração máxima, quer um tempo expiratório forçado mais prolongado (Kozłowska & Aurora, 2005). Ao longo de toda a manobra, o doente é acompanhado com entusiasmo por uma das técnicas e encorajado a executar uma manobra de expiração máxima.

Para a realização da espirometria, a criança com mais idade ou o adulto jovem inspira até à TLC e em seguida expira de forma forçada até ao nível do RV e repete a manobra para obter critérios de reprodutibilidade.

Uma prova é considerada tecnicamente satisfatória se não ocorre: (1) início de expiração insatisfatório ou hesitante; (2) risos, tosse ou encerramento da glote; (3) suspensão da respiração; (4) fuga no sistema; (5) obstrução da peça bucal; (6) inspiração incompleta ou (7) expiração incompleta ou interrompida precocemente.

Em regra, são registadas um mínimo de 3 manobras aceitáveis, mas até 8 manobras poderão ser executadas, se necessário. A aceitabilidade e a reprodutibilidade são determinadas durante, ou imediatamente após a realização das manobras, pela análise da forma da curva e por critérios objectivos de acordo com as recomendações (Miller et al., 2005b).

Foram respeitados os critérios de aceitabilidade das manobras espirométricas através da inspecção visual e avaliação de valores. Desta forma, foram

consideradas as curvas com início rápido da expiração sem hesitação, sem óbvio aumento do tempo de extrapolação; pico expiratório bem definido; planalto na curva V/T e sem cessação abrupta do fluxo; manobra livre de tosse, encerramento da glote ou fugas. Foram considerados os exames em que foram realizadas pelo menos três curvas aceitáveis. Estes critérios foram aplicados igualmente aos exames realizados em idade pré-escolar ou em doentes com maior dificuldade na colaboração, mas, neste caso, na impossibilidade de realização de 3 curvas aceitáveis seguiram-se as recomendações (Beydon et al., 2007) que indicam reportar o número realizado.

Constituem critérios de aceitabilidade: início satisfatório da prova avaliado pelo ponto zero de volume e tempo [volume de extrapolação (BeV)] cujo valor deve ser inferior ou a 5% da capacidade vital forçada, ou a 0,15L, de acordo com o que for superior, duração do esforço expiratório máximo de pelo menos 6 segundos, excepto se existir um *plateau* óbvio na curva de volume-tempo (variação de volume inferior a 0,025 L por um período de 1 s), considerados igualmente como critérios de fim de teste. Tempos expiratórios mais curtos podem ser considerados aceitáveis, sobretudo na criança em idade pré-escolar.

Constituem critérios de repetibilidade, uma diferença de capacidade vital forçada (FVC) entre as duas melhores curvas inferior a 0,150L e de FEV₁ de 0,150L, se FVC inferior a 1,0L estes valores passam a 0,100L.

No grupo pré-escolar, as recomendações publicadas pelas ERS/ATS em 2007 (Beydon et al., 2007) distinguem-se pela ausência de número máximo de tentativas (excepto naturalmente as toleradas pela criança), pela necessidade de inspeccionar visualmente as curvas e no caso de serem aceitáveis, poder assumir-se valores de BeV superiores a 80 mL ou a 12,5% da FVC. Os valores superiores de volume expiratório máximo por unidade de tempo (FEVt) e de FVC devem ser reportados, ainda que não pertencentes à mesma curva. Um mínimo de 2 manobras aceitáveis deve ser realizado, com o segundo melhor valor de FVC e de FEVt dentro de 0,1L ou 10% do valor mais elevado, de acordo com o que for superior. Se apenas existir uma manobra aceitável ela não deve ser excluída. Em todas as provas devem ser reportados para além dos valores, a repetibilidade, o número de manobras aceitáveis e o tempo de expiração

forçada. Considerou-se terminação precoce a cessação do fluxo superior a 10% do débito expiratório máximo instantâneo (PEF).

A prova de broncodilatação é efectuada por rotina, excepto se contra-indicada ou indicado de forma diferente pelo clínico. A broncodilatação é efectuada em regra com inalação de 200 mcg de salbutamol através de câmara expansora de 500 ml, ou com 1000 mcg terbutalina em pó seco, em dispositivo turbobaler®. No decurso do protocolo de investigação realizado no contexto deste projecto, a prova de broncodilatação efectuou-se com inalação de 400 mcg de salbutamol através de câmara expansora. Dez a 15 minutos após a inalação do broncodilatador é efectuada nova salva de determinação de resistências aéreas, volumes estáticos e curvas espirométricas de acordo com recomendações.

Foram registados os seguintes parâmetros: 1) espirometria: capacidade vital forçada (FVC), volume expiratório máximo no 1º segundo (FEV₁), razão FEV₁ para FVC (FEV₁/FVC), débitos expiratórios forçados entre 25-75% da FVC (FEF₂₅₋₇₅); 2) pletismografia: capacidade pulmonar total (TLC), volume residual (RV), razão RV para TLC (RV/TLC).

c) Interpretação e equações de referência para os valores de volumes pulmonares e espirometria

Procedeu-se sequencialmente à revisão e análise de todos os exames em memória para cada doente que preenchia os critérios de inclusão para ambos os estudos efectuados. Os estudos foram revistos de acordo com as exigências do controlo de qualidade e os valores introduzidos em base de dados de Excell®. O EFR efectuado no plano investigacional prospectivo foi introduzido de imediato na grelha de avaliação desenhada para o estudo retrospectivo longitudinal. A base de dados foi desenvolvida a partir do *download* a partir de www.growinglungs.org.uk de acordo com as instruções (Stanojevic et al., 2008).

As variáveis de função respiratória foram analisadas em valor absoluto de cada parâmetro, %t e *z-scores*, e as variáveis antropométricas em valor absoluto e *z-score*. Embora pontualmente possam aparecer os resultados nestas diversas expressões, favorece-se a expressão em *z-scores* de acordo com as recomendações actuais (Bush A, 2008; Stanojevic et al., 2008).

Os valores da espirometria foram expressos como valor absoluto, % do valor teórico de acordo com as equações de referência e *z-scores* para a idade, altura e sexo de acordo com as equações de www.growinglungs.org.uk (Stanojevic S, Wade A, Stocks J) (Março de 2009). Os volumes pulmonares foram expressos em valores absolutos e % do valor de referência das equações de valores teóricos da Comunidade Europeia do Carvão e do Aço (ECCS).

Para determinação da evolução longitudinal dos parâmetros funcionais respiratórios em função da idade, seleccionaram-se, para caracterização de obstrução, os valores de FEV₁ e FEF₂₅₋₇₅ pré-broncodilatação (BD) e os valores de FEV₁/FVC após BD e para avaliação de evolução do parâmetro insuflação foi escolhido o valor da razão RV/TLC após BD. Adicionalmente estudou-se a interacção entre os parâmetros de função respiratória seleccionados e as variáveis antropométricas descritas anteriormente (peso, estatura e IMC) e ajustadas para sexo, idade no início da doença, internamentos, ventilação mecânica e sazonalidade.

Considerou-se insuflação pulmonar uma medida de TGV superior a 130% do valor teórico, em associação com uma determinação de TLC superior a 120% e a existência de retenção aérea, na ausência deste último. Os volumes pulmonares foram expressos em valores absolutos e % do valor de referência das equações de Zapletal (idades ≥ 4 e < 18 anos), ECCS93 ($18 < \text{idade} < 70$) e Jaeger para ERV ECCS93 ; para os volumes pulmonares (TLC e RV) ECCS93 ($18 < \text{idade} < 70$), Zapletal (idades ≥ 4 e < 18) e Jaeger ($4 < \text{idade} < 18$) para ERV ECCS93.

As equações de referência utilizadas para a determinação de volumes pulmonares foram as de Quanjer até aos 12 anos e de ECCS depois desta idade (Pellegrino et al., 2005). Como nota é de referir que estas equações derivam algumas vezes de pequenas amostras populacionais, para grupos etários limitados (Quanjer dos 6-12 anos e ECCS 18-70 anos), sem valorização de variações de acordo com a etnia ou raça, o que pode introduzir imprecisões de valorização de resultados, sobretudo quando se consideram os valores em função da % do valor teórico e não os intervalos de limites inferiores e superiores da normalidade (Pellegrino et al., 2005).

Na espirometria, os valores de % teórico foram interpretados de acordo com as equações de www.growinglungs.org.uk (Stanojevic et al., 2008), que propõe a

utilização preferencial de *z-scores* [$z\text{-score} = (\% \text{ teórico} - 100) / \text{coeficiente de variação (CV)}$]. Neste caso o *z-score* normal é 0 e o desvio padrão é 1. Se considerarmos a distribuição em percentis, *z-score* de -2 corresponde ao percentil 2,3 e *z-score* de +2 corresponde ao percentil 97,9 (Klug HE, 2010). FEV₁ como percentagem do valor de referência <80% é considerado obstrução brônquica. A maior parte das orientações ainda expressam os valores em % teórico. As orientações para classificação de asma integram cortes de FEV₁ em intervalos superiores a 80%, entre 60 –80% e inferiores a 60%, na classificação de asma ligeira moderada e grave (Banasiak, 2001; Klug HE, 2010).

Não só os valores de FEV₁%t, tal como referidos, poderão subestimar a gravidade da obstrução na criança (Paull K et al., 2005), como o valor fixo de 70% proposto pela GOLD (Gold, 2009) para a razão FEV₁/FVC como critério de DPOC, não se aplica na criança, tal como referido por Paull e colaboradores que encontraram valores de FEV₁/FVC superiores a 85% nas crianças com idades à volta dos 6 anos, sendo de 85% nas crianças aos 11 anos de idade, traduzindo o crescimento dissináptico (Paull K et al., 2005; Stanojevic et al., 2008) e indicando a necessidade de prudência na utilização de equações e valores de referência. Por estes motivos optámos por não adoptar patamares de classificação de gravidade de obstrução.

As orientações da ATS/ERS para a interpretação dos EFR (Pellegrino et al., 2005) indicam, para a valorização de uma prova de broncodilatação “significativa” a variação de FEV₁ ou FVC de 12% e 200ml relativamente ao estudo basal. No entanto, se a variação de FEV₁ não for significativa, uma redução da insuflação pode indicar uma resposta significativa.

d) Determinação da capacidade de difusão do CO

O estudo da difusão (DL_{CO}) foi obtido com recurso a MasterScreen Transfer (Jaeger; Wurzburg, Alemanha; versão 5.10.1), pelo método da respiração única (*single breath*) obtida com o doente em posição de sentado e de acordo com os procedimentos recomendados pelas ATS/ERS (MacIntyre et al., 2005). Previamente faz-se a calibração com ajuste aos zero dos gases e calibração de volume com seringa de 3 litros, como previamente descrito. Após explicação da

manobra, o doente coloca a pinça nasal e adapta a peça bucal, iniciando respiração tranquila em volume corrente. Afirmada a estabilidade, o doente expira até ao volume residual, após o que faz uma inspiração rápida e profunda até à TLC, com inalação do gás. Nessa altura existe uma pausa de 10 segundos, durante a qual são desencorajadas manobras de inspiração ou expiração contra a via aérea encerrada (respectivamente manobras de Muller e Valsalva). As amostras de gás inspirado contêm concentrações conhecidas de hélio (He) [9.5%] e de monóxido de carbono (CO) [0.28%]. As fracções alveolares de CO e He são obtidas a partir do gás expirado, depois de desprezar o volume correspondente ao espaço morto anatómico e do equipamento, o que dificulta medições para valores de VC inferiores a 2,00L, dado que o volume de *washout* varia habitualmente entre 0,75 –1,0 L (BTPS).

O cálculo do coeficiente de transferência T_L/V_A é efectuado automaticamente pelo *software* do equipamento, a partir das concentrações finais de CO e He, integradas com o tempo de apneia e o volume alveolar durante a mesma. Este coeficiente é habitualmente considerado um indicador das características do pulmão ao nível das trocas gasosas. Os valores são expressos em $\text{mmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kPa}^{-1}$ e % do valor de referência das equações de valores teóricos da Equação de referência no DL,CO - Zapletal (idades ≥ 4 e < 18), ECCS93 ($18 < \text{idade} < 70$), Jaeger ($4 < \text{idade} < 18$) e Cotes. Os valores foram ajustados para a concentração de hemoglobina ($\text{g/dL}-1$) mais próxima da medição.

A gravidade da redução da DL,CO%t foi classificada em 3 graus de acordo com ATS/ERS (Pellegrino et al., 2005), em ligeira, $> 60\%$ e $< \textit{lower limits of normal}$ (LLN); moderada 40-60% e grave, $< 40\%$.

e) Determinação sub-máxima de exercício: Prova de 6 minutos de marcha

A prova de marcha de 6 minutos (P6MM) foi efectuada de acordo com as recomendações da ATS (2002). É um teste de exercício sub-máximo que fornece informação relativamente à percepção subjectiva e objectiva quanto à capacidade para realizar exercício. Corresponde a uma prova de avaliação multidimensional dos doentes com doença pulmonar crónica que, apesar de não

oferecer a possibilidade de quantificar a intensidade necessária para prolongar o exercício, nem quantificar os factores limitantes, ou definir os factores fisiopatológicos associados, pela sua facilidade de utilização e conhecimento fornecido pode ser utilizada em vez da prova de esforço cardiopulmonar, quando esta não está disponível (Mattiello R et al., 2008).

O procedimento ocorreu num corredor do HSM contíguo ao Laboratório Pediátrico de Estudo da Função Respiratória e próximo das Urgência Central e Pediátrica do Hospital de Santa Maria, transitado, mas não em demasia.

A distância de 30 metros foi previamente determinada e os limites marcados com 2 cones de trânsito. O corredor foi marcado cada 3 metros. Para esta prova foi utilizado um cronómetro, folha de registo dos parâmetros avaliados antes e depois da prova [hora; frequência cardíaca (FC); SpO₂; dispneia e fadiga (avaliadas pela escala de *Borg*)]; desistência ou interrupção, antes dos 6 minutos e qual a razão; existência de outros sintomas no final da prova (angina; tonturas; dores na anca, coxas ou barriga das pernas) e distância percorrida.

A prova foi realizada no mesmo dia da avaliação clínica e funcional respiratória. Em todos os doentes foram efectuadas auscultação pulmonar e medição da pressão arterial, asseguradas as condições basais de ausência de esforço intenso nas 2 horas antes da prova e interrupção de fármacos como descrito para execução do estudo funcional respiratório. No caso de terapêutica crónica com oxigénio o doente efectuou a prova com oxigénio próprio. O doente foi previamente avisado para usar roupa e calçado confortável e incentivado a fazer uma refeição leve. A prova foi realizada após a avaliação clínica e o doente descansou numa cadeira na sala de espera da Unidade de Técnicas de Pediatria nos 10 minutos prévios à realização da prova.

Foi solicitado a cada doente que caminhasse tão depressa quanto possível ao longo do corredor, sem interrupção nos pontos de viragem determinados pelos cones de trânsito. Uma vez por minuto eram encorajados verbalmente, com frases recomendadas pela ATS (2002). Os critérios de interrupção da prova (Mattiello R et al., 2008), explicados previamente, consideravam o cansaço extremo, dispneia, dessaturação importante (SpO₂ ≤ 80%) ou recusa de continuar a prova. Foi utilizado ao longo de toda a prova, oxímetro de pulso (MIROxi; MIR[®]), colocado a tiracolo.

Metodologia

A distância percorrida foi o valor primário obtido na P6MM (Blumenthal et al., 2009) avaliada pela soma das voltas efectuadas e da distância em metros percorrida desde a última volta completa até ao final da prova. Os valores de referência publicados por Geiger et al. foram considerados no cálculo da % do valor de referência das equações de valores teóricos (Geiger et al., 2007). Considerou-se dessaturação significativa, uma quebra da SpO₂ relativamente à basal superior a 4%. A presença de sintomas, FC e SpO₂ foram os outros parâmetros avaliados. A frequência cardíaca máxima foi estimada a partir da fórmula baseada na idade do doente: $[205 - (0,5 \times \text{idade em anos})]$ (Hammond & Froelicher, 2001).

Os parâmetros analisados foram a distância percorrida, a existência de dessaturação para valores inferiores a 90% em qualquer momento da prova, a frequência cardíaca atingida em percentagem do valor teórico (FC%t), a dispneia, fadiga e SpO₂ antes e depois da prova, a interrupção da prova e o percentil de distância relativamente ao valor teórico.

6. Amostras de sangue venoso

A colheita de sangue foi efectuada por punção venosa na Consulta de Pediatria da Clínica Universitária de Pediatria, por enfermeiras com treino em Pediatria.

As amostras foram colocadas em tubos adequados a cada análise e transportadas à temperatura ambiente para o Serviço de Patologia Clínica (Laboratórios Centrais de Hematologia e Química Clínica) do Hospital de Santa Maria, onde foram efectuadas as análises de acordo com normas e procedimentos descritos.

A fenotipagem da AAT foi efectuada no Laboratório de Genética Populacional do IPATIMUP, no Porto, o que exigiu a integração de tarefas entre o Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Santa Maria, para tratamento e armazenagem da amostra, e a Consulta de Pediatria para planeamento do transporte.

Hematologia

Hemograma

Amostra de 3 ml de sangue total em tubo contendo sal potássico do ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), na concentração de 1,5 a 2,2 mg/mL. Após mistura por inversão, a amostra foi tratada em contador automático de células (XE-2100; Sysmex; até 18/11/2008 e ADVIA 2120i, Siemens ou GEN'S; Beckman-Coulter; após 19/11/2008), seguindo as recomendações internacionais de acordo com procedimentos sujeitos periodicamente a controlo de qualidade. Os parâmetros hematológicos avaliados e valorizados nesta investigação foram a hemoglobina (Hb) e os leucócitos com contagem diferencial.

Valores do intervalo de referência: Hg: 12 – 15,3 g/dl; eosinófilos (Eo): 0,0 – 0,5 x10⁹/L.

Velocidade de Sedimentação (VS)

Método de amostragem coincidente com o do hemograma. Determinação por método automático (Starrsed auto Compact; Mechatronics, até 18/11/2008 e Test1 THL; Alifax; depois de 19/11/2008).

Metodologia

Valores de referência: ≤ 12 mm

Fibrinogénio

Amostra de plasma pobre em plaquetas, obtido por centrifugação do sangue venoso colhido para tubo com citrato de sódio 0,106M, na proporção de 9 volumes de sangue para 1 de anticoagulante, durante 10 minutos a 2000g. Determinação por método de Clauss (ACL TOP). Controlo de qualidade diário com Plasmas Controlo Comercializados (dois níveis). Participação na Avaliação Externa da Qualidade - NEQAS (National External Quality Assessment Schemes).

Valores do intervalo de referência: 200-400 mg/dl

Subpopulações linfocitárias

Amostra de 3 ml de sangue periférico em tubo de hemograma. Após preparação da amostra efectuou-se quantificação das subpopulações linfocitárias por citometria de fluxo (*Epics-XL; Beckman-Coulter*®).

Valores do intervalo de referência (%): CD3⁺ (60-85); CD19⁺ (7-23); CD4⁺ (29-59); CD8⁺ (19-48); CD56⁺ (6-29); CD4⁺/CD8⁺ (0,6-2,8)

Bioquímica

Após a colheita em tubo sem anticoagulante, barreiras de gel ou aditivos promotores da coagulação, o sangue foi mantido à temperatura ambiente e, após coagulação, a obtenção de soro foi efectuada por centrifugação a 3500 g (1360 RCF), durante 15 minutos.

Imunoglobulinas G, A e M (IgG, IgA, IgM)

Determinação quantitativa por nefelometria cinética (*Image*® *Beckman Coulter*).

Valores do intervalo de referência: foram utilizados os valores de referência como reportados em boletim, ajustados para a idade do doente, e expressos em g/L ou mg/dl.

Sub-classes IgG (IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4)

Determinação quantitativa com utilização de analisador nefelométrico *Beckman Image/ Image 800 Analyser*®.

Valores do intervalo de referência: foram utilizados os valores de referência como reportados em boletim, ajustados a idade do doente, e expressos em g/L ou mg/dl.

Imunoglobulina E total (IgE) sérica

Determinação quantitativa com utilização de analisador nefelométrico *Beckman Image/ Image 800 Analyser*®

Valores de intervalo de referência: foram utilizados os valores de referência como reportados em boletim, ajustados para a idade do doente, e expressos em kU/L.

Imunoglobulinas E específicas (IgE) séricas

Determinação por imunoensaio de quimioluminiscência (*Immulite 2000; Siemens Medical Solutions Diagnostics; Los Angeles, CA USA*).

Foram determinadas IgE específicas para *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaros domésticos), *Blatella germanica* (barata europeia), mistura de gramíneas [*Dactylis glomerata* (panasco), *Festuca elatior* (sargasso bravo), *Lolium perenne* (azevém), *Phleum pratense* (rabo de gato), *Poa pratensis* (erva de febra)], cão, *alternaria alternata* (fungos), *Aspergillus fumigatus* (fungos), *Artemisia vulgaris* (artemisia verdadeira) e *Parietaria judaica ou officinalis* (alfavaca de cobra). Os resultados são apresentados em kU/L e os valores padronizados com calibração (WHO 2 IRP 75/502).

Quadro IV – Interpretação dos resultados para IgE específicas em classes e em kU/L de acordo com classificação padrão (*cut-offs*) (Hoffman DR, 1980)

Classe	kU/L	Reactividade a componentes alergénicos
0*	<0,10	Ausente ou indetectável §
	0,10 – 0,34	Muito baixo
I	0,35 – 0,69	Baixo
II	0,70 – 3,49	Moderado
III	3,50 – 17,49	Elevado
IV	17,5 – 52,49	Muito elevado
V	52,5 – 99,99	
VI	≥ 100	

* Classe 0 significa que não há IgE detectável num ensaio de 2ª geração

§ ND: não detectável pelo método IMMULITE 2000 3g Alergias

Proteína C Reactiva (PCR)

Determinação quantitativa da concentração da Proteína C Reactiva por ensaio imunoturbidimétrico intensificado por látex (Advia).

Valores de referência: ≤ 0.5 mg/dL.

Prova de suor

Os resultados da prova de suor foram recolhidos por consulta de processo clínico, nos doentes que tinham efectuado este teste em contexto clínico. Maioritariamente a determinação foi efectuada por método semi-quantitativo através da estimulação da pele com pilocarpina. A pilocarpina é administrada para estimular a sudação de um pequeno local da pele, após o que se aplica uma porção de papel de filtro na zona para absorver o suor, avaliando-se assim, a quantidade de cloreto no suor. Uma concentração de cloreto de sódio superior a 60 mmol/L sugere o diagnóstico nas pessoas que possuem sintomas de fibrose quística ou que têm familiares que sofrem desta doença.

Doseamento de Alfa-1-antitripsina (AAT)

Determinação por nefelometria (BN ProSpec, Siemens).

Valores do intervalo de referência: 90 – 200 mg/dL.

Fenotipagem AAT

A fenotipagem da AAT foi efectuada no Laboratório de Genética Populacional do IPATIMUP, Porto. O material biológico necessário à análise (1 ml de sangue colhido para um tubo de hemograma com EDTA) foi submetido a separação em plasma e em células (eritrócitos mais leucócitos) após centrifugação a 1200g durante 10 minutos, à temperatura ambiente (*Sigma 3K18C; B.Braun; Biotech International*), no Laboratório de Hematologia do HSM. Depois de separados, plasma e células foram conservados entre -20 a -80°C em tubos "eppendorf" distintos, no Laboratório de Hematologia e de Bioquímica do HSM. O plasma foi utilizado na fenotipagem de AAT através da técnica de focagem isoelectrica híbrida e as células foram guardadas para o caso de ser necessária a extracção de DNA, para confirmação da fenotipagem de AAT, para a caracterização de algum alelo raro, ou ainda para o estudo de outros marcadores genéticos.

Estão descritos mais de 100 alelos, sendo os mais frequentes classificados pela mobilidade electroforética em categorias (Costa CA & Santos C, 2009): M: função e níveis séricos normais; Z: níveis séricos baixos, acumulação intracelular hepática; S: níveis séricos baixos, sem acumulação hepática; Null: níveis séricos indetectáveis; Disfuncional: níveis séricos normais, função anormal.

Relativamente aos fenótipos, classificam-se em PI*MM - normal; PI*MS - sem risco acrescido de doença pulmonar ou hepática; PI*MZ - sem risco significativo de enfisema; PI*SS - sem risco significativo de enfisema; PI*SZ - risco de enfisema (20 -50%); PI*ZZ - risco elevado de enfisema (50-100%).

Exsudado nasal para pesquisa de Eosinófilos

Obteve-se amostra de exsudado nasal pela passagem repetida de algodão montado em estilete de madeira na narina abaixo do corneto médio. A amostra foi de imediato transportada ao Laboratório de Hematologia onde foi efectuado um esfregaço. Para a análise citológica foi aplicada coloração de *May-Grunwald-Giemsa*. Efectuou-se contagem semi-quantitativa para eosinófilos. A presença de eosinófilos foi avaliada e valorizada de acordo com a qualidade da amostra dada pela presença ou ausência de células epiteliais.

Microbiologia

Determinação do agente etiológico

Valorizaram-se neste estudo apenas os resultados positivos para agentes virais. Consideraram-se as identificações obtidas a partir de secreções naso-faríngeas, brônquicas, ou de titulação serológica num episódio de doença aguda com internamento. Dado o carácter retrospectivo da colheita destes dados, a partir dos processos clínicos de consulta destes doentes, ou notas de alta de internamento, a diversidade de métodos utilizados na janela temporal de acompanhamento destes doentes e a inconsistência das descrições, optou-se por não descrever as respectivas metodologias.

7. Testes cutâneos

Os testes cutâneos para aeroalergénios foram efectuados com os seguintes extractos comerciais (Merck SA e Bial Aristagni): *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blatella germanica*, mistura de gramíneas selvagens (*Dactylis*, *Lolium*, *Festuca*, *Poa*, *Phelum* e *Avena*), *Parietaria judaica*, *Alternaria alternata*, epitélio de gato, epitélio de cão, *Aspergillus fumigatus* e *Artemisia* (Casale & Martin, 2009). Histamina (10 mg/ml) e solução salina (0,9%) foram utilizadas como controlos, positivo e negativo. Sempre que se suspeitou de reacção alérgica a outros produto, esse alergénio foi adicionado à bateria padrão.

Os testes cutâneos foram efectuados pelo método de picada (*prick*) de acordo com regras recomendadas (Antunes J et al., 2009; Garde J et al., 2009), por Enfermeira com experiência na técnica. Para a aplicação dos extractos na pele utilizaram-se lancetas descartáveis Stallerpoint®. Foi considerado um resultado positivo a existência de uma reacção de pápula igual ou superior a 3 mm de diâmetro mínimo em leitura efectuada aos 20 minutos após o teste. Os valores foram validados apenas quando o controlo negativo foi inferior a 3 mm, com eritema inferior a 10 mm, e a pápula do controlo positivo, superior a 3 mm de menor diâmetro.

Todos os Testes Cutâneos foram efectuados na Consulta de Pediatria do HSM.

8. Definições

Imunodeficiência primária *major* foi excluída (Bossley et al., 2009) com base nos valores normais das contagens linfocitárias ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$ e $CD4^+/CD8^+$, $CD3^+CD56^+$), no doseamento de imunoglobulinas séricas (IgA, IgG, IgM e sub-classes IgG) e de IgE total e com base na contagem de neutrófilos. Não foram determinadas, nem verificadas as respostas a anticorpos vacinais. Nas idades testadas, os valores das imunoglobulinas séricas apresentam resultados que podem ser valorizados com segurança, em contexto clínico, ao contrário do que acontece nos 2 primeiros anos de vida (Isaacs et al., 1983).

Definiu-se como atopia (Baldacci et al., 2001) a existência de: eosinofilia (número de células superior a 274 cel.mm^{-3}); valores de IgE total (superiores a 2DP para a idade) (Pujades-Rodriguez et al., 2009)], valores de IgE específicas superiores a 0,35 kU/l; e testes cutâneos pelo método de *Prick* positivos.

Considerou-se como padrão inflamatório, a presença de valores aumentados para os parâmetros de PCR (mg/dl), VS (mm) fibrinogénio (mg/dl), leucócitos ($> 13 \times 10^9/L$) (Cazzola et al., 2008) e AAT.

IV - Ética

Estes estudos contaram com os pareceres favoráveis da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa, em 12 de Maio de 2008, da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, em 10 de Abril de 2008 e foram autorizados pelo Conselho de Administração do mesmo Centro, na mesma data (Anexos 4 e 5).

Os participantes foram informados sobre a natureza da Investigação, a sua total liberdade para não participar, ou abandonar o projecto em qualquer momento, as consequências da sua participação na pesquisa e foram respondidas as questões colocadas. Os participantes foram informados acerca do sigilo no tratamento dos dados e na ocultação dos dados de identificação, neste processo.

As crianças e jovens abaixo dos 18 anos demonstraram a sua vontade para participar no estudo, prestando o seu assentimento, e os seus responsáveis (habitualmente mãe ou pai) assinaram de livre vontade e depois de informados, o formulário de consentimento esclarecido. Acima dos 18 anos este formulário foi assinado pelo próprio (Vale MC & Oliveira G, 2009); (anexo 6).

A duração total do protocolo experimental foi de cerca de 3 a 4 horas. Procurou-se que o protocolo fosse realizado na totalidade na mesma ocasião e num tempo que coincidissem com uma visita clínica ao Hospital, ou com período de férias escolares. Em alguns casos não foi possível compatibilizar a realização de TC-AR no dia da avaliação, pelo que este estudo motivou uma segunda vinda ao Hospital. Procurou-se, no entanto, a coincidência com outras visitas já programadas dos doentes.

No final do estudo todas as famílias são informadas acerca dos resultados.

O protocolo de estudo foi adicionalmente submetido e avaliado no contexto de Concurso para a atribuição de Bolsas Individuais de Doutoramento, na Área Científica de Ciências da Saúde da Fundação para a Ciência e Tecnologia, em 2006, com a referência SFRH/BD/28317/2006, tendo obtido a classificação de 5/5.

V - Análise estatística dos dados

1. Bases de dados

Para cada conjunto de dados foi construída uma folha de cálculo, com recurso ao programa Microsoft Office Excel 2007. Os dados foram revistos, verificados e limpos pela autora da investigação e por Filipa Negreiro do Departamento de Bioestatística; Eurotrials - Consultores Científicos, S.A.

2. Análise estatística

A análise estatística foi efectuada através do software estatístico SPSS® (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 16.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago). Foram efectuadas diferentes análises de acordo com as questões primárias e secundárias enunciadas.

Estudo longitudinal

Os dados relativos à caracterização dos doentes na visita inicial foram analisados (Aguiar P, 2007; Altman DG, 1991) através de estatísticas descritivas, nomeadamente médias e desvio padrão (DP), ou frequências absolutas e relativas (%). As variáveis que não seguiam uma distribuição normal foram sumarizadas através de medianas, mínimo e máximo. Foram analisados, na visita inicial, os seguintes parâmetros: género; idade no início da doença (meses); ventilação mecânica; internamentos; idade no primeiro EFR (anos); sazonalidade de execução do EFR (Setembro a Maio e Junho a Agosto); peso (kg); altura (cm); índice de massa corporal (IMC); variáveis funcionais respiratórias [FEV_1 e FEF_{25-75} basais, FEV_1/FVC (percentagem), RV/TLC (percentagem) após BD] e variação do FEV_1 após prova de broncodilatação (ml e percentagem). Os valores antropométricos foram expressos em valor absoluto e z-score e os parâmetros funcionais respiratórios foram analisados como expressão de valor absoluto, % do valor teórico e z-score.

A comparação entre as médias dos dois grupos (BO e Asma) foi efectuada recorrendo aos testes de *t-Student* ou *Mann-Whitney U* para 2 amostras independentes. Para determinar a associação entre 2 variáveis categóricas o teste do Qui-quadrado foi utilizado sempre que apropriado. Foi considerado um nível de significância de 5%.

Os valores longitudinais, funcionais respiratórios e antropométricos, foram agrupados de acordo com o grupo de diagnóstico (BO ou Asma) e analisados pelo método de modelação para medições repetidas ao longo do tempo, "*General Linear Mixed Model*" (Edwards, 2000; Singer JD & Willett JB, 2003), resultando na determinação de declives para cada um dos grupos.

Todas as observações que cumpriam os critérios de qualidade foram introduzidas na análise. Dada a dispersão das idades da execução dos EFR (4 – 35 anos) recorreu-se ao modelo dinâmico de equações de referência contínuas desde as idades precoces até à velhice (Stanojevic et al., 2008), que foi considerado um modelo biologicamente plausível e estatisticamente robusto para avaliar a continuidade dos resultados funcionais respiratórios em idades diferentes. Mais recentemente, esta folha de análise foi actualizada, com introdução de maior número de dados em idade pré-escolar, o que permitiu adequar de forma mais exacta o limite inferior da normalidade para este intervalo etário (Stanojevic et al., 2009). Dado que, das 578 ocasiões introduzidas, apenas 22 correspondiam a idades inferiores a 7 anos, das quais 9 correspondiam a idades inferiores a 6 anos, considerou-se não haver lugar a re-análise.

Para cada variável dependente com medição repetida (FEV_1 , FEV_1/FVC , FEF_{25-75} e RV/TLC , peso, estatura e BMI) começou por se efectuar uma modelação incluindo um factor de efeitos fixos dentro dos indivíduos (factor de medição repetida, por exemplo: idade, *z-score* peso, *z-score* altura e *z-score* BMI), o diagnóstico (BO ou Asma) como factor de efeitos fixos entre os indivíduos, a interacção entre os factores de efeitos fixos (diagnóstico x factor de medição repetida) e os efeitos aleatórios dos doentes. Com esta primeira modelação pretendeu-se investigar a existência de interacção estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre o diagnóstico e o factor de medição repetida.

Quando esta interacção se revelou estatisticamente significativa, assumiu-se que a evolução da variável dependente, em função do factor de medição repetida,

era diferente entre os grupos diagnósticos, ou seja, o declive das rectas de regressão era diferente, e como tal, podia esperar-se que as rectas gráficas não fossem paralelas. Nesta situação, optou-se por considerar os grupos diagnósticos (BO e Asma) como populações diferentes, e efectuaram-se novamente dois *mixed models*, um para cada diagnóstico de modo a estimar-se o efeito (declive) do factor de medição repetida na variável dependente. Foi com estes resultados que se construíram os gráficos.

Seguidamente, efectuou-se ainda uma nova modelação, entrando também com as co-variáveis sexo, idade de início da doença, ter tido internamentos, ter sido submetido a ventilação mecânica e a sazonalidade. Estas co-variáveis permitiram-nos investigar se estariam associadas ao resultado, embora fundamentalmente nos tenham permitido estimar o efeito do factor de medição repetida (por exemplo a idade) no resultado em estudo, após ajustamento para eventuais confundimentos das co-variáveis.

Quando a interacção não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$), assumiu-se que a evolução da variável dependente em função do factor de medição repetida era semelhante nos dois grupos diagnósticos (declives populacionais iguais) e como tal, optou-se por efectuar uma nova modelação com o factor de medição repetida e o diagnóstico, sem termo de interacção. A partir desta modelação estimou-se o efeito do factor de medição repetida ajustado para o diagnóstico, e construiu-se o respectivo gráfico. Como se assumiu que a interacção não existia, as rectas dos dois diagnósticos são necessariamente paralelas.

Também, uma magnitude superior de efeito do diagnóstico traduz-se, naturalmente, num maior afastamento das duas rectas de regressão. Note-se que, um efeito de diagnóstico estatisticamente significativo representa que existem diferenças estatisticamente significativas entre os níveis da variável dependente entre os dois diagnósticos.

Em termos práticos, os gráficos indicam-nos a relação entre a variável dependente em estudo e o factor de medição repetida, para os grupos diagnósticos (BO e Asma). O valor do parâmetro de regressão ajustado para as co-variáveis indica-nos qual o efeito do factor de medição repetida após ajustamento para co-variáveis, e permite-nos investigar a existência de eventuais confundimentos das co-variáveis, no efeito do factor de medição

repetida. Se após ajustamento para as co-variáveis não existiu alteração relevante do parâmetro de regressão, tal como aconteceu na maioria dos casos, então pode-se concluir que as co-variáveis não tiveram influência relevante no efeito do factor de medição repetida.

Estudo transversal

Efectuou-se uma análise descritiva das variáveis demográficas, clínicas e referentes à função respiratória para o total e por grupo diagnóstico (BO e Asma).

Na comparação dos dois grupos de diagnóstico (BO e Asma) face a proporções obtidas numa variável categórica (por exemplo, antecedentes familiares, antecedentes pessoais, exposição ao fumo do tabaco, sintomas, diagnóstico de asma e atopia-dicotómico, inflamação-dicotómico) utilizou-se quando apropriado, o teste do Qui-quadrado e o teste exacto de *Fisher*.

Na comparação de 2 grupos independentes face a uma variável quantitativa utilizou-se o teste *t-Student* ou o teste não paramétrico de *Mann-Whitney U*.

Na comparação de 3 grupos independentes face a uma variável quantitativa utilizou-se o teste ANOVA ou o teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis*.

Os resultados foram considerados com significado estatístico para um valor de $p < 0,050$.

Na análise univariada, as variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvio padrão (DP). Em caso de desvio da normalidade foram apresentadas como medianas, mínimo e máximo. As variáveis categoriais foram determinadas pela sua frequência absoluta e relativa (%). A correlação entre variáveis numéricas foi avaliada através do coeficiente de correlação de *Pearson* ou pelo coeficiente não paramétrico de *Spearman*.

Efectuou-se uma análise descritiva da frequência dos achados de TC-AR por grupo diagnóstico e foram utilizados, quando apropriado, o teste do Qui-quadrado e o teste exacto de *Fisher*, para analisar a associação entre a presença/ausência de achados da TC-AR e os grupos diagnósticos (BO e Asma).

O teste *t-Student* ou o teste não paramétrico de *Mann-Whitney U* foram utilizados para comparar os dois grupos de diagnóstico face aos resultados da função respiratória mais próxima, no tempo, da data de execução da TC-AR (FEV₁%t; FVC%t; FEV₁/FVC%t; FEF₂₅₋₇₅%t; RV%TLC e ΔFEV₁% pós-BD) e dos scores da TC-AR (hipoatenuação inspiratória; retenção gasosa expiratória; padrão atenuação em mosaico; densificações em banda ou em traço; espessamento da parede brônquica; bronquiectasias e bronquiolectasias).

A associação entre os scores da TC-AR e a função respiratória, para cada grupo de diagnóstico, foi efectuada através do coeficiente de correlação de *Spearman*. Considerou-se como sendo estatisticamente significativo, os valores de $p < 0,050$.

Efectuou-se igualmente uma análise descritiva das variáveis referentes à função respiratória no estudo transversal, para o total e por grupo diagnóstico (BO e Asma). Na comparação dos dois grupos de diagnóstico (BO e Asma) face a proporções obtidas numa variável categórica (ex. antecedentes familiares, sintomas e antecedentes pessoais, atopia-dicotómico, inflamação-dicotómico) utilizou-se quando apropriado, o teste do Qui-quadrado ou o teste exacto de *Fisher*. O teste *t-Student* para amostras independentes ou o teste não paramétrico de *Mann-Whitney U* (sempre que não se verificou o pressuposto da normalidade) foram efectuados para comparar os dois grupos de diagnóstico (BO e Asma) face às variáveis numéricas da função respiratória, variáveis de atopia em valor absoluto e de inflamação em valor absoluto.

Estes testes foram também utilizados, sempre que apropriado, para a comparação entre os grupos de diagnóstico (BO e Asma) relativamente a parâmetros demográficos, antropométricos e ambientais (género, idade, peso, estatura, IMC, EFT); doença aguda (internamentos, ventilação mecânica) sintomas respiratórios (tosse, sibilância, dispneia, farfalheira) e diagnóstico de asma; outros sintomas [eczema, otite média aguda (OMA) antes e depois dos 2 anos de idade, história de alergia alimentar]; alterações na auscultação pulmonar (fervores e diminuição do murmúrio vesicular) e às variáveis quantitativas da função respiratória; atopia (testes cutâneos; eosinófilos; IgE total e específicas) e inflamação (leucócitos, fibrinogénio, PCR, AAT).

Efectuou-se uma análise de variância a um factor (oneway ANOVA) para a comparação entre os doentes que não foram internados, doentes internados 1

vez e doentes internados 2 vezes, relativamente às variáveis quantitativas da função respiratória.

Para o total da amostra, e para cada grupo de diagnóstico (BO e Asma), foi efectuada através do coeficiente de correlação de *Spearman* a associação dicotómica entre duas variáveis numéricas, nomeadamente entre as variáveis expressão de atopia e inflamação, entre elas, de forma individual e como expressão das variáveis resultado (atopia ou inflamação) e destas variáveis com os resultados funcionais respiratórios expressos em valor absoluto, percentagem do valor teórico e *z-score* e entre as variáveis função respiratória e variáveis antropométricas e etiologia da doença e achados de TC-AR, no global e por grupo de diagnóstico.

Análise estatística para identificação do 3º grupo de diagnóstico

Por último, efectuou-se uma análise de curvas ROC para analisar o poder discriminante de cada uma das variáveis da atopia, inflamação, função respiratória e TC-AR face à identificação do grupo de diagnóstico (BO ou Asma) ou à identificação de um grupo com características de sobreposição.

Os factores considerados na possibilidade de emergência de um 3º grupo foram: resultados de variáveis funcionais respiratórias (FVC%; FEV₁%; FEV₁/FVC%; RV/TLC; variação do FEV₁, após prova de broncodilatação em ml e em percentagem); achados na TC-AR (hipoatenuação inspiratória; retenção gasosa expiratória; padrão atenuação em mosaico; espessamento da parede brônquica e bronquiectasias); atopia [(resultados de testes cutâneos, eosinófilos (% do total de células)]; IgE total e IgE específica para *D. pteronyssinus*); inflamação (leucócitos (número total de células), VS, fibrinogénio, PCR e AAT).

Para as variáveis cuja área sob a curva ROC apresentou um bom poder discriminante (>0,70) e mostrou ser estatisticamente significativa (p<0,05), identificaram-se *cut-offs* (pontos de corte) com sensibilidade e especificidade igual ou superior a 75%. Esta parte da análise apenas permitiu identificar parâmetros numéricos mais associados ao diagnóstico e respectivos *cut-offs*.

Seguidamente, pretendeu-se identificar um "3º grupo de diagnóstico" através de uma análise de *clusters* (método *K-means clusters*, SPSS®).

De modo a dar uma ideia sobre a validade deste método identificaram-se 2 *clusters*, numa fase inicial da análise, e cruzou-se esta variável identificadora do *cluster* com o diagnóstico. Em muitos casos, obtiveram-se valores concordantes da análise de *clusters* com o diagnóstico, nomeadamente para os parâmetros onde se observaram valores mais elevados da área sob a curva ROC. Assim, parâmetros com um bom poder discriminante do diagnóstico também permitem identificar através da análise de *clusters*, e com alguma razoabilidade, o grupo de diagnóstico.

Estes resultados sugerem que a análise de *clusters* pode ser considerada um método com alguma validade para identificação de grupos diagnóstico.

Finalmente, e de modo a identificar o “3º grupo de diagnóstico” efectuou-se novamente uma análise de *clusters*, forçando a solução de 3 *clusters*. Ao atingir-se a solução dos 3 *clusters* em cada parâmetro, efectuou-se um cruzamento da solução encontrada com o diagnóstico e de acordo com o seguinte esquema (ver Quadro V).

Quadro V: Análise de 3 *clusters* para identificação do 3º grupo de diagnóstico

	Asma	BO	Total
Cluster 0 (mais próximo de Asma)	A	B	n0
Cluster 1 (mais próximo de BO)	C	D	n1
Cluster 3 (indiferente a BO e a Asma -3º grupo)	E	F	n3

Note-se que:

A/n_0 é o valor preditivo positivo do *cluster* zero para a Asma.

D/n_1 é o valor preditivo positivo do *cluster um* para o BO.

Assim, definiu-se:

- Taxa de adequabilidade de classificação para BO e Asma num modelo de 3 *clusters*

$$[(A+D)/(n_0 + n_1)] \times 100\%$$

- Taxa de adequabilidade do “3º grupo de diagnóstico” num modelo de 3 *clusters* através os seguintes resultados/fórmulas:

$$[1 - (\text{módulo}((E-F)/n_3))] \times 100\%$$

Metodologia

Esta segunda taxa assume que, numa perspectiva ideal, esperar-se-ia que $E=F$, uma vez que este cluster era indiferente face a cada um dos dois grupos, o que poderia sugerir um diagnóstico diferente de BO e Asma. Quanto mais perto de 100% estiverem estas taxas, mais adequado é o parâmetro numérico à identificação dos 3 grupos de diagnóstico.

Após se efectuar esta análise de 3 clusters para cada variável, seleccionou-se para uma análise de clusters final apenas as variáveis que demonstraram simultaneamente uma taxa de adequabilidade de classificação para BO e Asma e uma taxa de adequabilidade do "3º grupo de diagnóstico" com valor igual ou superior a 80%.

Com o resultado desta análise de clusters final efectuou-se novamente o cálculo das taxas de adequabilidade e identificaram-se os doentes pertencentes a um eventual "3º grupo de diagnóstico" (solução final). Para os indivíduos correctamente classificados como BO ou como Asma nesta análise de clusters final, assim como classificados no "3º grupo de diagnóstico", efectuou-se uma análise comparativa das médias e medianas destes 3 grupos face às variáveis seleccionadas para a análise de clusters final. Com esta análise comparativa pode observar-se os valores de tendência central que melhor distinguem estes 3 grupos.

Considerou-se como sendo estatisticamente significativos os valores de $p < 0,050$.

Resultados

1. Caracterização demográfica e duração da observação

As características demográficas dos 30 doentes do grupo BO e dos 28 do grupo Asma, com origem nas consultas de Pneumologia e de Asmologia, do Departamento da Criança e da Família do Hospital de Santa Maria, encontram-se expostas no diagrama do Quadro VI. Os doentes do grupo BO foram acompanhados ao longo de quase 2 décadas, com diferentes idades à data da realização do primeiro estudo funcional respiratório (Quadro VI).

Quadro VI – Diagrama de demografia populacional global nos estudos. Origem num centro único, por grupo de diagnóstico e por etapa investigacional.

Grupo original	Grupo BO 51 doentes						Grupo Asma 47 doentes						
	30 doentes Género masculino: 18 (60%) Idade* no 1º EFR (anos): 8,9 (4,4 – 21,5)						28 doentes Género masculino: 20 (71,4%) Idade* no 1º EFR (anos): 9,6 (5,9 – 14,2)						
Estudo longitudinal	Intervalo de idades (anos)						Intervalo de idades (anos)						
	2-5	6-12	13-18	19-24	>24	2-5	6-12	13-18	19-24	>24			
	Inicial (n)	6	20	3	1	0	Inicial (n)	1	24	3	0	0	
Estudo transversal	25 doentes Género masculino: 15 (60%) Idade* (anos): 16,3 (8,6 – 34,7)						15 doentes Género masculino: 11 (73,3%) Idade* (anos): 14,2 (8,3 – 24,9)						
	Intervalo de idades (anos)						Intervalo de idades (anos)						
	(n)	0	4	12	7	2	(n)	0	4	9	2	0	
Final (n)		0	9	10	7	4	Final (n)		0	6	21	1	0

*Idade apresentada como mediana, mínimo e máximo

Os estudos funcionais respiratórios incluídos no estudo longitudinal foram efectuados sobretudo a partir de 2001, no grupo BO (264/271), altura em que o Laboratório Pediátrico de Estudos da Função Respiratória iniciou a actividade, e a partir de 2005 (301/305), nos doentes do grupo Asma, após o início da Consulta de Asmologia. Os grupos estudados incluem, sobretudo, adolescentes e adultos jovens, uma vez que os estudos funcionais respiratórios, até há poucos anos, eram efectuados sobretudo em crianças a partir dos 6 anos de idade (Quadro VI).

À excepção de um doente em cada grupo (BO e Asma), que não possuíam EFR num período de 3 anos e aceitaram cumprir o protocolo investigacional, os doentes do estudo transversal são subgrupos do estudo longitudinal.

Os 30 doentes do grupo BO apresentavam, no início do estudo longitudinal, mediana de idades de 8,9 (4,4-21,5) anos, que foi superior no estudo transversal, com mediana de 16,3 (8,6-34,7) anos. Verificou-se um predomínio das idades escolar e pré-escolar, no início do estudo longitudinal, e da 2ª década de vida, no estudo transversal. Em ambos os estudos se verificou um predomínio do género masculino (60%). No grupo Asma, no início do estudo longitudinal, a mediana de idades foi de 9,6 (5,9-14,2) anos, que foi superior no estudo transversal, com mediana de 14,2 (8,3-24,9) anos. Também neste grupo se verificou um predomínio do género masculino (>70%) (Quadros VI e VII).

Os doentes do grupo BO apresentavam idades mais baixas no início do estudo longitudinal ($p < 0,05$), Quadro VIII. Não se verificaram diferenças com significado estatístico entre grupos de diagnóstico, em nenhum dos estudos, nas outras variáveis relativamente às idades [$p = 0,193$ no final do estudo longitudinal (Quadro XI); $p = 0,250$ no estudo transversal, (Quadro XXII)], quer ao género [$p = 0,360$ no estudo longitudinal (Quadro VIII); $p = 0,392$ no estudo transversal (Quadro XXII)].

2. Estudo Longitudinal

a) Caracterização clínica e nutricional

Os dados referentes aos 2 grupos de doentes estão expostos no Quadro VII.

Quadro VII – Caracterização clínica dos doentes por grupo de diagnóstico

	BO (n = 30)	Asma (n = 28)	valor p
Género masculino/feminino (n)	18/12	20/8	0,360
Idade no início da doença, meses (mediana, min - máx)	14,0 (3 - 81)	24,0 (2 - 144)	0,430 ¹⁾
Ventilação mecânica (n, %)	9 (30,0)	3 (10,7)	0,070 ²⁾
Internamento prolongado (n, %)	24 (80,0)	3 (10,7)	<0,001 ²⁾
Internamentos múltiplos(n, %)	4 (13,3)	7 (25,0)	<0,001 ²⁾

1) Teste de *Mann-Whitney U*; 2) Teste do Qui-quadrado

Embora os doentes do grupo BO tenham apresentado um início de doença mais precoce, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas para a mediana de idades entre grupos diagnósticos (Quadro VII).

Nove (30,0%) doentes do grupo BO foram submetidos a ventilação mecânica (VM) durante o episódio agudo de doença, enquanto apenas 3 doentes (10,7%) no grupo diagnóstico Asma, o foram ($p=0,070$), dois em fase de agudização de Asma, e não no início de doença, e um no período neonatal.

Praticamente todos os doentes do grupo BO (28; 93%) foram internados no primeiro episódio agudo de doença, contra apenas 10 (35,7%) do grupo Asma ($p < 0,001$). Os doentes do grupo BO, $n=24$ (80%), mais frequentemente apresentaram internamentos prolongados (> 15 dias consecutivos), sobretudo no episódio inaugural de doença, do que os doentes do grupo Asma (Quadro VII); mas os doentes do grupo Asma mais frequentemente apresentaram

Resultados

internamentos recorrentes [Asma (7 (25%) vs. BO 4 (13,3%)); ($p < 0,001$); Quadro VII.

Atopia, definida como pelo menos uma (Ig) E específica positiva para um alérgico (*Immulate* $\geq 0,34$ kU.L⁻¹), ou pelo menos um teste cutâneo para aeroalérgicos positivo, ocorreu em 26 (92,9%) doentes do grupo Asma e em 10 (33,3%) do grupo BO.

Dois doentes do grupo BO foram submetidos a pneumectomia unilateral, aos 8 e 18 anos, por síndrome de *MacLeod* extenso, com bronquiectasias difusas e infeções recorrentes não controláveis com terapêutica médica. Uma doente faleceu 2 anos após o início do acompanhamento, com a idade de 14,5 anos. Esta doente apresentava também cardiopatia reumática grave e hipertensão pulmonar. Dois doentes com BO, com idades de 8 e 15 anos, efectuam oxigenoterapia de longa duração.

Um total de 576 observações foi analisado para EFR, 271 no grupo BO e 305 no grupo Asma, ao longo dum período médio de 6,5 anos, no grupo BO e de 5,2 anos, no grupo Asma (Quadro VIII). Não se verificaram diferenças com significado estatístico relativamente ao número de ocasiões ou de anos analisados (Quadro VIII).

Quadro VIII – Caracterização dos EFR por grupos de diagnóstico

	BO (n = 30)	Asma (n = 28)	valor p
Idade no 1º EFR (mediana, min-máx)	8,9 (4,4-21,5)	9,6 (5,9-14,2)	<0,05
Número de EFR (total, mediana individual)	271 (5)	305 (6)	0,193
Período de observação, anos (média, DP)	6,5 (2,6)	5,2 (1,74)	0,601

A avaliação nutricional baseada na classificação do IMC, na primeira determinação considerada neste estudo permitiu discriminar os indivíduos em subgrupos de doentes desnutridos, dentro da normalidade, com excesso de peso ou obesos (Quadro IX). Dentro destes critérios de avaliação nutricional, não se

verificaram diferenças significativas relativamente ao perfil nutricional entre os grupos de diagnóstico.

Quadro IX – Caracterização nutricional na primeira observação por grupo de diagnóstico

	BO n=30	Asma n=28	valor p
Desnutridos (n,%) IMC < P5	7 (23,3)	5 (17,9)	
Normais (n,%) IMC >P5; <P85	19 (63,3)	14 (50,0)	
Excesso de peso (n,%) IMC ≥P85; <P95	1 (3,3)	3 (10,7)	0,149
Obesos (n,%) IMC ≥P95	3 (10,0)	6 (21,4)	

Nota: IMC [peso(kg) /altura(m²)] ajustado para a idade e o sexo, entre as idades de 2 e 20 anos (2009e), adaptadas dos *growthcharts* compilados pelo *National Center for Health Statistics (NCHS)* e *Center for Disease and Control and Prevention (CDC)* de 2000. Para idades superiores a 20 anos (1 caso) considerou-se, como recomendado pelo CDC, desnutrição, um IMC <18,5; normal de 18,5-29,9, excesso de peso de 25,0-29,9 e obeso um IMC de 30,0 ou superior (2009a).

Nem no início, nem no final do estudo, se verificaram diferenças significativas nos *z-scores* médios de peso, estatura e IMC entre os grupos diagnósticos (Quadros X e XI).

Quadro X – Características antropométricas na 1ª observação (BO e Asma)

	BO (n = 30)	Asma (n = 28)	valor p
Altura, cm	132,8 ±18,6	136,7 ±14,0	0,637 ¹⁾
Altura, z-score*	-0,26 ± 0,92	-0,01 ± 0,93	
Peso, Kg	30,5 ± 11,4	36,9 ± 17,6	0,269 ¹⁾
Peso, z-score*	-0,19 ± 1,49	0,25 ±1,54	
IMC (Kg/m²)	16,9 ± 3,6	18,8 ± 5,1	0,152 ²⁾
IMC, z-score*	-0,19 ± 1,72	0,37 ± 1,68	

* ajustado para a idade e género

Valores apresentados como média (±DP); ¹⁾Teste *t de Student* para amostras independentes;

²⁾Teste de *Mann-Whitney U* para amostras independentes

Quadro XI – Características antropométricas na última observação (BO e Asma)

	BO (n = 30)	Asma (n = 28)	valor p
Idade no último EFR (mediana, intervalo)	16,3 (7,0-35,0)	15,0 (10,0-19,0)	0,193 ¹⁾
Altura, cm	157,3 ± 16,5	160,3 ± 12,6	0,141 ¹⁾
Altura, z-score*	-0,6 ± 0,9	-0,3 ± 0,9	
Peso, Kg	51,7 ± 18,6	55,6 ± 16,9	0,069 ¹⁾
Peso, z-score*	-0,5 ± 1,8	0,3 ± 1,5	
IMC	20,5 ± 5,7	21,29 ± 4,8	0,148 ²⁾
IMC, z-score*	-0,2 ± 2,0	0,4 ± 1,0	

Valores apresentados como Média ($\pm DP$), excepto se explicito em contrário; * ajustado para a idade e género

¹⁾Teste t de Student para amostras independentes; ²⁾Teste de Mann-Whitney U para amostras independentes

Os parâmetros antropométricos evoluíram de forma homogénea entre os grupos de diagnóstico (BO e Asma), ao longo do tempo do estudo, não se tendo verificado uma interacção estatisticamente significativa do comportamento do z-score de Peso, de Altura e de IMC em função da idade, à data do EFR (Quadros XII-XIV e Figuras 11-13).

Quadro XII – Modelações *mixed model* com efeitos aleatórios dos doentes (peso em função da idade)

Análise-variáveis	Interacção	Grupo	Param. não ajustado	valor p	IC 95%
Variável dependente (z-score Peso)	Diagnóstico x idade no EFR p=0,585	BO			
Variáveis independentes/efeitos fixos		Asma			
- Diagnóstico		Total	Idade no EFR	-0,032	p=0,025 (-0,060; -0,004)
- Idade no EFR			Diagnóstico	-0,496	p=0,207 (-1,274; 0,282)
(factor de medições repetidas)			Ordenada na origem	0,602	p=0,072 (-0,056; 1,259)

IC 95% = intervalo de confiança a 95%

Considerando a não existência de interacção modelou-se o efeito da idade no z-score do Peso para a totalidade dos doentes, ajustado para o diagnóstico. e concluiu-se desta modelação que, a idade à data do EFR, tem um efeito

estatisticamente significativo no *z-score* do Peso (Quadro XII), que decresce à medida que a idade à data do teste aumenta (Fig. 11).

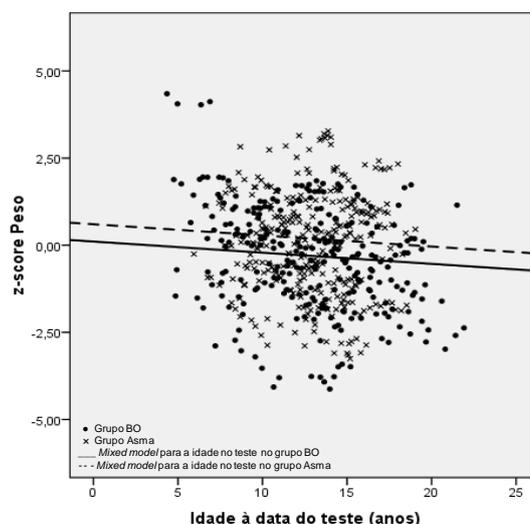


Figura 11 - Gráfico ilustrando a expressão de *mixed model* para *z-score* do Peso relativamente à idade à data do EFR por grupos diagnósticos (BO e Asma)

Resultados semelhantes foram encontrados relativamente à não existência de interação entre os diagnósticos (BO e Asma) para a Altura (Quadro XIII). Na totalidade dos doentes verificou-se igualmente que a idade à data do EFR tem um efeito estatisticamente significativo no *z-score* da Altura (Quadro XIII), que decresce à medida que a idade à data do teste aumenta (Fig. 12).

Quadro XIII – Modelações *mixed model* com efeitos aleatórios dos doentes (Altura em função da idade)

Análise-variáveis	Interação	Grupo	Param. não ajustado	valor-p	IC 95%	
Variável dependente (<i>z-score</i> Altura)	Diagnóstico x idade no EFR p=0,978	BO				
Variável independente/efeitos fixos		Asma				
- Diagnóstico		Total	Idade no EFR	-0,035	p=0,003	(-0,057; -0,012)
- idade no EFR			Diagnóstico	-0,165	p=0,477	(-0,626; 0,296)
(factor de medições repetidas)			Ordenada na origem	0,210	p=0,336	(-0,221; 0,642)

IC 95% = intervalo de confiança a 95%

Resultados

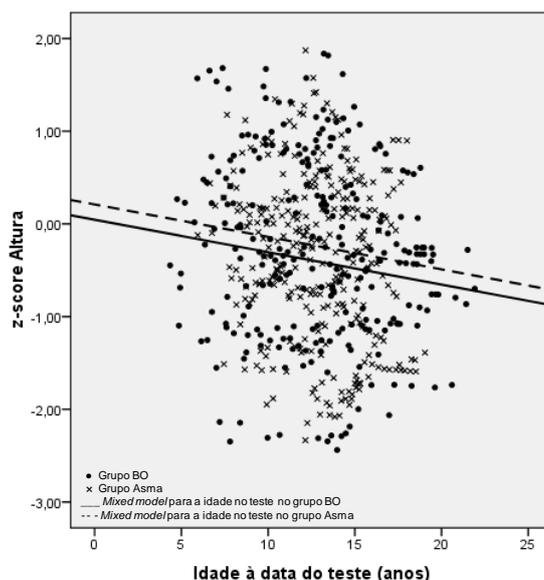


Figura 12 - Gráfico ilustrando a expressão de *mixed model* para z-score da Altura relativamente à idade à data do EFR por grupos diagnósticos (BO e Asma).

Esta interacção da idade à data do EFR não se verificou relativamente ao z-score do IMC entre os diagnósticos (Asma e BO), e também, de forma sobreponível ao que aconteceu com os outros factores, não existiu interacção entre o z-score do IMC e o diagnóstico (Quadro XIV). Assim o IMC mantém-se estável ao longo do aumento da idade (Fig. 13).

Quadro XIV – Modelações *mixed model* com efeitos aleatórios dos doentes (IMC em função da idade)

Análise-variáveis	Interacção	Grupo	Param. não ajustado	valor-p	IC 95%
Variável dependente (z-score IMC)	Diagnóstico *idade no EFR p=0,921	BO			
Variável independente/efeitos fixos		Asma			
- Diagnóstico		Total	idade no EFR	-0,004	p=0,820 (-0,038; -0,030)
- idade no EFR			Diagnóstico	-0,546	p=0,209 (-1,405; 0,314)
(factor de medições repetidas)			Ordenada na origem	0,396	p=0,293 (-0,346; 1,138)

IC 95% = intervalo de confiança a 95%

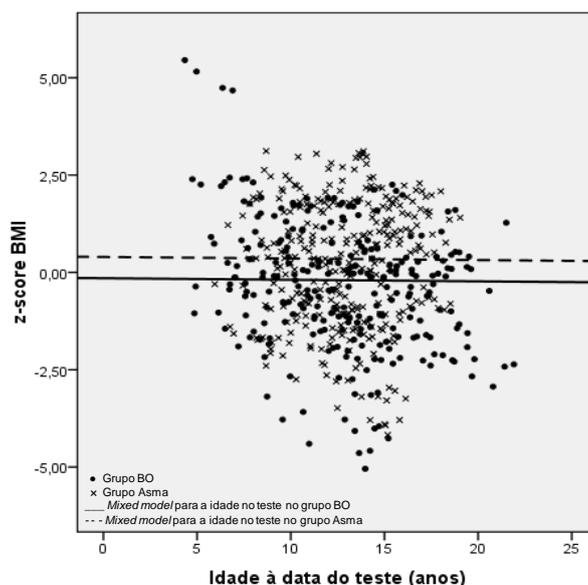


Figura 13 - Gráfico ilustrando a expressão de *mixed model* para z-score do IMC relativamente à idade à data do EFR, por grupos diagnósticos (BO e Asma).

b) Etiologia

Em 60% dos doentes do grupo BO, a etiologia do episódio agudo foi conhecida. Na maioria dos casos identificou-se uma causa infecciosa (Quadro XV). A etiologia mais frequente foi a infeção a adenovírus (num caso descrito com exantema “semelhante ao sarampo”, noutro em associação com influenza e num outro com VSR), seguido de sarampo, este sobretudo nos casos mais antigos. *Mycoplasma pneumoniae* foi identificado em 3 casos, em um associado a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), com enorme gravidade clínica respiratória e compromisso ocular. Em 1 caso de adenovírus houve identificação concomitante do vírus influenza. Num caso, o episódio causal foi pré-afogamento em água com detergente alcalino, seguido de pneumonia bacteriana.

Se considerarmos apenas os 17 doentes do grupo BO com etiologia pós-infecciosa, encontramos uma idade média (\pm DP) no episódio inicial, de 17,7 (\pm 18,9) meses; e mediana de 13 meses (Min. 3; Max. 84 meses). O doente com mis idade foi o que apresentou concomitância de infeção a *M. pneumoniae* e SSJ, aos 6,8 anos. Numa doente do grupo Asma identificou-se adenovírus, num dos internamentos, embora esse não tivesse sido o episódio inaugural.

Quadro XV – Etiologia no episódio inicial de doença no grupo BO

Etiologia	BO (n=30)
Adenovírus (n,%)	9 (30)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (n,%)	3 (10)
Sarampo (n,%)	4 (13,3)
Varicela + papeira (n,%)	1 (3,3)
Afogamento (n,%)	1 (3,3)
Desconhecido (n,%)	12 (40)

c) Caracterização morfológica

TC torácica

Os achados mais consistentes da TC no grupo BO foram hipoatenuação inspiratória em 30 (100%) e retenção gasosa expiratória em 28 (93,3; verificou-se padrão de atenuação em mosaico em 100% dos doentes deste grupo, bilateral em 26 (86,6%) e unilateral em 4 (13,3%). O espessamento da parede brônquica foi observado em 25 (83,3%), não foi classificável em 2 e em 26 (86,7%) verificou-se a presença de bronquiectasias. Os doentes do grupo Asma não são submetidos a TC-AR de forma regular no decurso do seu acompanhamento, pelo que a maior parte dos doentes incluídos não possuía TC torácica, ou esta não foi analisada nesta parte do projecto.

Histologia

Em 8 dos doentes seleccionados havia colheita de material para caracterização histológica.

Três destes doentes não foram incluídos na presente análise por não preencherem os critérios de inclusão e tinham o diagnóstico de BO. Dos restantes 5 doentes que foram incluídos, 4 pertencem ao grupo BO e um ao grupo Asma. Em 4 pôde rever-se o material para caracterização histológica, que consistiu em 2 biopsias pulmonares, realizadas em 1985, no doente do grupo Asma e, em 1995 no doente com síndrome de Stevens-Johnson, e em nenhum dos casos a caracterização histológica foi contributiva, num por o fragmento de tecido de pulmão apresentar "aspectos de compressão artefactual" e noutro por o fragmento analisado, incluindo "os septos bronco-vasculares observados, apresentar, no geral, estrutura conservada".

Em dois doentes foram analisados pulmão resultado de pneumectomia, ambos em 2005. Em ambos foi descrito "tecido pulmonar com extensas áreas de fibrose e dilatação dos brônquios; mucostase" e em um deles "num septo bronco-vascular encontram-se alterações suspeitas de bronquiolite constrictiva". No primeiro, em 1988 tinha sido realizada uma biopsia brônquica, cujo resultado foi "material não adequado".

d) Estudos Funcionais Respiratórios: resultados no grupo BO

Um total de 271 estudos funcionais respiratórios foi analisado nos 30 doentes do grupo BO, ao longo de uma média de 6,5 anos, tendo, cada doente, realizado, em média, 5 estudos neste período (Quadro VIII). A idade mediana (Min, Max) nos doentes do grupo BO, no início do estudo, foi de 8,9 (4,4-21,5) anos, e no final, de 16,3 (7-35), Quadro XI.

Os valores iniciais médios dos EFR analisados, em % teórico e em *z-scores* para FVC, FEV₁ e FEF₂₅₋₇₅ encontravam-se reduzidos, mas os valores médios em % teórico e em *z-scores* pós-BD de FEV₁/FVC estavam dentro dos limites do normal (Quadro XVI).

Quadro XVI – Resultados dos EFR na 1ª observação por grupos de diagnóstico

	BO (n = 30)	Asma (n = 28)	valor p
FVC, % teórico	60,2 (17,9)	90,1 (15,8)	<0,001¹
FVC z-score	-3,3 (1,5)	-0,8 (1,3)	
FEV₁, % teórico	50,8 (17,1)	77,3 (17,7)	<0,001¹
FEV₁ z-score	-4,0 (1,5)	-1,9 (1,5)	
FEF₂₅₋₇₅, % teórico	28,5 (21,1) ^{a)}	44,6 (23,5) ^{d)}	<0,05¹
FEF₂₅₋₇₅ z-score	- 4,5 (1,7) ^{a)}	-3,2 (1,6) ^{d)}	
FEV₁/FVC, razão	0,8 (0,2)	0,8 (0,1)	0,544 ²
FEV₁/FVC z-score	-1,3 (1,9)	-1,1 (1,3)	
RV/TLC, razão	49,6 (15,1) ^{b)}	30,5 (9,4) ^{e)}	<0,001¹
ΔFEV₁ (%) pós-BD	11,7 (13,1) ^{c)}	15,1 (11,8)	0,320 ¹
ΔFEV₁ (ml) pós-BD	105,0 (101,2) ^{c)}	212,5 (170,4)	<0,05¹

Valores estão expressos como média (DP); ¹⁾Teste t de *Student* para amostras independentes;

²⁾Teste de *Mann-Whitney U*

^a n=13; ^b n=20 ; ^cn=25; ^d n=18; ^e n=18

FVC, FEV₁ e FEF₂₅₋₇₅, são valores basais; FEV₁/FVC e RV/TLC são valores pós-BD

Verificou-se aumento da razão RV/TLC pós-BD, nos 20 doentes do grupo BO que efectuaram este exame, na visita inicial.

Estes achados confirmam, nos doentes do grupo BO, a existência de perturbação obstrutiva moderada a grave com insuflação e compromisso da capacidade vital.

Não se verificou associação entre os factores de risco para gravidade (idade no início da doença, ter estado ventilado ou ter sido internado) e os valores de função respiratória no estudo inicial, à excepção de associação fraca com variação do FEV₁ pós-BD em percentagem do valor basal (Quadro XVII).

Quadro XVII – Análise de correlação de *Spearman* para o grupo de diagnóstico BO entre valores iniciais de EFR e a idade no início da doença, ventilação mecânica e internamentos

			Bronquiolite obliterante						
			FEV ₁ SDS	FEV ₁ /FVC SDS	FEF ₂₅₋₇₅ SDS	FVC SDS	Razão RV/TLC	ΔFEV ₁ (ml)	ΔFEV ₁ (%)
Idade de início da doença	r _s		0,168	-0,144	0,153	0,331	-0,396	-0,096	0,407(*)
	p		0,375	0,447	0,617	0,074	0,084	0,615	0,026
	N		30	30	13	30	20	30	30
Ventilação mecânica	r _s		-0,197	0,046	-0,244	-0,340	-0,057	-0,135	-0,256
	p		0,296	0,808	0,422	0,066	0,812	0,478	0,172
	N		30	30	13	30	20	30	30
Internamentos	r _s		-0,004	0,331	-0,145	-0,092	0,378	0,140	-0,354
	p		0,984	0,074	0,636	0,629	0,101	0,459	0,055
	N		30	30	13	30	20	30	30

SDS=z-score; r_s – coeficiente de correlação de *Spearman*

* Correlação estatisticamente significativa para um valor de p<0.05 (bilateral).

Verifica-se uma grande variabilidade na evolução individual do valor de z-score de FEV₁, no início do estudo e na evolução longitudinal em diferentes idades (Figuras 14 - 18).

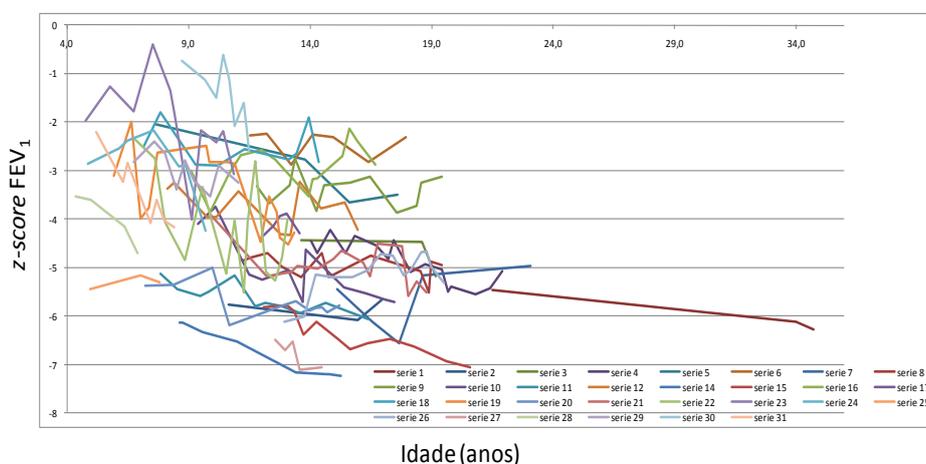
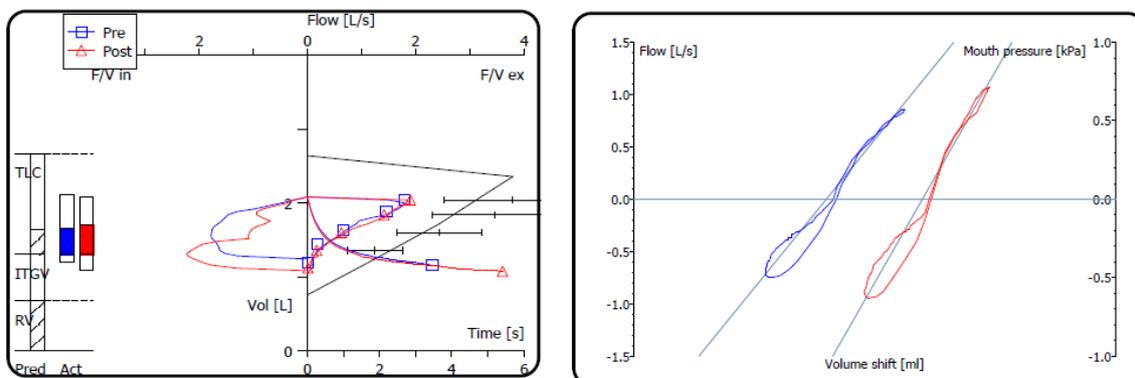


Figura 14 – Evolução dos z-scores de FEV₁ por doente (Grupo BO), nas idades em que foram efectuadas as determinações ao longo do tempo do estudo

Resultados

Na Fig. 15 apresenta-se o EFR dum rapaz com diagnóstico tardio de BO. Verifica-se a importante redução dos volumes e sublinham-se o valor de FEV₁/FVC de 80,8 e ausência de resposta ao broncodilatador, aos 6 anos de idade.

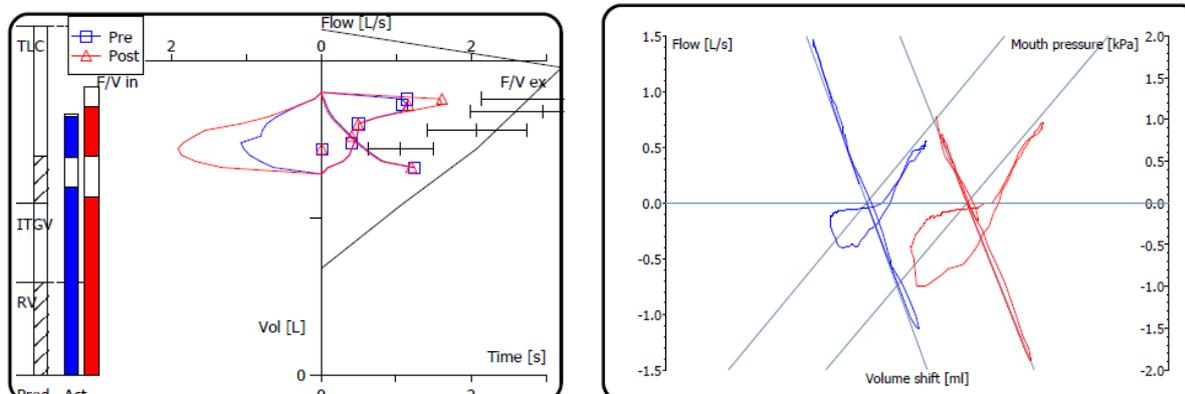


		Teórico (t)	Acto 1	%Acto1/ t	Acto 2	%Acto 2/t	Δ% (Acto2/ Acto1)
FVC	[L]	1,92	0,93	48,5	1,00	52,1	7,4
FEV₁	[L]	1,6	10,75	46,6	0,74	45,5	-2,4
FEV₁%FVC	[%]	85,22	80,88	94,9	73,50	86,2	-9,1
FEF₂₅₋₇₅	[L/s]	2,10	0,44	21,2	0,44	20,8	-2,0
Vol.extrapolação % FVC	[%]		7,84				

Figura 15 – EFR de doente do grupo BO, efectuado aos 5,8 anos de idade, na 1ª observação

O EFR representado na Fig. 16 demonstra a exequibilidade e interesse diagnóstico e prognóstico de execução dum prova em idade pré-escolar. Salientam-se, mais uma vez, a importante redução dos volumes e o valor de FEV₁/FVC (94,16), a ausência de resposta ao broncodilatador e o entalhe na ansa expiratória na espirometria. Trata-se de um rapaz, com diagnóstico de BO na evolução de infecção respiratória baixa, sem agente identificado, aos 15

meses de idade, não submetido a ventilação mecânica, mas com internamentos múltiplos.

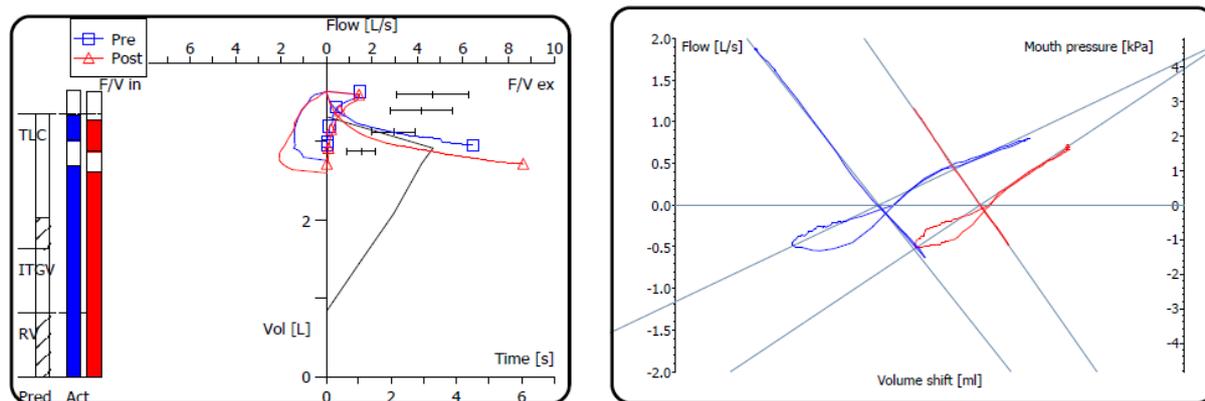


		Teórico (t)	Acto 1	%Acto1/ t	Acto 2	%Acto 2/t	$\Delta\%$ (Acto2/ Acto1)
FVC	[L]	1,55	0,41	26,4	0,39	25,0	-5,4
FEV₁	[L]	1,31	0,39	29,5	0,37	27,8	-5,7
FEV₁%FVC	[%]	85,59	94,16	110,0	93,83	109,6	-0,4
FEF₂₅₋₇₅	[L/s]	1,77	0,48	26,9	0,45	25,4	-5,6
RV % TLC	[%]	26,51	71,69	270,4	61,56	232,2	-14,1
SR tot	[kPa*s]	0,53	4,62	865,3	4,16	779,0	-10,0
TLC	[L]	2,24	1,66	74,2	1,84	82,2	10,7

Figura 16 – EFR de doente do grupo BO, efectuado aos 4,5 anos de idade, na 1ª observação

Apesar de não ter sido objectivo deste estudo, a caracterização e valorização dos volumes pulmonares totais e das resistências das vias aéreas, a Fig.17 demonstra o enorme compromisso das vias aéreas de pequeno calibre, traduzido pelo valor da *resistance* específica, dos débitos a baixos volumes e do padrão de retenção aérea, com TLC conservado.

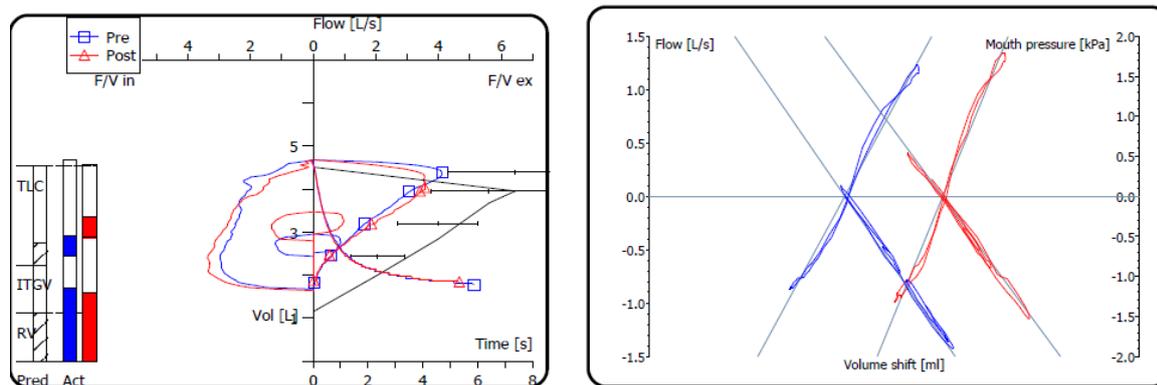
Resultados



		Teórico (t)	Acto 1	%Acto1 / t	Acto 2	%Acto 2/t	Δ% (Acto2/ Acto1
FVC	[L]	2,49	0,71	28,5	0,96	38,5	35,0
FEV₁	[L]	2,08	0,47	22,7	0,60	28,8	26,9
FEV₁%FVC	[%]	84,73	66,57	78,6	62,59	73,9	-6,0
FEF₂₅₋₇₅	[L/s]	2,58	0,11	4,2	0,15	5,9	39,9
RV%TLC	[%]	25,10	73,72	293,7	71,83	286,2	-2,6
SR tot	[kPa* s]	0,53	8,93	1674,4	6,24	1169,9	-30,1
TLC	[L]	3,38	3,66	108,3	3,65	107,9	-0,3

Figura 17 – EFR de doente do grupo BO efectuado aos 8,5 anos de idade

Ao contrário, o estudo, representado na Fig. 18, efectuado no decurso da evolução, representa uma doente com BO, com pneumonia aos 24 meses de idade, com identificação serológica para *M. pneumoniae*, em regime de internamento no episódio agudo, mas sem necessidade de ventilação mecânica. Sublinha-se a enorme variabilidade de expressão fisiopatológica dos doentes com BO, neste caso com compromisso ligeiro obstrutivo, sobretudo ao nível das vias aéreas terminais, e retenção aérea. Verifica-se ausência de resposta ao broncodilatador.



		Teórico (t)	Acto 1	%Acto1/ t	Acto 2	%Acto 2/t	$\Delta\%$ (Acto2/ Acto1)
FVC	[L]	3,39	2,88	85,1	2,82	83,3	-2,0
FEV₁	[L]	2,88	2,05	71,2	2,09	72,8	2,3
FEV₁%FVC	[%]	83,86	71,01	84,7	74,15	88,4	4,4
FEF₂₅₋₇₅	[L/s]	3,57	1,36	38,0	1,43	40,0	5,4
RV%TLC	[%]	23,68	36,20	152,8	34,59	146,0	-4,4
SR tot	[kPa*s]	0,51	2,19	433,5	1,55	306,9	-29,2
TLC	[L]	4,57	4,70	102,9	4,59	100,6	-2,3

Figura 18 – EFR de doente do grupo BO efectuado aos 11 anos de idade, no decurso do acompanhamento

Na Fig. 19 evidenciam-se as curvas correspondentes à doente do género feminino que sofreu pré-afogamento em água com químico aos 18 meses, na sequência do que foi submetida a VM e internamento prolongado (A) e ao doente do género masculino com SSJ intercorrente a infecção a *M.pneumoniae*, aos 7 anos de idade (B). Verifica-se que o compromisso funcional respiratório é sobreponível aos dos doentes anteriormente apresentados, destacando-se a concavidade da curva, com compromisso mais acentuado nos débitos terminais e a redução da área da curva, no primeiro caso. No segundo caso são ainda evidentes o entalhe na concavidade da curva espirométrica e a enorme redução

Resultados

dos ângulos correspondentes a R_{aw} e TGV. Em ambos os casos não se verifica modificações da forma ou área da curva após broncodilatação.

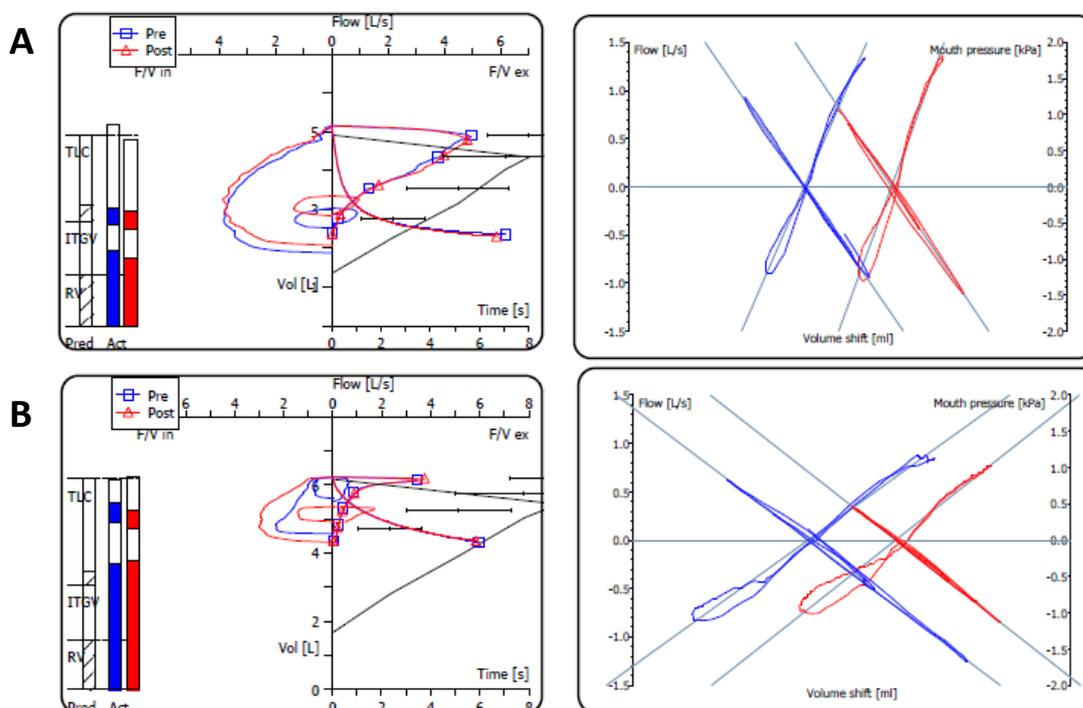


Figura 19 – EFR de doentes do grupo BO. Casos de pré-afogamento e SSJ. Ver texto explicativo da legenda

e) Estudos Funcionais Respiratórios: comparação com o Grupo Asma

Incluíram-se 305 observações relativas a estudos funcionais respiratórios efectuados nos 28 doentes do grupo Asma, ao longo de uma média de 5,2 anos. Cada doente realizou, em média, 6 estudos neste período (Quadro VIII). A idade mediana (Min, Max) nos doentes do grupo Asma, no início do estudo, foi de 9,6 (5,9–14,2) anos, e no final de 15,0 (10–19), Quadro XI. No início do estudo, as idades foram significativamente diferentes, entre grupos ($p < 0,05$; Quadro VIII), mas essa diferença não se manteve no final do estudo ($p = 0,193$); Quadro XI.

No grupo Asma verificou-se a ocorrência de um número superior de EFR, por doente, num período de tempo inferior (Quadro VIII), mas estes valores não atingiram significado estatístico.

A idade média em todos os EFR efectuados (BO 13,0 anos, Asma 12,9 anos; $p=0,591$), e a proporção de rapazes (BO 60%, Asma 71%; $p=0,360$), foram semelhantes entre os grupos de diagnóstico.

No início do estudo, no grupo Asma, verificou-se maior compromisso nos valores de FEF_{25-75} e FEV_1 , em % teórico e em *z-scores*, encontrando-se os valores médios de FVC, FEV_1/FVC e razão RV/TLC dentro dos limites do normal (Quadro XVI). A resposta β_2 agonista, em valor absoluto (ml) e em % da variação do FEV_1 relativamente ao estudo basal, foi em média significativa, neste grupo de doentes. A evolução individual do FEV_1 expresso em *z-scores*, no grupo Asma encontra-se representado na Fig. 20.

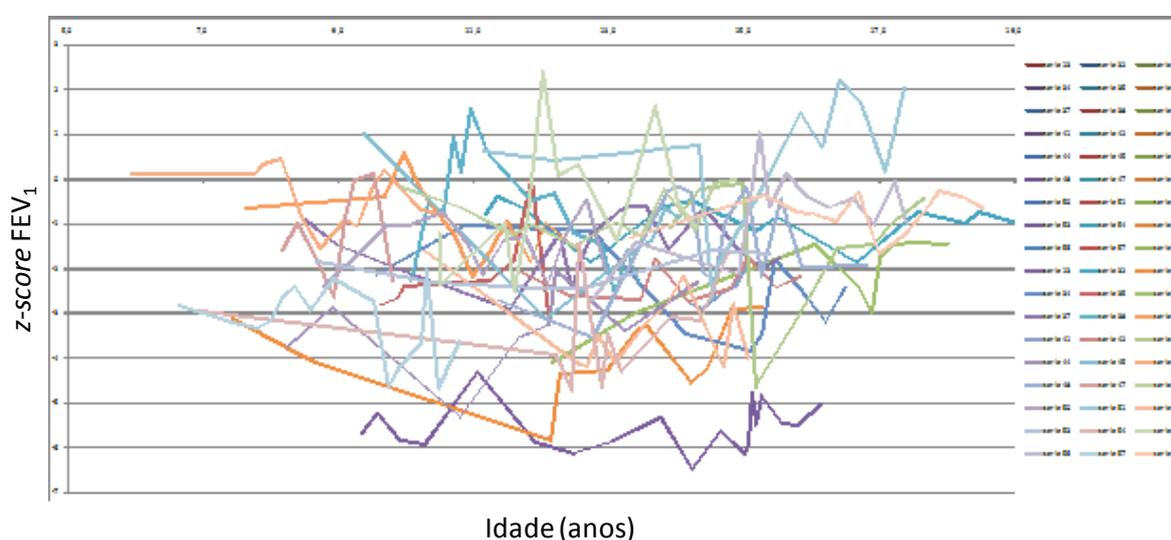


Figura 20 – Evolução do *z-score* FEV_1 por doente (doentes do grupo Asma) ao longo do tempo de estudo

À excepção de associação entre os valores de função respiratória e ter tido internamentos, não se verificaram outras associações com factores de risco, para o grupo Asma, nem com a idade no início da doença, nem com ter sido submetido a ventilação mecânica (Quadro XVIII).

Quadro XVIII – Análise de correlação de *Spearman* para o grupo de diagnóstico Asma entre valores iniciais de EFR e a idade no início da doença, ventilação mecânica e internamentos

		Asma							
			FEV ₁ SDS	FEV ₁ / FVC SDS	FEF ₂₅₋₇₅ SDS	FVC SDS	Razão RV/TLC	ΔFEV ₁ (ml)	ΔFEV ₁ (%)
Idade de início da doença	r _s		0,024	-0,131	0,005	0,111	-0,284	0,181	0,233
	p		0,905	0,505	0,984	0,574	0,200	0,358	0,233
	N		28	28	18	28	22	28	28
Ventilação mecânica	r _s		0,107	-0,150	0,034	0,021	0,031	-0,244	-0,114
	p		0,587	0,446	0,893	0,914	0,890	0,211	0,562
	N		28	28	18	28	22	28	28
Internamentos	r _s		-0,469(*)	-0,115	-0,497(*)	-0,455(*)	0,202	0,028	-0,178
	p		0,012	0,559	0,036	0,015	0,368	0,889	0,364
	N		28	28	18	28	22	28	28

SDS=z-score; r_s – coeficiente de correlação de *Spearman*

* Correlação estatisticamente significativa para um valor de p<0.05 (bilateral).

No Quadro XIX estão expressos os valores relativos a defeito obstrutivo, retenção gasosa e broncorreatividade, de acordo com os valores de referência mais frequentemente propostos para cada uma das variáveis. Verificaram-se diferenças com significado estatístico, para as frequências de parâmetros de obstrução, retenção gasosa e prova de broncodilatação, entre grupos diagnósticos, com maior frequência da ocorrência de perturbação obstrutiva e fenómeno de retenção aérea no grupo BO. Sublinha-se a discrepância verificada na classificação consoante a expressão dos valores, em % do teórico ou em z-scores.

a) Estudos Funcionais Respiratórios: análise longitudinal

No início do estudo verificaram-se diferenças com significado estatístico, entre grupos de diagnóstico (BO e Asma), para os valores médios de função respiratória (FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, RV/TLC e variação do FEV₁ pós-BD, este em valor absoluto). Estas diferenças só não atingiram significado estatístico para os valores de FEV₁/FVC e de % da variação do FEV₁ pós-BD (Quadro XVI).

Quadro XIX – Classificação funcional respiratória por grupo de diagnóstico de acordo com *cutt-offs* de referência, no 1º estudo funcional respiratório

	BO (n=30)	Asma (n=28)	valor p
FEV₁, % teórico ≤ 80 (n, %)	29 (96,7)	15 (53,6)	<0,001
FEV₁ z-score ≤ -1,64 (n, %)	29 (96,7)	15 (53,6)	<0,001
FEV₁/FVC, razão ≤ 70 (n, %)	10 (33,3) ^{a)}	3 (10,7) ^{b)}	0,021
FEV₁/FVC z-score ≤ -1,64 (n, %)	16 (53,3)	10 (35,7)	0,183
RV/TLC, razão ≥ 30 (n, %)	20 (66,7) ^{c)}	11 (39,3) ^{d)}	<0,001
ΔFEV₁ (%) pós-BD	10 (33,3) ^{e)}	12 (53,6)	0,328
ΔFEV₁ (ml) pós-BD	5 (16,7)	15 (53,6)	0,003

FEV₁ e FEV₁/FVC: valores pós-BD; ^a n=28; ^b n=27; ^c n=20; ^d n=22; ^e n=25; Teste T de *Student*

O declive para FEV₁/FVC foi significativamente superior nos doentes do grupo BO, -0,02 (-0,02; -0,01), relativamente ao grupo Asma -0,003 (-0,01; 0,001), p<0,001. A evolução longitudinal dos parâmetros funcionais respiratórios derivados da análise de regressão *mixed model*, tendo a idade como factor de medições repetidas, para BO e Asma encontram-se no Quadro XX.

Verificou-se um comportamento heterogéneo entre os diagnósticos BO e Asma, ao longo do tempo para os parâmetros que representam defeito obstrutivo (FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, FEV₁/FVC), quer em percentagem do valor teórico, quer em *z-scores*.

Quadro XX – Declives dos parâmetros funcionais respiratórios derivados de análise de regressão mixed model, tendo a idade como factor de medições repetidas para BO e Asma

	Bronquiolite obliterante (n = 30)				Asma (n = 28)			
	Declive (95% CI)	valor p	Ordenada na origem (95% CI)	valor-p	Declive (95% CI)	valor p	Ordenada na origem (95% CI)	valor-p
FEV₁ (% teórico)	-0,59 (-0,90; -0,28)	<0,001	56,91 (49,90; 63,91)	<0,001	0,55 (-0,24; 1,33)	0,17	71,61 (60,11; 83,11)	<0,001
FEV₁ z-score	-0,09 (-0,11; -0,06)	<0,001	-3,21 (-3,82; -2,61)	<0,001	0,02 (-0,05; 0,09)	0,50	-2,16 (-3,16; -1,15)	<0,001
FEF₂₅₋₇₅ (% teórico)	-0,44 ^a (-0,86; -0,01)	0,045	28,41 (20,45; 36,36)	<0,001	1,17 (-0,09; 2,44)	0,07	34,94 (17,42; 52,46)	<0,001
FEF₂₅₋₇₅ z-score	-0,01 ^a (-0,05; 0,02)	0,46	-4,73 (-5,44; -4,02)	<0,001	0,10 (0,02; 0,18)	0,02	-4,03 (-5,17; -2,89)	<0,001
Razão FEV₁/FVC	-0,02 (-0,02; -0,01)	0,001	0,89 (0,83; 0,95)	<0,001	-0,003 (-0,01; 0,001)	0,09	0,83 (0,77; 0,89)	<0,001
FEV₁/FVC z-score	-0,17 (-0,21; -0,13)	<0,001	-0,21 (-0,84; 0,42)	0,51	-0,02 (-0,08; 0,03)	0,43	-0,83 (-1,61; -0,05)	0,04

As co-variáveis nas quais a modelação *mixed model* permitiu estimar o parâmetro da idade à data do teste ajustado foram: Sexo (1=Masculino / 0=Feminino), idade inicio da doença, internamento, ventilação mecânica, sazonalidade na execução do teste (SetembroMaio / Junho-Agosto).

^a n=26. Entre os grupos de diagnóstico verificaram-se diferenças significativas, $p < 0,001$ para todos os parâmetros à excepção de FEF₂₅₋₇₅, ($p = 0,009$).

Quadro XXI– Declives de RV/TLC derivadas de análise de regressão *mixed model*, tendo a idade como factor de medições repetidas para BO e Asma

Análise-variáveis	Interacção	Grupo	Param. não ajustado	p-value	IC 95%	Param. ajustado ^{a)}	valor-p	IC 95%		
Var. dep. (RV/TLCpos-BD)	Diagnóstico x idade no EFR p=0,117	BO								
Var. ind./efeitos fixos		ASMA								
- Diagnóstico										
- Idade no EFR										
(factor de medições repetidas)		Total^{b)}	- Idade no EFR	-0,83	p≤0,001	(-1,08; -0,58)	-Idade no EFR	-0,84	p<0,001	(-1,09; -0,58)
Outras co-variáveis			- Diagnóstico	18,71	p≤0,001	(13,06; 24,36)	- Diagnóstico	15,60	p<0,001	(8,35; 22,86)
- Sexo			- Ordenada na origem	40,31	p≤0,001	(35,18; 45,45)	- Sexo	0,95	p=0,757	(-5,20; 7,10)
- Id. Início da doença							- Id.ini.doença	0,02	p=0,731	(-0,07; 0,10)
- Internamentos							-Internamentos	5,40	p=0,177	(-2,52; 13,32)
- Ventilação mecânica							- Vent.mec	1,90	p=0,626	(-5,87;9,67)
- Sazonalidade							- Sazonalidade	0,15	p=0,726	(-0,71; 1,01)
							- Ordenada na origem	36,87	p<0,001	(28,69; 45,05)

a) As co-variáveis nas quais a modelação *mixed model* permitiu estimar o parâmetro da idade no EFR (idade à data do teste) ajustado foram: Diagnóstico (1=BO/ 0=Asma), Sexo (1=Masculino / 0=Feminino), Idade início da doença, Nº de internamentos (Recodificada em 1=Sim/0=Não), Ventilação mecânica (1=Sim/0=Não), Sazonalidade (recodificada em 1=Setembro-Maio / 0=Junho-Agosto).

b) O parâmetro não ajustado representa o parâmetro da idade no EFR (idade à data do teste) não ajustado para as co-variáveis consideradas, embora se encontre sempre ajustado para o diagnóstico (uma vez que apesar de não existir modificação de efeito (interacção) pode sempre existir algum confundimento do diagnóstico).

A evolução longitudinal da variável RV/TLC, em função da idade, apresentou um comportamento homogéneo entre os grupos de diagnóstico (BO e Asma), Quadro XXI.

Para o parâmetro FEV₁ basal, em % do valor teórico, o comportamento em função da idade à data do EFR foi heterogéneo entre os diagnósticos (BO e Asma). Verificou-se um decréscimo estatisticamente significativo nos doentes do grupo BO, mesmo após ajustamento para outras co-variáveis (parâmetro ajustado=-0,59; p<0,001, IC 95%: -0,90; -0,28). Nos doentes do grupo Asma, a idade à data do teste não está associada a FEV₁ em % do valor teórico. O mesmo se verificou para FEV₁ expresso em z-scores (Fig. 21). Mesmo após ajustamento para outras co-variáveis, no grupo Asma, ter pelo menos um internamento, está associado a valores mais baixos de z-score FEV₁; (p=0,016).

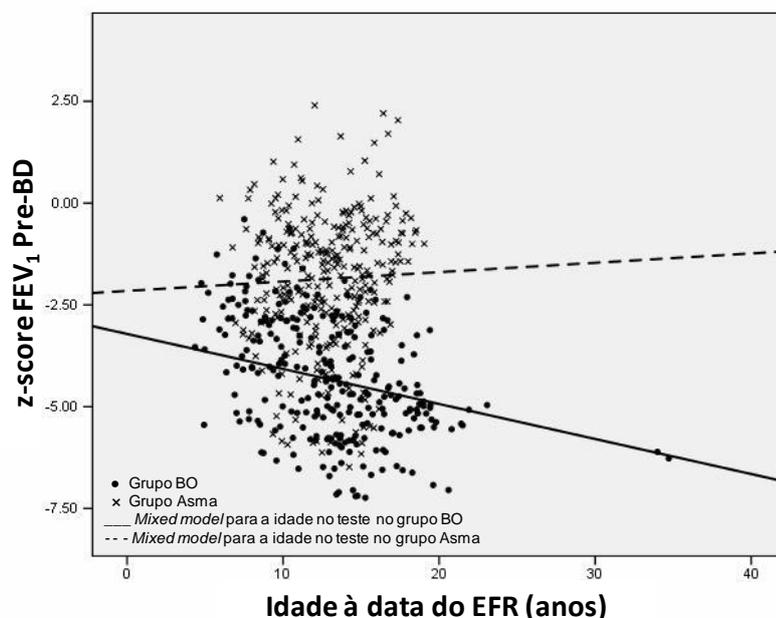


Figura 21– Rectas de regressão derivadas da análise de regressão *mixed model*, para z-score de FEV₁ tendo a idade como factor de medições repetidas para BO e Asma

Para o parâmetro FEV₁/FVC pós-BD, em % do valor teórico, o comportamento em função da idade à data do EFR foi heterogéneo entre os diagnósticos (BO e Asma). No grupo BO verificou-se um decréscimo estatisticamente significativo, mesmo após ajustamento para outras co-variáveis (parâmetro ajustado -1,674; p<0,001, IC 95%: -2,053; -1,295), não se observando o mesmo no grupo

Asma, em que a idade à data do teste não está estatisticamente associada a FEV_1/FVC pós-BD, em % do valor teórico). O mesmo se verificou para FEV_1/FVC pós-BD (Fig. 22). Para o grupo BO verificou-se que, a realização de EFR, nos meses de Setembro a Maio, estão associados a valores mais baixos de FEV_1/FVC pós-BD, em % do valor teórico ($p=0,023$).

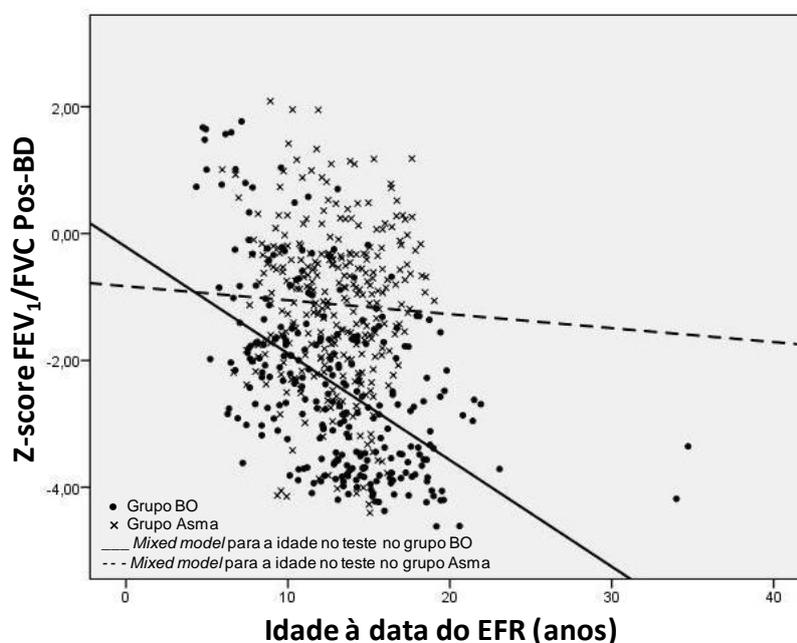


Figura 22– Rectas de regressão derivadas de análise de regressão *mixed model*, para *z-score* de FEV_1/FVC tendo a idade como factor de medições repetidas para BO e Asma

Para o parâmetro FEF_{25-75} basal, em % do valor teórico, o comportamento em função da idade à data do EFR foi heterogéneo entre os diagnósticos (BO e Asma). Para o diagnóstico BO verificou-se um decréscimo estatisticamente significativo, mesmo após ajustamento para co-variáveis (parâmetro ajustado -0,44, IC 95%: -0,86; -0,01, Quadro XX). Para o diagnóstico Asma verificou-se um crescimento significativo após ajustamento para outras co-variáveis (parâmetro ajustado=1,345; $p=0,039$). O mesmo se verificou para FEV_1/FVC pós-BD. No grupo Asma, observou-se que ter tido pelo menos um internamento tem influência na determinação de um valor mais baixo de FEF_{25-75} basal, em % do valor teórico, com declive superior (-17,0; $p=0,023$).

Para o parâmetro RV/TLC pós-BD, o comportamento em função da idade à data do EFR foi homogéneo entre os diagnósticos (BO e Asma). Considerando a não

existência de interacção modelou-se o efeito da idade no RV/TLC para a totalidade dos doentes, ajustado para o diagnóstico numa primeira análise, e ajustado para o diagnóstico e restantes co-variáveis previamente consideradas numa 2ª análise.

Conclui-se destas modelações que, mesmo após ajustamento para co-variáveis, a idade à data do teste tem um efeito estatisticamente significativo no RV/TLC (parâmetro ajustado $-0,835$; $p < 0,001$, IC 95%: $-1,088$; $-0,583$), observando-se assim que o RV/TLC decresce à medida que a idade à data do teste aumenta. O diagnóstico BO está associado a valores mais elevados de RV/TLC ($p < 0,001$), (Fig. 23). Embora ao longo do tempo se tivesse verificado uma redução desta razão (declive de $-0,83$, Quadro XXI) nos doentes do grupo BO, na última avaliação em 26/27 (96,3%) doentes com determinação de volumes, RV/TLC persistia elevada.

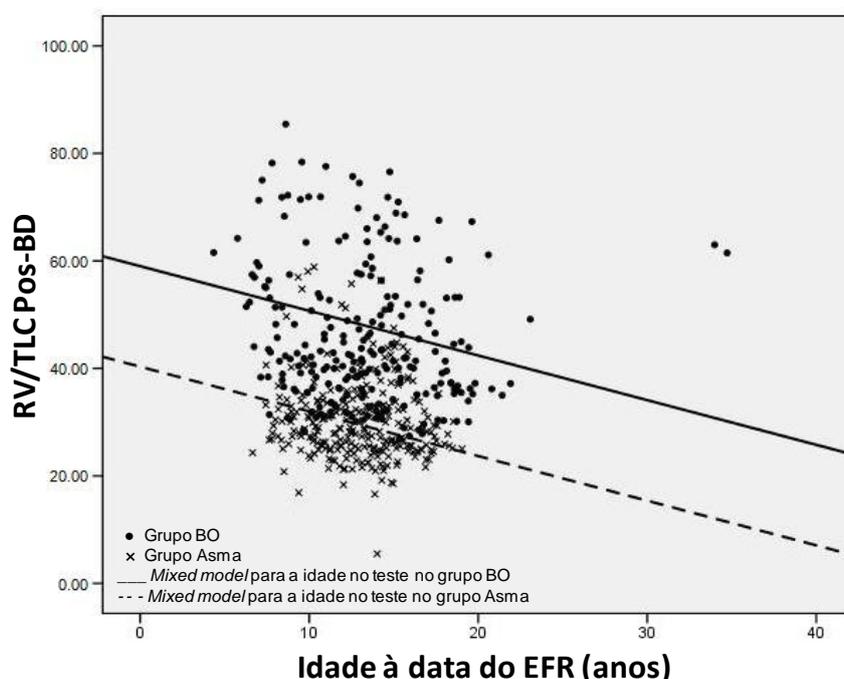


Figura 23– Rectas de regressão derivadas de análise de regressão *mixed model*, para RV/TLC tendo a idade como factor de medições repetidas para BO e Asma. Verificou-se a existência de interacções entre a evolução dos valores funcionais respiratórios com as co-variáveis género, idade no início dos sintomas, número e duração de internamentos, ter estado ventilado e ter efectuado EFR entre Setembro e Maio ou Junho a Agosto. Em resumo, no grupo BO verificou-se que

ter realizado EFR nos meses de Setembro a Maio está associado a valores mais baixos de FEV₁/FVC% pós-BD (parâmetro ajustado=-2,1;IC95%:-4,0;-0,3, p=0,023), não se tendo verificado qualquer outra influência das co-variáveis analisadas. No grupo Asma, quem teve pelo menos um internamento apresenta valor mais baixo de FEV₁%t e *z-score* (parâmetro ajustado, respectivamente -16,5;IC95%:-29,5;-3,5, p=0,015 e -1,4;IC95%:-2,5;-0,3, p=0,016), FEF₂₅₋₇₅%t e *z-score* (parâmetro ajustado, respectivamente -17,0;IC95%:-31,5;-2,6, p=0,023 e -1,2;IC95%:-2,2;-0,2, p=0,025), Neste grupo, ter realizado EFR nos meses de Setembro a Maio está associado a valores mais baixos de FEV₁/FVC% e *z-score* pós-BD (parâmetro ajustado, respectivamente -2,0; IC95%:-3,8;-0,2, p=0,026 e -0,3;IC95%:-0,5;-0,1, p=0,012).

Outras análises de resultados de EFR

A exclusão dos dois doentes do grupo BO submetidos a excisão pulmonar unilateral não determinaram diferenças significativas nos resultados globais obtidos, como foi verificado pelo valor da reanálise para FEV₁ sem estes 2 doentes; *z-score* médio de FEV₁ no estudo inicial -3,21 (95% CI -3,82; -2,61) e após exclusão dos doentes operados -3,33 (95% CI -3,96; -2,69) e razão média de RV/TLC para todo o grupo de 40,31 (95% CI (35,18; 45,45) e após exclusão dos doentes operados 39,72 (95% CI 34,58; 44,86).

Após modelação para o efeito das variáveis antropométricas (peso, altura, IMC) nos parâmetros funcionais respiratórios, não se verificaram diferenças significativas nos declives entre os grupos diagnósticos (BO e Asma) para *z-scores* FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ e razão RV/TLC. Os valores das intercepções para os parâmetros de obstrução, em relação com antropometria (exemplo, FEV₁/Peso) foram inferiores nos doentes do grupo BO relativamente aos doentes do grupo Asma (p≤0.001), e superiores na razão RV/TLC; 18,7 (95% CI: 13,1; 24,4); p≤0,001 (Figuras 24 e 25).

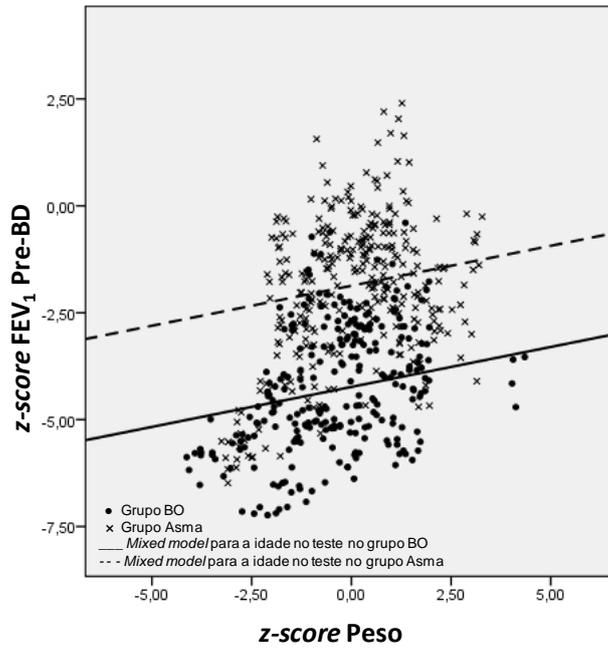


Figura 24– Rectas de regressão derivadas de análise de regressão *mixed model*, para z-score FEV₁ tendo o z-score Peso como factor de medições repetidas para BO e Asma

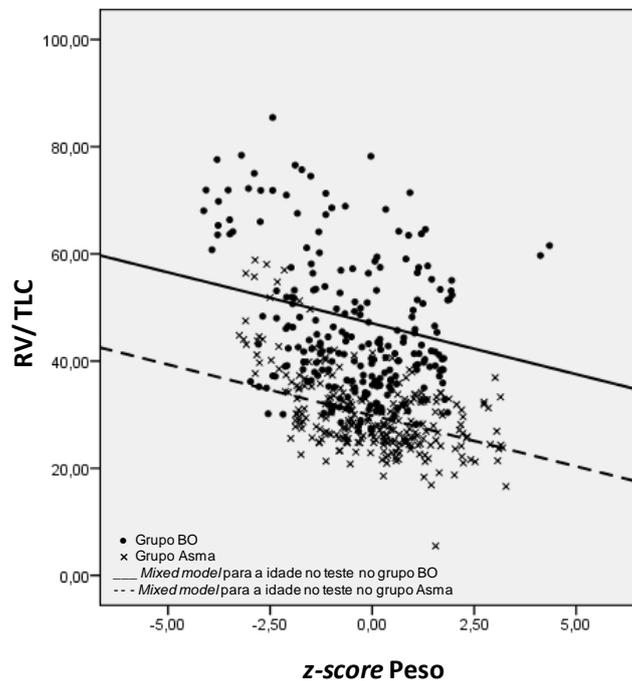


Figura 25– Rectas de regressão derivadas de análise de regressão *mixed model*, para RV/TLC tendo o z-score Peso como factor de medições repetidas para BO e Asma

3. Estudo Transversal

a) Caracterização demográfica, clínica e nutricional

Os doentes do grupo BO correspondem a uma população de referência, acumulada ao longo dos anos (Fig. 26), enquanto os doentes do grupo Asma pertencem sobretudo à área de referência do HSM.

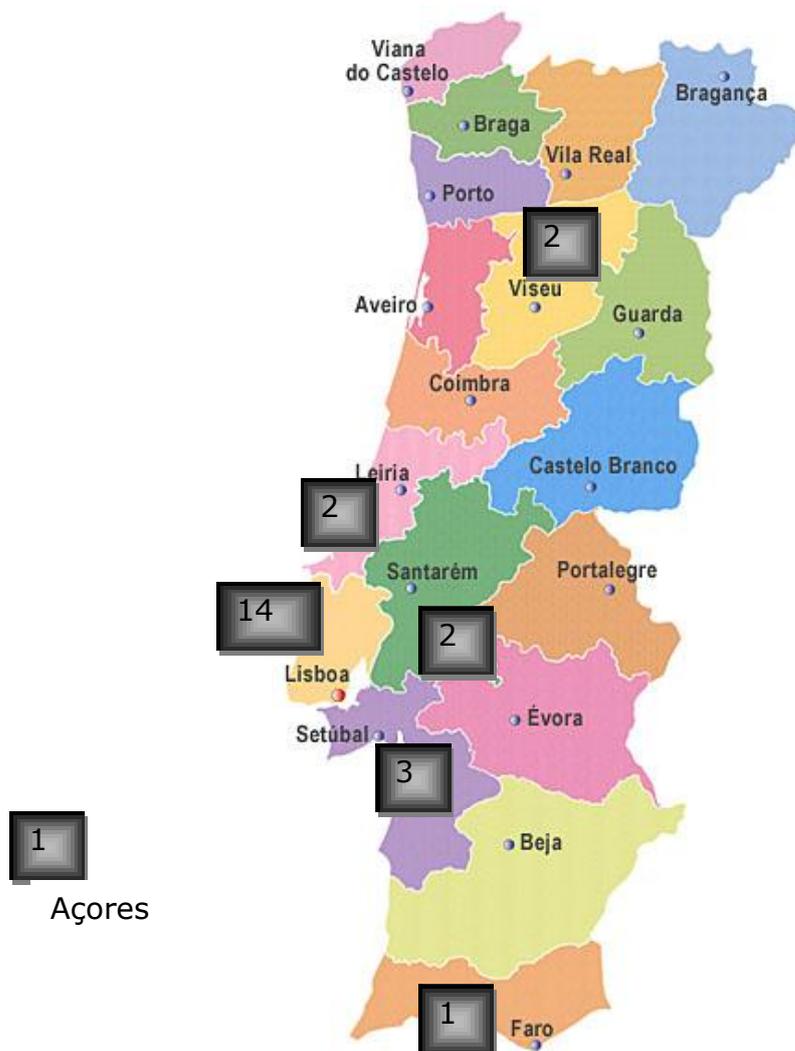


Figura 26 – Distribuição dos doentes do grupo BO, pela sua origem geográfica e área de residência

As características demográficas e clínicas dos doentes no estudo transversal, resultantes do inquérito clínico, encontram-se descritas no Quadro XXII, por grupo de diagnóstico. Dos 25 doentes com diagnóstico clínico-radiológico de BO,

Resultados

15 (60,0%) eram do género masculino, com uma relação masculino: feminino de 1,5:1. Dos 15 doentes com diagnóstico clínico de Asma, 11 (73,3%) eram do género masculino, com uma relação masculino: feminino de 2,75:1.

A média (DP) da idade no estudo foi de 16,7 (5,8) anos no grupo BO e de 14,2 (4,1) no grupo Asma. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, para a distribuição entre géneros, nem para a idade em que entraram na presente avaliação.

Nos doentes do grupo BO verificou-se menor idade gestacional (mas apenas 2 crianças do grupo BO e 1 no grupo Asma tinham idades gestacionais abaixo das 37 semanas), peso ao nascer mais baixo e menor tempo de amamentação exclusiva. Nenhum destes resultados atingiu significado estatístico ($p > 0,05$), (Quadro XXII).

Encontrámos uma média de 8 semanas de aleitamento materno exclusivo, referido em 17 de 22 doentes do grupo BO (68%); apenas 1 tinha idade gestacional inferior a 37 semanas (32 sem) e a média do peso ao nascer, referida em 23 doentes foi de 3004 gramas. Não se verificaram diferenças com significado estatístico entre os 2 grupos de doentes para estes factores, nem para a duração da amamentação (Quadro XXII). No grupo Asma 11 doentes (73,3%) foram amamentados, em 3 não se conseguiu apurar este parâmetro.

Verificou-se história familiar de atopia em 15 (62,5%) doentes do grupo BO e 14 (93,3%) do grupo Asma ($p = 0,032$), (Quadro XXIII). O eczema foi referido em 3/25 (12%) dos doentes do grupo BO, otite média aguda (OMA) antes dos 2 anos em 6/24 (25%) e depois dos 2 anos em 3/24 (12,5%). Apenas para a presença de OMA antes dos 2 anos, que foi mais frequente no grupo Asma (60%), $p = 0,029$, se atingiu significância estatística (Quadro XXIV).

No grupo BO, a idade média (DP) de entrada na escola foi de 2,9 (2,5) anos e no grupo Asma de 2,7 (1,9) anos.

Dez (40%) doentes do grupo BO tinham 1 irmão mais velho e 3 (8%) 2 irmãos mais velhos. No grupo asma, 5 (33,3%) doentes tinham 1 irmão mais velho e 1 (6,7%) tinha 2 irmãos mais velhos.

Quadro XXII – Características demográficas e clínicas por grupo de diagnóstico, no estudo transversal

	BO (n=25)	Asma (n=15)	valor p
Número de doentes, n (%)	25 (62,5)	15 (37,5)	----
Género masculino / feminino, n (%)	15/10 (60/40)	11/4 (73,3/26,7)	0,392 *
Idade na data do estudo (anos), mediana (min, máx)	16,3 (8,6-34,7)	14,2 (8,3-24,9)	0,250**
Idade gestacional (sem), mediana (min, máx)	39 (32-41)	40 (33-42)	0,397**
Peso ao nascer (gramas), média (DP)	3004,1 (911,5) ^{a)}	3274,7 (588,9)	0,316**
Duração da amamentação exclusiva, (sem), média (DP)	8,25 (7,4) ^{b)}	17,38 (18,0) ^{c)}	0,100**
Características do episódio inicial			
Idade de início dos sintomas (meses), mediana (min, máx)	13 (3-81)	36 (2-144)	0,031**
Internamento, n (%)	24 (96)	8 (53,5)	0,001**
Ventilação mecânica, n (%)	8 (32)	3 (20)	0,408**
Reinternamento, n (%)	15 (60)	5 (33,3)	0,108**

*Teste do Qui-Quadrado; ** Teste t de *Student* para variáveis independentes; ^an=23; ^bn=22; ^cn=13

Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre o grupo de diagnóstico (BO, Asma) e a profissão dos pais, apresentando o grupo BO uma maior proporção de pais com profissões qualificadas (28% vs 0%; p=0,033), (Quadro XXIII). Registou-se uma percentagem elevada de exposição ao fumo do tabaco (EFT) em ambos os grupos (BO 64%; Asma 73,3%). Não se verificaram

Resultados

diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para EFT, escolaridade ou raça dos pais (Quadro XXIII).

Quadro XXIII – Características socio-demográficas, ambientais e antecedentes familiares (AF) de atopia por grupo de diagnóstico

		BO		Asma		valor p
		n =25	%	n =15	%	
Profissão dos pais	pouco/não qualificadas	18	72,0	15	100,0	0,033*
	qualificadas (1-3)	7	28,0	0	0,0	
Escolaridade dos pais	9 anos	9	37,5	7	46,7	NA
	12 anos	12	50,0	7	46,7	
	licenciatura	3	12,5	1	6,7	
Raça dos pais	branca	24	100,0	13	86,7	0,142*
	negra		0,0	2	13,3	
Exposição ao fumo do tabaco	não	9	36,0	4	26,7	0,542
	Sim	16	64,0	11	73,3	
Mãe fumadora	não	14	56,0	10	66,7	0,505**
	sim	11	44,0	5	33,3	
Pai fumador	não	12	48,0	6	40,0	0,622**
	sim	13	52,0	9	60,0	
HF Atopia	não	9	37,5	1	6,7	p=0,032**
	sim	15	62,5	14	93,3	

* Teste exacto de Fisher; ** Teste do Qui-Quadrado

A média (DP) da idade no início dos sintomas foi de 19,1 (31,9) meses no grupo BO, mediana (mínimo-máximo), 13 (3-81) meses, e de 46,3 (38,9) meses no grupo Asma, mediana (mínimo-máximo), 36 (2-144) meses (Quadro XXII). No grupo BO, apenas 3 doentes tinham idades superiores a 24 meses no início dos sintomas.

Relativamente à etiologia, identificou-se em 15 (60%) dos casos. Foi infecciosa em 14, em 8 doentes identificou-se adenovírus, em 3 *M.pneumoniae*, um com SSJ, 2 tinham tido sarampo e um outro, varicela. Uma doente teve pré-afogamento em água com químico e com pneumonia secundária.

No grupo Asma, 6 doentes apresentaram os primeiros sintomas em idades ≤ 24 meses. Destes, 3 doentes foram submetidos a ventilação mecânica, um no período neonatal e os outros dois em situação de crise, fora do período inicial de doença, e 4 apresentaram internamentos hospitalares. Em um houve identificação de adenovírus em 1 internamento.

A idade de início da doença foi significativamente diferente entre grupos de diagnóstico; $p=0,031$ (Quadro XXII).

Quase todos os doentes do grupo BO, 24/25 (96%), tiveram internamento hospitalar, em 14/21 casos (66,7%) em que a duração de internamento foi conhecida, o internamento foi prolongado; 8 (32%) doentes foram submetidos a ventilação mecânica, em 15 (60%) houve reinternamentos (Quadro XXII).

Em 18 doentes verificou-se persistência de tosse não associada a infecções respiratórias, mas com esforço, 16 doentes referiram melhoria do quadro clínico ao longo dos anos, em 1 caso verificou-se agravamento e em 3 estabilidade clínica. Exacerbações infecciosas foram referidas no último ano, em 11 doentes (44%) do grupo BO, e 17 (68%) apresentaram exacerbações com sibilância (Quadro XXIV).

No grupo Asma, 8/15 (53,5%) doentes tiveram internamento hospitalar, em 2/8 casos (25%), o internamento foi prolongado; 3 (20%) doentes foram submetidos a ventilação mecânica, 1 no período neonatal e em 5 (33,3%) doentes houve reinternamentos. Sete doentes (44,7%) referiam exacerbações infecciosas e 11 exacerbações com sibilância (73,3%), no último ano.

Não se verificou associação com significado estatístico, entre os grupos de diagnóstico e a presença de doença mais grave (internamentos prolongados e reinternamentos ou ventilação mecânica), mas os doentes do grupo BO mais frequentemente apresentaram internamento hospitalar ($p=0,001$), (Quadro XXII).

Quadro XXIV – Factores clínicos por grupo de diagnóstico, no estudo transversal (resultados do inquérito)

	BO		Asma		valor p
	n=25	%	n=15	%	
Antecedentes pessoais					
Eczema	3	12,0	3	20,0	0,654*
OMA abaixo dos 2 anos	6 ^{b)}	25,0	9	60,0	0,029**
OMA entre 2 e 5 anos	3 ^{b)}	12,5	2	13,3	>0,999*
Alergia alimentar	6	24,0	6	40,0	0,285**
Manifestações clínicas persistentes					
Tosse sem IR ou com esforço	18	72,0	10	66,7	0,722**
Tosse persistente	9 ^{a)}	39,1	7 ^{c)}	53,8	0,393**
Dispneia/ farfalheira	20	80,0	13	86,7	0,691*
Sibilância/ pieira	22	88,0	15	100,0	0,279*
AP - aumento do TE	11	44,0	7	46,7	0,870**
AP - fervores	15	60,0	1	6,7	0,001**
AP - diminuição MV	13	52,0	0	0,0	0,001**
Alteração AP	22	88,0	7	46,7	0,005**

* Teste exacto de Fisher; ** Teste do Qui-Quadrado. ^{a)}n=23, ^{b)}n=24, ^{c)}n=13
 IR- infecções respiratórias, OMA- otite média aguda, AP- auscultação pulmonar, TE- tempo expiratório, MV- murmúrio vesicular

A maior parte dos doentes referiam a existência de sintomatologia ao longo da vida, sendo a mais frequente, a sibilância, verificada em 88% dos doentes do grupo BO e 100% dos doentes do grupo Asma, seguida de dispneia/farfalheira (BO 80%, Asma 86,7%), tosse com esforço (BO 72%; Asma 66,7%) e, menos frequentemente, tosse persistente (BO 60,9%; Asma 46,2%). Estes resultados não atingiram diferenças com significado estatístico, entre os grupos (Quadro XXIV).

Na auscultação pulmonar, a sibilância estava presente no dia da observação em quase metade dos doentes de ambos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles.

A presença na auscultação pulmonar de ferveores, diminuição do murmúrio vesicular ou qualquer destas alterações foi significativamente mais frequente no grupo BO ($p < 0.050$), sendo os ferveores raros (6,7%) e a diminuição do murmúrio vesicular ausente nos doentes do grupo Asma (Quadro XXIV).

Dez doentes do grupo BO apresentam deformação torácica com aumento do diâmetro antero-posterior e 7 doentes hipocratismo digital.

Verificaram-se diferenças significativas para o *z-score* de peso entre os grupos diagnósticos, sendo mais elevado na Asma do que no grupo BO (Quadro XXV). Os doentes do grupo BO apresentaram *z-scores* de peso significativamente inferiores aos do grupo Asma. Não se verificaram diferenças, com significado estatístico, nos restantes parâmetros antropométricos avaliados.

Quadro XXV – Parâmetros antropométricos por grupo de diagnóstico à data do estudo de acordo com tabelas britânicas (*British* 1990) (Cole TJ et al., 1998)

		BO (n=25)	Asma (n=15)	valor p
Peso, z-score	n	22	14	
	média (DP)	-0,54 (1,69)	0,66 (1,24)	0,028*
	Mediana (min; máx)	-0,48 (-3,41; 2,00)	0,89 (-1,43; 3,13)	
Altura, z-score	n	22	14	
	média (DP)	-0,54 (0,92)	-0,39 (0,91)	0,633*
	Mediana (min; máx)	-0,66 (-2,19; 1,14)	-0,74 (-1,39; 1,50)	
IMC (kg/m²)	n	25	15	
	média (DP)	20,95 (6,10)	22,41 (5,35)	0,448*
	Mediana (min; máx)	20,55 (13,57; 40,14)	21,87 (15,84; 32,75)	
IMC, z-score	n	22	14	
	média (DP)	-0,34 (1,87)	0,93 (1,39)	0,036*
	Mediana (min; máx)	-0,01 (-4,26; 2,87)	1,70 (-1,47; 2,96)	

* Teste exacto de Fisher

Resultados

Embora se tivesse verificado diferença na análise do *z-score* de IMC quando utilizadas as referências Britânicas (Cole TJ et al., 1998), não se verificou significado estatístico na análise de IMC em valores absolutos, entre grupos de diagnóstico. Quando estratificados para grupos de avaliação de acordo com os CDC, também não se verificaram diferenças significativas entre grupos (Quadro XXVI).

No estudo transversal, um número significativo de doentes, em ambos os grupos de diagnóstico, apresentou excesso de peso ou obesidade (BO 32%, Asma 40%). Relativamente à avaliação efectuada na primeira observação no estudo longitudinal (Quadro X) verifica-se sobretudo um aumento proporcional do excesso de peso no grupo BO. Apenas neste grupo (BO) se verificou desnutrição em 6 doentes (24%), não se tendo verificado nenhum caso de desnutrição no grupo Asma e um menor número no grupo BO apresentou peso normal, relativamente ao grupo Asma (Quadro XXVI).

Quadro XXVI – Caracterização nutricional, no estudo transversal, por grupo de diagnóstico

	BO n=25	Asma n=15	valor p
Desnutridos (n,%)	6 (24,0)	-----	
IMC < P5			
Normais (n,%)	12 (48,0)	9 (60,0)	
IMC >P5; <P85			0,362
Excesso de Peso (n,%)	3 (12,0)	5 (33,3)	
IMC ≥P85; <P95			
Obesos (n,%)	4 (16,0)	1 (6,7)	
IMC ≥P95			

b) Caracterização morfológica com base nos achados imagiológicos

As tomografias computadorizadas de alta resolução (TC-AR) incluídas nesta análise foram efectuadas, na totalidade, no Serviço de Imagiologia do HSM, entre 2005 e Setembro de 2009, mas a maioria dos estudos (34/40) foi realizada em condições padronizadas entre Julho de 2008 e Setembro de 2009.

A idade média de realização da TC, nos 25 doentes do grupo BO, foi de 16,8 (\pm 5,8) anos, idade mínima de 8,4 e máxima de 34,7 anos e nos 15 doentes do grupo Asma, de 14,8 (\pm 4,1) anos, idade mínima de 8,3 e máxima de 24,9 anos ($p=0,259$).

No grupo BO, os achados mais frequentes (Quadro XXVII e Figuras 27 a 31) foram aumento global do volume pulmonar, hipoatenuação inspiratória e padrão atenuação em mosaico, presentes em todos os 25 (100%) estudos, e retenção gasosa expiratória nos 24 (100%) exames com estudo em expiração.

Densificações em banda ou em traço observaram-se em 24 (96%), espessamento da parede brônquica em 23 (92%), bronquiectasias em 22 (88%) e bronquioloectasias em 18 (72%) doentes e espessamentos pleurais em 7 (28%).

Hipertensão arterial pulmonar estava presente em três, dos 23 (13%) estudos classificáveis para este achado.

Outros achados (consolidação, vidro despolido, micronódulos, impactos mucóides, pulmão em favo, enfisema, aumento de calibre das artérias pulmonares, e espessamentos septais e pleurais) foram descritos com menor frequência (0-16%). Em dois doentes pneumectomizados a apreciação incidiu apenas num pulmão.

Quadro XXVII – Achados na TC-AR, no estudo transversal, por grupo de diagnóstico, de acordo com a grelha desenvolvida

	BO n = 25	Asma n = 15	valor p
Volume Pulmonar aumentado	25 (100,0%)	13 (92,9%)(1 nc)	0,359 *
Hipoatenuação inspiratória	25 (100,0%)	13 (86,7%)	0,135 *
Retenção gasosa expiratória	24 (100,0%) (1nc)	10 (76,9%) (2 nc)	0,037*
Padrão de atenuação em mosaico	25 (100,0%)	11 (78,6%)(1 nc)	0,040*
Vidro despolido	2 (8,0%)	1 (6,7%)	>0,999 *
Consolidação	2 (8,0%)	0 (0,0%)	0,519 *
Densificações em banda/traço	24 (96,0%)	5 (33,3%)	<0,001*
Micronódulos	3 (12,0%)	1 (6,7%)	>0,999 *
Espessamento da parede brônquica	23 (92,0%)	8 (57,1%)(1 nc)	0,016*
Bronquiectasias	22 (88,0%)	4 (26,7%)	<0,001**
Bronquioloectasias	18 (72,0%)	4 (28,6%)(1 nc)	0,009**
Impactos mucóides	3 (12,0%)	1 (6,7%)	>0,999 *
Nódulos centrilobulares	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0,375*
Hipertensão pulmonar	3 (13,0%) (2nc)	0 (0,0%) (1 nc)	0,275*
Nódulos reticulares	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NA
Favo de mel	2 (8,0%)	0 (0,0%)	0,519 *
Enfisema	2 (8,0%)	1 (6,7%)	>0,999 *
Espessamentos septais	4 (16,0%)	1 (6,7%)	0,633 (*
Espessamento Pleura	7 (28,0%)	3 (20,0%)	0,715 *

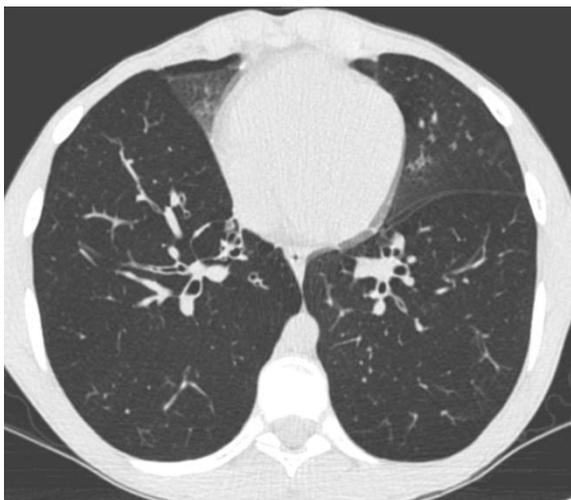


Figura 27: Imagem de TC-AR em inspiração (grupo BO): hiperinsuflação, hipoatenuação inspiratória; bronquiectasias, atelectasia lobo médio

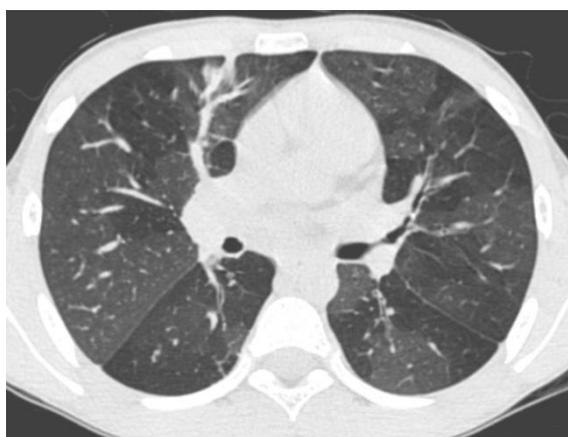


Figura 28: Imagem de TC-AR em inspiração (grupo BO): hipoatenuação inspiratória, padrão em mosaico de atenuação, densificação em banda lobo superior direito e bronquiloectasias adjacentes



Figura 29: Imagem de TC-AR em expiração (grupo BO): evidência de mosaico expiratório

Resultados



Figura 30: Imagem de TC-AR em expiração (grupo BO): padrão em mosaico de atenuação, bronquiectasias lobo superior esquerdo (LSE), densificação em traço LSE



Figura 31: Imagem de TC-AR inspiração (I) e expiração (E) (grupo BO): variação do volume pulmonar, hipoatenuação I, retenção gasosa E, mosaico de atenuação

No grupo dos 15 doentes com Asma, os achados mais frequentes (Quadro XXVII e Figuras 32 a 33) foram aumento do volume global em 13 de 14 (92,9%) doentes classificáveis, hipoatenuação inspiratória em 13 (86,7%) e padrão em mosaico de atenuação em 11 de 14 (78,6%) exames.

Retenção gasosa expiratória descreveu-se em 11/14 (78,6%) exames que incluíam estudo em expiração. Densificações em banda ou em traço observaram-se em 5 (33,3%), espessamento da parede brônquica em 8/14 (57,1%), bronquiectasias em 4 (26,7%) e bronquiolectasias em 4/14 (28,6%). Espessamentos pleurais observaram-se em 3 (20%) doentes e nenhum apresentava evidência de hipertensão arterial pulmonar.

Outros achados nas TC-AR (vidro despolido, micronódulos, impactos mucóides, nódulos centrilobulares, enfisema, espessamentos septais e pleurais) foram

descritos com menor frequência (0-6,7%) nos doentes com Asma desta série, no entanto todas as TC-AR demonstraram ser patológicas.

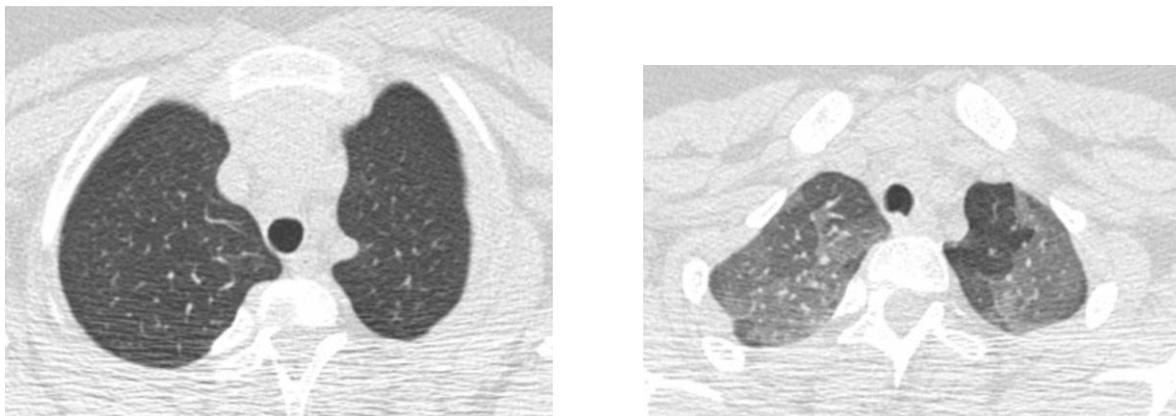


Figura 32: Imagem de TC-AR inspiração (I) e expiração (E) (grupo Asma): variação do volume pulmonar com inspiração / expiração. Mosaico de atenuação evidenciado na expiração

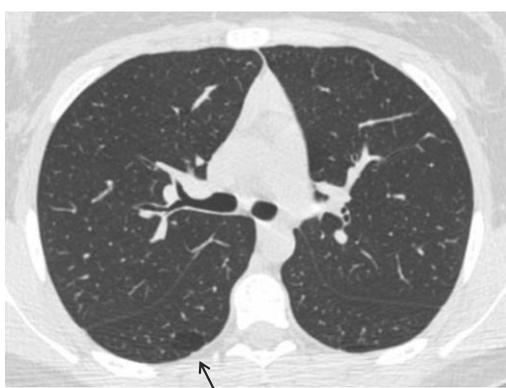


Figura 33: Imagem de TC-AR em inspiração (grupo Asma): Área focal de hipoatenuação subpleural no lobo inferior direito (seta).

A TC-AR efectuadas em expiração nos doentes do grupo BO efectuadas evidenciam maior lucência com menor variação de volume (Figuras 27 a 31) do que o que ocorre nos doentes do grupo Asma, em que TC-AR em inspiração pode apresentar-se praticamente normal, com gradiente de atenuação normal em inspiração e maior variação de volume com a expiração, sendo então evidente o mosaico de atenuação (Figuras 32 e 33).

Na comparação entre os grupos de diagnóstico, os doentes com BO apresentaram *scores* significativamente mais elevados para hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória, padrão de atenuação em mosaico, densificações em banda ou em traço, bronquiectasias e bronquiolectasias do que os doentes com Asma (Quadro XXVIII).

Quadro XXVIII: Comparação dos grupos BO e Asma face aos *scores* dos achados de TC-AR

		BO n=25	Asma n=15	valor p
Volume	n	25	14	
	mediana (min; máx)	12,0 (1,0; 12,0)	12,0 (0,0; 12,0)	0,763**
Hipoatenuação inspiratória	n	25	15	
	mediana (min; máx)	12,0 (3,0; 23,0)	5,0 (0,0; 15,0)	<0,001**
Retenção gasosa expiratória	n	24	13	
	média (DP)	12,7 (6,0)	5,2 (3,5)	<0,001*
Padrão atenuação em mosaico	n	25	14	
	mediana (min; máx)	6,0 (1,0; 6,0)	4,0 (0,0; 6,0)	0,020**
Densificações em banda ou em traço	n	25	15	
	mediana (min; máx)	2,0 (0,0; 6,0)	0,0 (0,0; 6,0)	<0,001**
Espessamento da parede brônquica	n	25	14	
	mediana (min; máx)	4,0 (0,0; 6,0)	1,5 (0,0; 6,0)	0,155**
Bronquiectasias	n	25	15	
	mediana (min; máx)	3,0 (0,0; 17,0)	0,0 (0,0; 3,0)	<0,001**
Bronquioloectasias	n	25	14	
	mediana (min; máx)	1,0 (0,0; 6,0)	0,0 (0,0; 6,0)	0,012**

* Teste *t de Student*; ** Teste de *Mann-Whitney U*

c) Relação entre estrutura e função por grupo de diagnóstico

Os estudos funcionais respiratórios (EFR) utilizados na análise foram seleccionados da base de dados, de acordo com a maior proximidade relativamente ao estudo. Em 67,5% o EFR foi efectuado no mesmo dia da realização da TC-AR, nos outros casos existiu uma média de 70,7 (6-163) dias de intervalo entre a realização dos 2 exames.

Embora os resultados digam respeito aos 40 doentes incluídos no plano investigacional (grupo BO 25 doentes e grupo Asma 15 doentes), os resultados dos EFR são, em alguns casos, diferentes. Os valores foram seleccionados do estudo basal e apresentados em % do valor teórico, de forma a permitir uma

maior expressividade das associações a estimar. Incluíram-se para caracterização de obstrução, os valores de FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, e FEV₁/FVC e, como parâmetro de insuflação, o valor da razão RV/TLC.

Os valores médios dos EFR, à semelhança do descrito anteriormente, demonstram um padrão obstrutivo, com retenção aérea no grupo BO, muito superior ao evidenciado pelos doentes do grupo Asma (Quadro XXIX). Em apenas 2 casos do grupo BO se verificou redução do valor de TLC, um dos doentes tinha sido submetido a excisão pulmonar e noutro, esta redução não se manteve estável em todos os exames.

Quadro XXIX: Comparação dos grupos BO e Asma face às variáveis da função respiratória

		BO	Asma	valor p
FEV₁%t	n	25	15	
	média (DP)	45,3 (14,9)	77,2 (21,4)	<0,001*
FVC%t	n	25	15	
	média (DP)	65,4 (16,541)	94,5 (19,8)	<0,001*
FEV₁/FVC%t	n	25	15	
	média (DP)	68,5 (13,2)	80,1 (13,2)	0,001*
FEF₂₅₋₇₅%t	n	24	15	
	mediana (min; máx)	14,6 (3,3; 54,630)	51,1 (5,6; 83,3)	<0,001**
ΔFEV₁%basal	n	25	15	
	mediana (min; máx)	8,8 (-1,2; 36,7)	10,8 (-1,3; 47,7)	0,978**
RV%TLC	n	25	13	
	mediana (min; máx)	46,4 (33,0; 68,6)	34,1 (18,4; 49,9)	<0,001**

* Teste *t* de Student; ** Teste de Mann-Whitney U

No grupo dos 25 doentes com BO, uma forte correlação negativa foi demonstrada entre os achados na TC-AR (hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória, espessamento da parede brônquica, bronquiectasias e bronquiolectasias) e os parâmetros de obstrução (FEV₁, FEV₁/FVC e FEF_{25/75}). Uma correlação directa, forte, verificou-se entre RV/TLC, hipoatenuação

inspiratória, retenção gasosa expiratória, espessamento da parede brônquica e bronquiectasias (quadro XXX).

Embora para todo o grupo global dos 40 doentes se verificasse uma boa correlação entre FVC e hipoatenuação inspiratória, padrão de atenuação em mosaico, retenção gasosa expiratória, densificações em banda ou em traço, bronquiectasias e bronquioloectasias, estes achados perdem efeito na separação entre grupos de diagnóstico.

Quadro XXX: Análise de correlação de *Spearman* entre os achados de TC-AR e os valores funcionais respiratórios para o grupo BO

BO (n=25)		FEV ₁ %t	FVC%t	FEV ₁ /FVC%t	FEF ₂₅₋₇₅ %t	ΔFEV ₁ %	RV%TLC
Volume	r _s	-0,095	0,171	-0,318	-0,222	-0,587	0,112
	p	0,651	0,414	0,121	0,296	0,002	0,594
	n	25	25	25	24	25	25
Hipoatenuação inspiratória	r _s	-0,681	-0,334	-0,754	-0,798	-0,392	0,561
	p	<0,001	0,103	<0,001	<0,001	0,053	0,004
	n	25	25	25	24	25	25
Retenção gasosa expiratória	r _s	-0,676	-0,311	-0,740	-0,803	-0,340	0,536
	p	<0,001	0,139	<0,001	<0,001	0,104	0,007
	n	24	24	24	23	24	24
Padrão atenuação em mosaico	r _s	-0,179	-0,132	-0,251	-0,283	-0,009	0,242
	p	0,393	0,530	0,225	0,180	0,967	0,244
	n	25	25	25	24	25	25
Densificações em banda e traço	r _s	-0,519	-0,526	-0,247	-0,529	0,088	0,333
	p	0,008	0,007	0,233	0,008	0,677	0,103
	n	25	25	25	24	25	25
Espessamento da parede brônquica	r _s	-0,321	-0,037	-0,500	-0,471	0,005	0,443
	p	0,118	0,862	0,011	0,020	0,983	0,027
	n	25	25	25	24	25	25

BO	(n=25),	FEV₁%t	FVC%t	FEV₁/FVC%t	FEF₂₅₋₇₅%t	ΔFEV₁%	RV%TLC
cont.							
Bronquiectasias	r _s	-0,676	-0,355	-0,727	-0,782	-0,199	0,581
	p	<0,001	0,082	<0,001	<0,001	0,341	0,002
	n	25	25	25	24	25	25
Bronquioloectasias	r _s	-0,318	0,075	-0,579	-0,424	-0,177	0,203
	p	0,121	0,722	0,002	0,039	0,398	0,330
	n	25	25	25	24	25	25

Nos doentes do grupo Asma uma correlação inversa ligeira verificou-se entre o padrão de atenuação em mosaico e FEV₁ e uma correlação directa entre RV/TLC e bronquioloectasias (Quadro XXXI). Trata-se de um pequeno grupo de doentes, mas estes achados estão de acordo com a menor gravidade encontrada nas TC-AR, e o menor compromisso funcional respiratório verificado neste grupo de doentes. Embora sem atingir significado estatístico, verificou-se uma tendência para a existência de uma correlação directa entre a insuflação medida como RV/TLC e densificações em banda ou em traço, espessamento da parede brônquica e bronquiectasias (Quadro XXXI).

Registou-se apenas uma ligeira correlação negativa entre a variação do FEV₁%t após BD e o volume pulmonar na TC-AR, para o grupo na totalidade e individualmente para o grupo BO (rs-0,434; p=0,006; rs-0,587; p=0,002, respectivamente), mas não para o grupo Asma, traduzindo que quando o volume pulmonar aumenta, a variação do FEV₁%t pós-BD, reduz-se. Não se encontraram outras correlações com significado para este parâmetro.

Quadro XXXI: Análise de correlação de *Spearman* entre os achados de TC-AR e

Asma (n=15)		FEV ₁ %t	FVC%t	FEV ₁ /FVC%t	FEF ₂₅₋₇₅ %t	ΔFEV ₁ %	RV%TLC
Volume	r _s	-0,025	0,050	-0,229	-0,124	-0,221	0,192
	p	0,933	0,866	0,431	0,673	0,448	0,530
	n	14	14	14	14	14	13
Hipoatenuação inspiratória	r _s	-0,205	-0,173	-0,216	-0,285	0,184	0,367
	p	0,463	0,538	0,439	0,304	0,512	0,218
	n	15	15	15	15	15	13
Retenção gasosa expiratória	r _s	-0,546	-0,387	-0,318	-0,517	0,262	0,389
	p	0,054	0,192	0,289	0,070	0,388	0,212
	n	13	13	13	13	13	12
Padrão atenuação em mosaico	r _s	-0,583	-0,346	-0,430	-0,497	0,328	0,343
	p	0,029	0,226	0,125	0,070	0,253	0,251
	n	14	14	14	14	14	13
Espessamento da parede brônquica	r _s	-0,188	-0,234	-0,139	-0,315	0,107	0,494
	p	0,520	0,420	0,635	0,272	0,717	0,086
	n	14	14	14	14	14	13
Bronquiectasias	r _s	0,050	-0,110	0,232	0,039	-0,083	0,471
	p	0,858	0,696	0,406	0,890	0,770	0,104
	n	15	15	15	15	15	13
Bronquioloectasias	r _s	-0,036	-0,216	0,036	-0,072	0,396	0,568
	p	0,903	0,458	0,903	0,807	0,161	0,043
	n	14	14	14	14	14	13

os valores funcionais respiratórios para o grupo Asma

Correlação entre os achados de TC-AR , factores de gravidade e clínicos

Duma forma geral, não se verificou associação entre os achados de TC-AR de hipoatenuação inspiratória, padrão em mosaico de atenuação, retenção gasosa expiratória, densificações em banda ou em traço, bronquiectasias e bronquioloectasias e factores de risco, nomeadamente, idade no início dos sintomas, ter estado submetido a ventilação mecânica ou a internamento hospitalar. Também não foram encontradas associações com significado estatístico entre os achados de TC-AR e tosse, dispneia, sibilância ou presença de ferveores na auscultação pulmonar.

No grupo BO verificou-se, no entanto, associação negativa entre espessamento da parede brônquica e idade de início da doença ($r_s = -0,468$, $p = 0,018$) e associação directa entre padrão em mosaico de atenuação e sibilância ($r_s = 0,417$, $p = 0,038$). No grupo Asma, tosse persistente apresentou uma associação negativa com hipoatenuação inspiratória ($r_s = -0,693$, $p = 0,004$) e com bronquioloectasias ($r_s = -0,536$, $p = 0,048$).

d) Estudos Funcionais Respiratórios. Relação com outros parâmetros

Padrão de obstrução brônquica e bronquiolar com retenção gasosa foi verificado em ambos os grupos (Quadros XXXII e XXXIII). No entanto, 8 doentes do grupo Asma apresentavam, à data do estudo, FEV₁%t superior a 80%. Os valores médios, medianas e valores extremos das variáveis funcionais respiratórias estudadas encontram-se no Quadro XXXII. Para todas as variáveis verifica-se um compromisso importante, sobretudo no grupo de doentes BO.

De acordo com os *cutt-offs* utilizados para a classificação de FEV₁/FVC (valores superiores a uma razão de 70 ou superiores a *z-score* de -1,64), os números de doentes apresentando valores compatíveis com obstrução foram diferentes em ambos os grupos (Quadro XXIII), diferença que não se verificou para FEV₁. Este fenómeno tinha já ocorrido na avaliação do 1º exame, no estudo longitudinal (Quadro XIX).

À excepção dos valores de sR_{aw} e de RV/TLC, que foram superiores nos doentes do grupo BO, todos os outros valores foram significativamente inferiores ($p < 0,05$). Em 25 (100%) dos doentes do grupo BO, mas apenas em 9 (60%) do grupo Asma, os valores de RV/TLC foram superiores a 30. Em quatro doentes do grupo BO este valor foi superior a 60. O TLC foi normal na maior parte dos doentes de ambos os grupos, mas em 2 doentes do grupo BO, estava reduzido (<80%t) e verificou-se aumento (>120%t) em 8 (32%) doentes do grupo BO e em 4 (26,7%) doentes do grupo Asma. Não se registaram diferenças com significado estatístico entre os dois grupos para este parâmetro ($p = 0,439$).

Quadro XXXII: Resultados dos Estudos Funcionais Respiratórios por grupo de diagnóstico

	BO n=25	Asma n=15	valor p
FVC%t			
Média (DP)	64,7(16,5)	95,2 (19,8)	<0,001
Mediana (min; max)	63,8 (32,8; 91)	95,5 (46,9; 140)	
FVC z-score			
Média (DP)	-3,3 (1,6)	-0,5 (1,9)	<0,001
Mediana (min; max)	-3,2 (-6,4; -0,8)	-0,4 (-5,1; 3,7)	
FEV₁% t			
Média (DP)	44,1 (14,9)	77,3 (21,5)	<0,001
Mediana (min; max)	44,2 (18,2; 70,6)	81,6 (21,9; 112,4)	
FEV₁ z-score			
Média (DP)	-4,9 (1,3)	-2,0 (1,9)	<0,001
Mediana (min; max)	-5,5 (-7,3; -2,7)	-1,6 (-6,9; 1,1)	
FEV₁/FVC% t			
Média (DP)	67,4 (13,4)	79,6 (13,0)	0,008
Mediana (min; max)	66,5 (46,8; 92,6)	81,0 (46,4; 101,4)	
FEV₁/FVC z-score			
Média (DP)	-3,3 (1,0)	-2,2 (1,2)	0,009
Mediana (min; max)	-3,5 (-4,7; -1,0)	-2,1 (-4,7; 0,2)	
FEF₂₅₋₇₅%t			
Média (DP)	18,0 (13,2) ¹⁾	48,4 (21,2)	<0,001
Mediana (min; max)	14,1 (3,3; 54,6)	48,0 (5,6; 83,3)	
FEF₂₅₋₇₅ z-score			
Média (DP)	-5,3 (1,3) ¹⁾	-2,8 (1,5)	<0,001
Mediana (min; max)	-5,5 (-7,3; -2,3)	-2,6 (-6,4; -0,8)	
TLC% t			
Média (DP)	108,0 (21,1)	111,9 (10,6)	0,506
Mediana (min; max)	106,5 (68,7; 152,6)	109,7 (98,5; 138,3)	
RV%TLC			
Média (DP)	48,6 (11,6)	32,0 (8,1)	<0,001
Mediana (min; max)	46,4 (33,0; 68,6)	34,1 (18,4; 49,9)	
Srtot			
Média (DP)	2,7 (1,9)	1,3 (0,7)	0,002
Mediana (min; max)	2,0 (0,8; 8,9)	0,9 (0,6; 3,0)	
ΔFEV₁(%)			
Média (DP)	13,6 (9,6)	15,4 (12,0)	0,613
Mediana (min; max)	10,9 (0,1; 36,7)	12,6 (0,3; 47,7)	
ΔFEV₁ (ml)			
Média (DP)	150,4 (106,7)	334,0 (206,5)	0,005
Mediana (min; max)	150,0 (-20,0; 430)	260,0 (-50,0; 730,0)	

¹⁾N=24

Teste t de Student

Na estratificação por critério de gravidade, a utilização de valores pós-broncodilatação permitem classificar como normais um número superior de doentes no grupo Asma, relativamente aos valores pré-broncodilatação. Efectivamente, verificou-se que no grupo BO, 10 (40%) dos doentes apresentavam FEV₁ pós-broncodilatador entre 50 e 80%, 12 (48%), entre 30 e 50% e 3 (12%) abaixo de 30%, sendo um destes doentes dependente de oxigénio. No grupo asma, FEV₁ pós-broncodilatador foi superior a 80% em 11 (73,3%), entre 50 e 80% em 3 (20%) e entre 30 e 50% apenas em 1 doente (6,7%).

Não se verificaram diferenças com significado estatístico entre a variação do FEV₁ em percentagem, na prova de broncodilatação [BO, média (DP) 13,6 ($\pm 9,6$)], Asma, média (DP) 15,4 ($\pm 12,0$); $p=0,613$; (Quadro XXXII).

Em 8 (53,3%) doentes do grupo Asma e em 12 (48,0%) do grupo BO verificou-se variação de FEV₁ superior a 12% relativamente ao estudo basal, na prova de broncodilatação. Apenas em 8 (32,0%) doentes do grupo BO, esta variação correspondeu a uma variação de volume superior a 200 ml. O oposto foi verificado no grupo Asma, em que 12 doentes apresentaram variação de FEV₁>200 ml, valores relacionados com o facto de, no grupo BO, os doentes apresentarem valores mais baixos de FEV₁ pré-BD (Quadro XXXIII).

Quadro XXXIII- Classificação funcional respiratória por grupo de diagnóstico e por parâmetro, de acordo com *cutt-offs* de referência, no estudo transversal

	BO n=30	Asma n=28	valor-p
FEV₁, % teórico ≤ 80 (n, %)	25 (100,0)	7 (46,7)	<0,001
FEV₁ z-score $\leq -1,64$ (n, %)	25 (100,0)	7 (46,7)	<0,001
FEV₁/FVC, razão ≤ 70 (n, %)	15 (60,0)	2 (13,3)	0,003
FEV₁/FVC z-score $\leq -1,64$ (n, %)	22 (88,0)	12 (80,0)	0,531
RV/TLC, razão ≥ 30 (n, %)	25(100,0)	9 (60,0)	<0,001
ΔFEV₁ $\geq 12\%$ (n, %)	12 (48,0)	8 (53,3)	0,753
ΔFEV₁ ≥ 200 ml (n, %)	8 (32,0)	12 (80,0)	0,002

Teste *t* de Student

Resultados

A prova de broncodilatação positiva, para o total de doentes, apresentou uma associação estatisticamente significativa com FVC%t ($r_s=-0,356$; $p=0,024$); z-score FVC ($r_s=-0,352$; $p=0,026$); FEV₁%t ($r_s=0,325$; $p=0,040$); z-score-FEV₁ ($r_s=0,322$; $p=0,043$); z-score FEV₁ ($r_s=0,397$; $p=0,011$); FEF₂₅₋₇₅%t ($r_s=0,375$; $p=0,019$); z-score FEF₂₅₋₇₅ ($r_s=0,376$; $p=0,018$); e RV%TLC ($r_s=-0,341$; $p=0,031$), (Quadro XXXIV).

Quadro XXXIV – Correlação entre valores da prova de broncodilatação e Estudos Funcionais Respiratórios dos doentes, no global, no estudo transversal

		Δ FEV ₁ (%)	Δ FEV ₁ (ml)
FVC %t	Correlação de <i>Pearson</i>	-0,356	0,276
	valor p	0,024	0,085
	N	40	40
FVC z-score	Correlação de <i>Pearson</i>	-0,352	0,273
	valor p	0,026	0,089
	N	40	40
FEV₁%t	Correlação de <i>Pearson</i>	-0,281	0,325
	valor p	0,079	0,040
	N	40	40
FEV₁z-score pré-BD	Correlação de <i>Pearson</i>	-0,277	0,322
	valor p	0,084	0,043
	N	40	40
FEV₁z-score pós-BD	Correlação de <i>Pearson</i>	-0,200	0,397
	valor p	0,216	0,011
	N	40	40
FEV₁/FVC %t	Correlação de <i>Pearson</i>	-0,121	0,209
	valor p	0,456	0,196

Quadro XXXIV (Cont.)		$\Delta FEV_1\%$	$\Delta FEV_1 ml$
FEV₁/FVC z-score	Correlação de <i>Pearson</i>	-0,131	0,248
	valor p	0,421	0,123
	N	40	40
FEF₂₅₋₇₅%t	Correlação de <i>Pearson</i>	-0,164	0,375
	valor p	0,319	0,019
	N	39	39
FEF₂₅₋₇₅ z-score	Correlação de <i>Pearson</i>	-0,151	0,376
	valor p	0,360	0,018
	N	39	39
RV%TLC	Correlação de <i>Pearson</i>	0,212	-0,341
	valor p	0,190	0,031
	N	40	40

Não se verificaram, para o global dos doentes, diferenças com significado estatístico para os valores médios de ΔFEV_1 após BD, quer em valor percentual, quer em valor absoluto, relativamente a: exposição ao fumo do tabaco ($p=0,718;0,634$, respectivamente), atopia ($p=0,149;0,444$) e inflamação ($p=0,490;0,533$). A análise por grupo de doentes, não permitiu evidenciar diferenças para as mesmas variáveis. No grupo BO, os valores médios de $\Delta FEV_1\%$ foram inferiores no grupo que demonstrou atopia, com um significado estatístico marginal (9,63 vs 17,93; $p=0,037$).

Relativamente aos valores de função respiratória (*z-score* FEV₁; FEV₁%t; *z-score* FVC; FVC%t; *z-score* FEV₁/FVC; FEV₁/FVC%t; *z-score*-FEF₂₅₋₇₅; FEF₂₅₋₇₅%t; RV%TLC), não se verificaram diferenças estatisticamente significativas, nem no global, nem por grupo de doentes, relativamente à exposição ao fumo do tabaco (EFT), (Quadro XXXV).

Não se verificaram diferenças significativas relativamente ao género (masculino, feminino) e também não se verificou influência pelo facto do doente ter sido

Resultados

submetido a ventilação mecânica, nem no global dos doentes nem na estratificação por grupo de diagnóstico ($p > 0,05$).

Ao contrário, ter tido internamentos prolongados ou múltiplos influenciou, com resultados estatisticamente significativos, os valores de função respiratória. Na comparação entre não ter estado internado, ter tido internamentos prolongados ou múltiplos, os valores médios dos parâmetros funcionais respiratórios variaram. Assim, para FVC%t e z-score os valores foram respectivamente de 98,85 vs 66,96 vs 76,99; $p=0,001$ e $-0,12$ vs $-3,11$ vs $-2,25$; $p=0,001$; para FEV₁%t e z-score de 78,14 vs 49,16 vs 53,70; $p=0,005$ e $-1,92$ vs $4,50$ vs $-4,02$; $p=0,005$, respectivamente. O mesmo se verificou para FEF₂₅₋₇₅%t e z-score (47,97 vs 15,00 vs 20,76; $p=0,034$ e $-2,92$ vs $-4,77$ vs $-4,66$; $p=0,026$). O inverso foi observado para RV/TLC, cujo valor foi mais elevado nos doentes com internamento prolongado do que naqueles que não tiveram internamentos (34,12 vs 44,62 vs 42,29; $p=0,013$).

Quadro XXXV – Valores de parâmetros de obstrução, nos Estudos Funcionais Respiratórios dos doentes, no global, relativamente à Exposição ao Fumo do Tabaco, no estudo transversal

		Exposição ao fumo tabaco (EFT)		
		Não n=13	Sim n=27	valor p
FVC%t	média (DP)	73,60 (18,96)	77,36 (25,07)	0,636*
FVC z-score	média (DP)	-2,52 (1,83)	-2,10 (2,34)	0,578*
FEV₁%t	média (DP)	55,51 (22,12)	57,11 (24,97)	p,845*
FEV₁ z-score	média (DP)	-3,94 (1,97)	-3,77 (2,21)	0,813*
FEV₁/FVC%t	média (DP)	72,75 (14,87)	71,62 (14,42)	0,820*
FEV₁/FVC z-score	média (DP)	-2,74 (1,28)	-2,95 (1,18)	0,604*
ΔFEV1 (%)	média (DP)	12,69 (8,53)	15,04 (11,37)	0,718**
ΔFEV1 (ml)	média (DP)	234,62 (193,37)	211,85 (167,91)	0,634**

*Teste *t de Student*; **Teste de *Mann-Whitney*

Não foram encontradas diferenças com significado estatístico nos valores de função respiratória estudados relativamente a tosse de esforço ou persistente,

dispneia/farfalheira ou sibilância. História anterior de eczema ou alergia alimentar também não influenciaram os valores de função respiratória, mas no global dos doentes, a existência de história prévia de otites médias agudas entre os 2 e os 5 anos influenciaram o valor médio de parâmetros funcionais respiratórios, que foram mais elevados no que diz respeito a FVC%t e *z-score* (88,43 vs 70,15; $p=0,011$); (-1,06 vs -2,82; $p=0,009$); FEV₁%t e *z-score* (69,06 vs 50,34; $p=0,013$); (-2,70 vs -4,38; $p=0,011$) e FEF₂₅₋₇₅%t e *z-score* (38,16 vs 14,74; $p=0,035$); (-3,46 vs - 4,78; $p=0,025$).

De forma semelhante, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores de função respiratória relativamente à presença ou ausência de sibilos na auscultação pulmonar. A ausência de ferveores na auscultação pulmonar, no entanto, determinou valores mais elevados de *z-score* FVC (-1,52 vs -3,31; $p=0,009$); *z-score* FEV₁ pré-broncodilatação (-3,05 vs - 4,98; $p=0,003$) e *z-score* FEV₁ pós-broncodilatação (-2,41 vs - 4,48; $p=0,002$); *z-score* FEF₂₅₋₇₅ (-3,65 vs -5,39; $p=0,002$) e valores mais baixos de RV/TLC (36,95 vs 50,41; $p=0,001$), tendo-se verificado o mesmo relativamente à ausência ou presença de diminuição do murmúrio vesicular.

Capacidade de difusão do CO

Um doente do grupo BO não efectuou prova de DL_LCO por incapacidade de manter a apneia por um período de 10 segundos. Trata-se do único doente com insuficiência respiratória crónica, em regime ambulatorio de oxigenoterapia. Nos restantes, a DL_LCO%t, corrigida para a hemoglobina do doente, situou-se entre 60-80% em 5 doentes e numa doente foi de 48,8%. Nesta doente, a DL_L CO/V_A%t foi de 106,3% e numa outra doente foi de 121,2%. Em 4 doentes, por terem idades inferiores a 20 anos, não existem valores teóricos de referência para DL_L CO/V_A%t. Um doente do grupo Asma apresentou DL_L CO%t de 73,1% que após correcção para o ar alveolar foi de 145%. Não se verificaram diferenças com significado estatístico para os valores médios de DL_L CO%t entre os grupos de diagnóstico (Quadro XXXVI).

Quadro XXXVI – Valores de DL_LCO dos doentes por grupo de diagnóstico

	BO	Asma	valor p *
D_L CO (% teórico)	100,3 ± 25,0	115,1 ± 16,1	0.128

Dados apresentados como média e desvio padrão; *Teste t de Student

Prova de 6 minutos de marcha (P6MM)

Todos os doentes cumpriram a prova da marcha, excepto um doente do grupo BO, que interrompeu aos 3,37 minutos por fadiga e dor nos gêmeos. Trata-se do doente dependente de oxigénio, que efectuou a prova com O₂ líquido, com débito de 1,5 L/minutos.

Não se verificaram diferenças com significado estatístico para os parâmetros avaliados entre os grupos de diagnóstico, excepto nos valores médios da FC basal que foram superiores nos doentes do grupo BO (Quadro XXXVII). Os valores com maior significado na apreciação dos resultados, por grupo de diagnóstico e por sexo encontram-se expressos no Quadro XXXVIII.

Quadro XXXVII – Resultados da P6MM por grupo de diagnóstico

	BO n=25	Asma n=15	valor p
Frequência cardíaca basal	88,02 (14,77)	78,9 (9,4)	0,039
Frequência cardíaca no final da prova	122,72 (18,37)	118,4 (22,6)	0,524
Índice de dispneia basal *	0,96 (1,83)	1,2 (0,9)	0,686
Índice de dispneia no final da prova *	1,96 (1,96)	1,4 (1,4)	0,371
Índice de fadiga basal *	1,58 (2,29)	0,9 (0,7)	0,155
Índice de dispneia no final da prova *	2,78 (2,12)	1,8 (1,1)	0,120
SpO₂ basal	96,23 (1,36)	96,7 (1,2)	0,250
SpO₂ no final da prova	95,56 (3,45)	96,1 (3,1)	0,602

Dados apresentados como média e desvio padrão; Teste t de Student*

*Escala de Borg

Na totalidade dos doentes observaram-se associações positivas com significado estatístico entre a distância percorrida e o valor de FEV₁ e FEV₁/FVC em %t e z-score (p<0,05). Frequência cardíaca basal foi mais elevada em doentes com valores mais baixos de FVC, FEV₁, FEV₁/FVC e ΔFEV₁(ml) e encontraram-se associações entre dispneia e fadiga no final da prova e valores mais baixos de função respiratória. SpO₂ e FC basais e a ocorrência de dessaturação associaram-se com valor de RV/TLC (p<0,101). Este parâmetro apresentou ainda associações mais fracas (p<0,05) com dispneia e fadiga no final da prova.

A classificação de acordo com o IMC não se relacionou em geral, com resultados da P6MM, à excepção da distância percorrida, que foi significativamente inferior nos doentes obesos, considerada a totalidade dos doentes (p=0,08). Os doentes obesos percorreram uma distância média (DP) de 447 (27,2) metros; os doentes com excesso de peso, 573,6 (63,2), com peso adequado 580 (49,6) e os desnutridos 538,9 (127,1). A SpO₂ basal demonstrou ser também significativamente inferior nos doentes com obesidade 94,8 (1,7)% para uma média total de 96,4 (1,3)%.

Quadro XXXVIII– Resultados da P6MM por grupo de diagnóstico e por género

Género		BO n=25		Asma n=15	
		masculino	feminino	masculino	feminino
		n=15	n=10	n=11	n=4
P6MM basal	SpO₂ (%)	96,1 (0,5)	96,5 (14,1)	96,4 ± 1,1	97,8 ± 1,0
	FC (b/min)	92,7 (13,7)	81,0 (14,1)	78,2 (6,6)	81,0 (9,6)
P6MM, final da prova	SpO₂ (%)	95,4 (3,4)	95,8 (3,7)	95,4 (3,3)	98,0 (1,2)
	FC (b/min)	124,3 (17,8)	120,4 (19,9)	118,3 (22,6)	118,8 (26,2)
Distância percorrida	metros	549,7 (91,1)	549,4 (71,0)	598,6 (59,3)	508,0 (28,8)

Dados apresentados como média e desvio padrão
SpO₂=saturação periférica de O₂; FC= frequência cardíaca; b/min= batimentos por minuto

Em 9 (36%) dos doentes do grupo BO, e em 6 (40%) dos do grupo Asma, verificaram-se valores para a distância percorrida dentro dos valores de

referência adoptados. Apenas em 3 doentes se verificou dessaturação para valores <90%, dois no grupo BO e 1 no grupo Asma.

e) Estudos laboratoriais

Dada a multiplicidade de estudos laboratoriais efectuados no contexto do estudo investigacional, e a normalidade dos resultados com relevância clínica, optou-se por apresentar apenas os resultados positivos ou os que foram analisados no contexto de padrões (imunodeficiência, atopia, inflamação).

Associados à clínica, os resultados do hemograma (contagem de leucócitos) efectuados em todos os doentes, a contagem de sub-populações linfocitárias (Quadro XXXIX) e das imunoglobulinas séricas permitiram a exclusão de imunodeficiência *major*. Os doentes em que não houve resultados, por erro de colheita, tinham estudos de imunoglobulinas séricas anteriores que permitiam igualmente a exclusão de imunodeficiência humoral *major*.

Quadro XXXIX – Resultados laboratoriais do hemograma e sub-populações linfocitárias

	BO n=25	Asma n=15	valor p
Hemoglobina (g/dL)	14,5 (1,2)	13,6 (1,2)	0,026
Leucócitos (x10⁹/L)	7,4 (2,8)	8,2 (1,8)	0,341
Neutrófilos (%)	56,1(11,2)	53,2 (11,0)	0,436
CD3 (%)	70,1 (6,9) ¹⁾	74,3 (8,1) ²⁾	0,113
CD4 (%)	38,9 (9,5) ¹⁾	39,8 (5,9) ²⁾	0,749
CD8 (%)	25,8 (7,5) ¹⁾	27,0 (8,2) ²⁾	0,646
CD19 (%)	15,5 (4,2) ¹⁾	17,9 (6,7) ³⁾	0,205
CD3-CD56+ (%)	9,6 (5,6) ¹⁾	7,5 (4,0) ³⁾	0,263
Razão CD4/D8	1,7 (0,7) ¹⁾	1,6 (0,5) ²⁾	0,711

¹⁾n=21, ²⁾n=14, ³⁾n=12

Dados apresentados como média e desvio padrão; *Teste T de *Student*

Em apenas uma doente do grupo Asma do sexo feminino se verificou um valor baixo de hemoglobina (11,5g/dl). Embora os valores de hemoglobina tivessem sido, em média, significativamente superiores nos doentes do grupo BO (Quadro XXXIX), todos os valores se encontraram dentro dos valores de referência para a idade e o género.

No grupo BO um doente apresentava um valor percentual de CD4⁺ baixo (17,9%). Valores baixos de CD56⁺ foram obtidos em 8 doentes do grupo BO em que foram determinados (38,1%) e 4 do grupo Asma (33,3%).

Nos 24 doentes do grupo BO em que houve resultados de imunoglobulinas séricas, os valores médios (DP) foram, para IgG - 1,149,5 (291,7) mg/dl, IgA - 220,2 (109,7) mg/dl e IgM - 133,8 (53,5) mg/dl. Nos 15 doentes do grupo Asma, os resultados em valores médios (DP) foram, para IgG - 1.090,0 (139,0) mg/dl, IgA - 193,3 (62,2) mg/dl e IgM - 120,5 (56,6) mg/dl.

No grupo BO, um doente apresentava valores de IgG inferiores ao valor de referência, mas com subclasses normais e em seis doentes foram superiores aos valores de referência. Embora os níveis médios de IgG tivessem sido superiores no grupo BO, estes resultados não atingiram significado estatístico. O mesmo se verificou para os resultados de IgA e IgM. Em 1 doente do grupo BO verificou-se valor de IgG4 <0,08 mg/dl. Nesta doente não se verificou outras alterações nas imunoglobulinas séricas.

Número de eosinófilos superior a 274 cel/mm³ verificou-se em 12 (80%) doentes do grupo Asma e em 8 (32%) do grupo BO (teste exacto de Fisher; p=0,004). Os resultados dos testes cutâneos foram positivos em 14 (93,3%) doentes do grupo Asma e em todos houve positividade para *D. pteronyssinus* e em 11 (44%) do grupo BO (teste do Qui-quadrado; p=0,002). Num doente do grupo BO, apesar de resultado negativo para *D. pteronyssinus* verificou-se positividade dos testes cutâneos para pólenes de gramíneas. Duma forma geral, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre a expressão de atopia entre os grupos de diagnóstico, sendo a manifestação atópica mais frequente no grupo Asma (Quadro XL). No global, 11 (44%) doentes do grupo BO e 14 (93,3%) do grupo Asma expressaram atopia.

Quadro XL – Expressão de atopia por grupo de diagnóstico

	BO n = 25	Asma n = 15	valor p
Eosinófilos (x10⁹/L	130 (10–1570)	410 (140–710)	0,004
IgE total	33,4 (6,9–3034,0)	388,0 (8,9– 1338,0)	0,007
IgE específica para <i>D. pteronyssinus</i> (classe)	0 (0–6)	4 (0–6)	<0,001
Testes cutâneos (total de mm, todos os testes)	0,00 (0–22)	15,0 (0–48)	0,001

Teste de *Mann-Whitney*. Valores estão expressos em mediana (min-máx)

Para o total de crianças observou-se uma correlação estatisticamente significativa entre a positividade dos testes cutâneos, contagem de eosinófilos, IgE total e IgE específica para *D. pteronyssinus*. Esta associação mostrou-se mais forte entre IgE específica para *D. pteronyssinus* e IgE total (coeficiente de correlação de *Spearman*=0,886; $p<0,001$). IgE específica para *D. pteronyssinus* mostrou-se também fortemente associada com a contagem de eosinófilos séricos e positividade nos testes cutâneos (coeficiente de correlação de *Spearman*=0,733 e 0,721, respectivamente; $p<0,001$). A associação entre contagem de eosinófilos séricos e a positividade nos testes cutâneos foi mais fraca na análise estatística (coeficiente de correlação de *Spearman*=0,420; $p=0,007$).

Verificou-se associação estatística fraca entre os valores funcionais respiratórios e atopia, no global dos doentes, entre contagem de eosinófilos e *z-score* FVC (coeficiente de correlação de *Pearson*=0,336; $p=0,034$), *z-score* FEV₁ (coeficiente de correlação de *Pearson*=0,337; $p=0,033$) e entre IgE específica para *D. pteronyssinus* e *z-score* FVC (coeficiente de correlação de *Pearson*=0,646; $p<0,001$); *z-score* FEV₁ (coeficiente de correlação de *Pearson*=0,585; $p<0,001$); *z-score* FEV₁ pós-broncodilatação (coeficiente de correlação de *Pearson*=0,602; $p<0,001$); *z-score* FEF₂₅₋₇₅ (coeficiente de correlação de *Pearson*=0,485; $p=0,002$) e RV%TLC (coeficiente de correlação de *Pearson*=-0,585; $p<0,001$), (Quadro XLI). Na separação por grupos de doentes

a associação perdeu significado estatístico mantendo-se apenas significância na associação entre *D.Pteronyssinus* e valor de FVC, exclusivamente no grupo Asma.

Quadro XLI – Correlação entre parâmetros funcionais respiratórios e valores nos testes de Atopia

		TSC (mm)	Eosinófilos (N)	Ig E total (ku/l)	<i>D.pteronyssinus</i> (ku/l)
FVC z-score	r Pearson	0,293	0,336	0,272	0,646
	valor p	0,067	0,034	0,093	0,000
	N	40	40	39	38
FVC%t	r Pearson	0,306	0,321	0,279	0,651
	valor p	0,055	0,044	0,086	0,000
	N	40	40	39	38
FEV₁ z-score	r Pearson	0,244	0,337	0,218	0,585
	valor p	0,130	0,033	0,182	0,000
	N	40	40	39	38
FEV₁%t	r Pearson	0,250	0,318	0,221	0,588
	valor p	0,120	0,045	0,176	0,000
	N	40	40	39	38
FEV₁/FVC score	z-r Pearson	0,014	0,174	0,023	0,235
	valor p	0,934	0,284	0,890	0,156
	N	40	40	39	38
FEV₁/FVC%t	r Pearson	-0,008	0,172	0,040	0,240
	valor p	0,963	0,290	0,811	0,147
	N	40	40	39	38
ΔFEV₁ (%)	r Pearson	0,263	-0,179	0,113	-0,071
	valor p	0,101	0,269	0,493	0,672
	N	40	40	39	38
ΔFEV₁ (ml)	r Pearson	0,478	0,054	0,193	0,401
	valor p	0,002	0,742	0,240	0,013
	N	40	40	39	38

TSC=testes de sensibilidade cutânea

A pesquisa de eosinófilos no exsudado nasal foi positiva em 2 doentes, um do grupo BO e outro do grupo Asma, foi negativa em 30 doentes e não foi valorizável em 8, por ausência de células ou por má qualidade da amostra.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios de contagem de leucócitos, PCR, fibrinogénio, VS e AAT entre os grupos de diagnóstico, embora estes valores tenham demonstrado estar correlacionados entre si. No global dos doentes, verificou-se a existência de uma correlação com significado estatístico entre os factores "inflamação". Esta correlação mostrou-se mais forte entre fibrinogénio e a VS (coeficiente de correlação de *Spearman* =0,712; $p < 0,001$) e menos forte entre AAT e os leucócitos (coeficiente de correlação de *Spearman* =0,378; $p = 0,018$).

Não se verificaram associações com significado estatístico entre atopia e resultados de prova de broncodilatação, ΔFEV_1 (%), mas verificou-se associação entre TSC e IgE específica para *D.pteronyssinus* e variação FEV1 em valor absoluto (Quadro XLI). No grupo Asma não se observaram diferenças estatisticamente significativas relativamente aos valores de variação de FEV_1 antes e após BD nas crianças com presença ou ausência de atopia. No entanto, no grupo BO verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre as crianças com e sem atopia face aos valores médios de percentagem de variação de FEV_1 após broncodilatação ($p = 0,037$), apresentando o grupo de crianças com atopia um valor médio (DP) de $\Delta FEV_1\%$ 9,63 (5,51) inferior ao do grupo de crianças sem atopia 17,93 (11,40).

A fenotipagem de AAT efectuada no contexto do estudo investigacional, em todos os doentes, revelou a distribuição referida no Quadro XLII.

Quadro XLII – Fenotipagem AAT: distribuição por grupo de diagnóstico e fenótipo

	BO	Asma
	n = 25	n = 15
M1 n (%)	7 (28)	8 (53,33)
M1M2	9 (36)	2 (13,33)
M1M3	4 (16)	1 (6,67)
M1S	2 (8)	3 (20)
M2S	2 (8)	1 (6,67)
S	1 (4)	0

A doente que apresenta o fenótipo S tem valores séricos de AAT normais, embora tenha sido uma das doentes com destruição pulmonar unilateral submetida a pneumectomia.

Em 16/25 (64%) doentes do grupo BO havia registo clínico de realização prévia ao estudo, de prova de suor, tendo sido todas dentro de valores normais. No grupo Asma, apenas 4/15 (26,7%) dos doentes tinham realizado prova de suor, também normais.

f) Determinação do poder discriminante das variáveis nos grupos BO e Asma. Grupo diagnóstico de sobreposição

Dado que os resultados obtidos sugeriam comportamentos mais característicos em cada grupo de diagnóstico, mas com grande sobreposição entre os dois diagnósticos, corroborando a impressão clínica e da literatura, no que diz respeito a coincidências de achados entre diagnósticos que cursam com obstrução brônquica, decidiu-se pela análise do poder discriminante das variáveis função respiratória, TC-AR, atopia e inflamação, face à identificação do grupo de diagnóstico (BO ou Asma).

Na análise das curvas ROC dos valores de função respiratória FVC%, FEV₁%, FEV₁/FVC%, RV%TLC e variação FEV₁% pós broncodilatador, em valor absoluto e percentual (Figuras 34 a 36), verificou-se que estes valores, à excepção do valor percentual da variação de FEV₁% (Quadro XLIII) apresentaram um bom poder preditivo de BO e Asma, com valores que atingiram significância estatística ($p < 0,050$). Os valores de *cut-off* apresentados no Quadro XLIII apresentam pontos de corte em que a variável relativa à função respiratória, que apresentou um bom poder discriminante, apresenta maior sensibilidade com maior especificidade (superior a 75%). Desta forma, conclui-se que estas variáveis da função respiratória (FVC%, FEV₁%, FEV₁/FVC%, RV%TLC e variação FEV₁% pós-BD em valor absoluto) apresentam um bom poder discriminante no diagnóstico de BO e Asma.

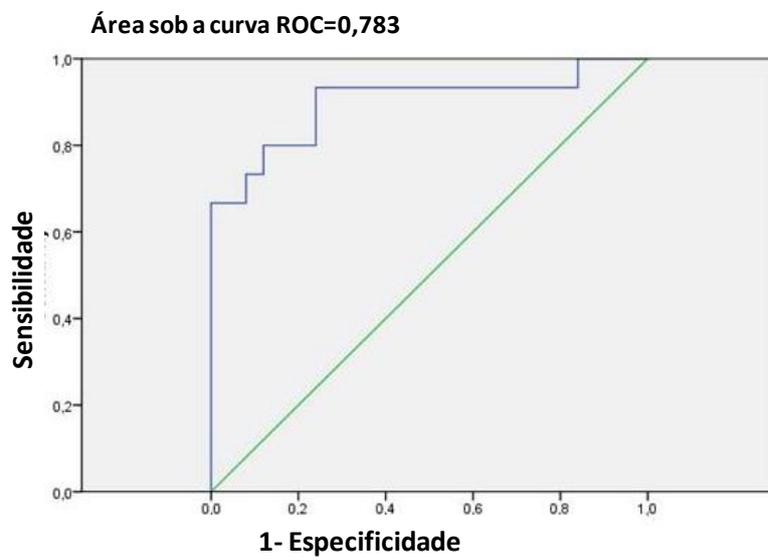


Figura 34 – Área sob a curva ROC para o parâmetro funcional respiratório FVC%t

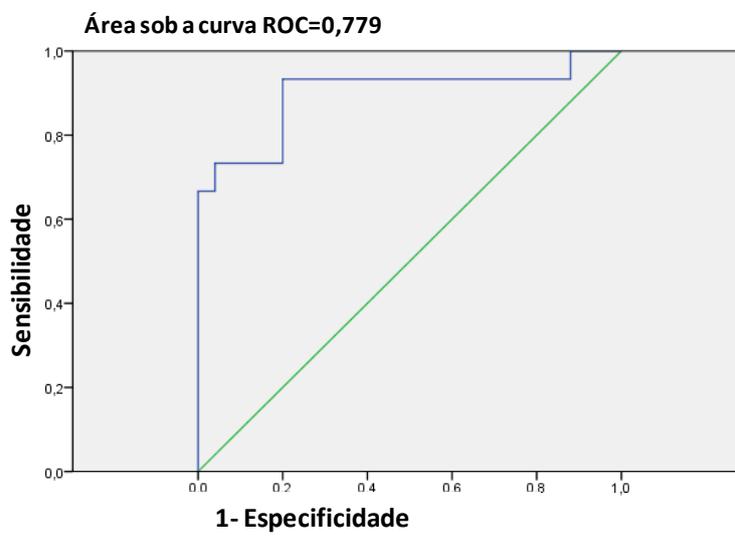


Figura 35 – Área sob a curva ROC para o parâmetro funcional respiratório FEV₁%t

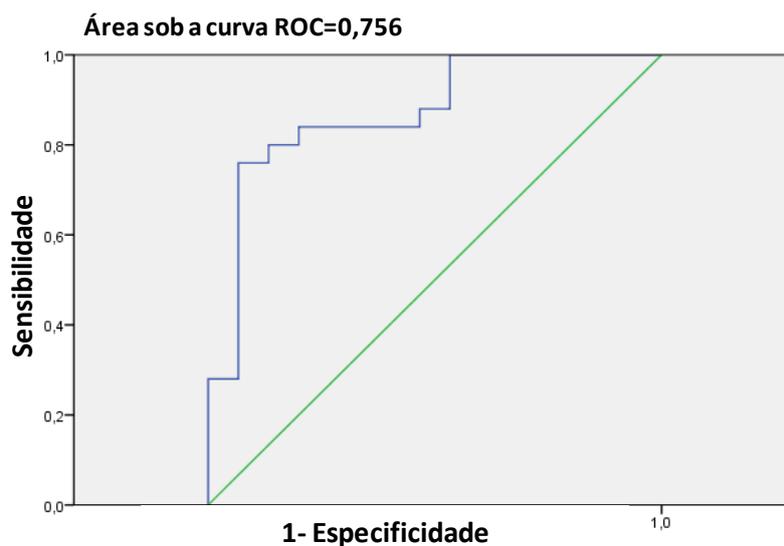


Figura 36 – Área sob a curva ROC para o parâmetro funcional respiratório RV%TLC

Quadro XLIII – Área sob a curva ROC e pontos de corte (*cutt-off*) das variáveis de função respiratória (FR)

	Área sob a curva ROC	valor p	<i>Cutt-off</i>	Sensibilidade	Especificidade
FVC%t	0,899	<0,001	77,79	0,93	1-0,24=0,76
FEV₁%t	0,899	<0,001	55,00	0,93	1-0,20=0,80
FEV₁/FVC%t	0,747	0,010	79,82	0,67	1-0,20=0,80
RV%TLC	0,872	<0,001	36,88	0,84	1-0,20=0,80
ΔFEV₁ (ml)	0,800	0,002	235,00	0,67	1-0,24=0,76
ΔFEV₁ (%)	0,545	0,635	-	-	-

Através do coeficiente *Kappa de Cohen* verificou-se que existe uma concordância suficientemente boa (coeficiente *kappa* > 0,60) entre os 2 *clusters* encontrados para as variáveis funcionais respiratórias FVC%t e FEV₁%t e o grupo de diagnóstico (p<0,001), (Quadro XLIV).

Quadro XLIV – Área sob a curva ROC e avaliação de concordância entre 2 *clusters* através do coeficiente *Kappa* de *Cohen* para variáveis de função respiratória (FR)

	Área sob a curva ROC	Cut-off	Coeficiente <i>Kappa</i> de <i>Cohen</i>	valor p
FVC%t	0,899	77,79	0,605	<0,001
FEV₁%t	0,899	55,00	0,641	<0,001
FEV₁/FVC%t	0,747	79,82	0,392	0,011
RV%TLC	0,872	36,88	0,395	0,004
ΔFEV₁%t pós-BD (ml)	0,800	235,00	0,333	0,012
ΔFEV₁%t pós-BD (%)	0,545	-----	0,000	>0,999

FVC%t e FEV₁%t são as variáveis da função respiratória que melhor discriminam os dois grupos de diagnóstico (BO e Asma). FEV₁%t pós broncodilatador, em valor absoluto e percentual, apresentou um fraco poder discriminante para os 2 grupos de diagnóstico.

Prosseguiu-se a análise na tentativa de avaliar quais as variáveis funcionais respiratórias que poderiam ser interessantes na identificação de um 3º grupo de doentes. Quanto maior a incerteza de classificação em BO ou Asma, maior a probabilidade de existência deste grupo.

Dum modelo com 3 *clusters* para as variáveis de função respiratória em análise, consideraram-se como interessantes para a discriminação de um 3º grupo, as variáveis com taxa de adequabilidade > 80% em ambas as classificações (classificação BO e Asma e classificação do 3º grupo).

Deste modo, as variáveis da função respiratória que melhor podem representar um 3º grupo de diagnóstico são FVC%t e variação de FEV₁ pós broncodilatação em valor absoluto (Quadro XLV).

Quadro XLV – Taxa (Tx) de adequabilidade para os valores de função respiratória (FR). Análise de 3 *clusters*

	Tx de adequabilidade de classificação para BO e Asma	Tx de adequabilidade do 3º grupo
FVC%t	94	87
FEV₁%t	96	66,6
FEV₁/FVC%t	74,1	61,6
RV%TLC	79,2	37,6
ΔFEV₁%t (ml)	89,5	85,8
ΔFEV₁%t (%)	60,7	66,6

Valores estão expressos em percentagem

A análise dos achados da TC-AR demonstrou, através da análise das curvas ROC, que hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória e bronquiectasias apresentaram um bom poder preditivo para BO e para Asma, com áreas sob a curva ROC acima dos 0,713. Estas áreas sob a curva ROC também se mostraram estatisticamente significativas ($p < 0,050$), (Figuras 37 a 39; Quadro XLVI).

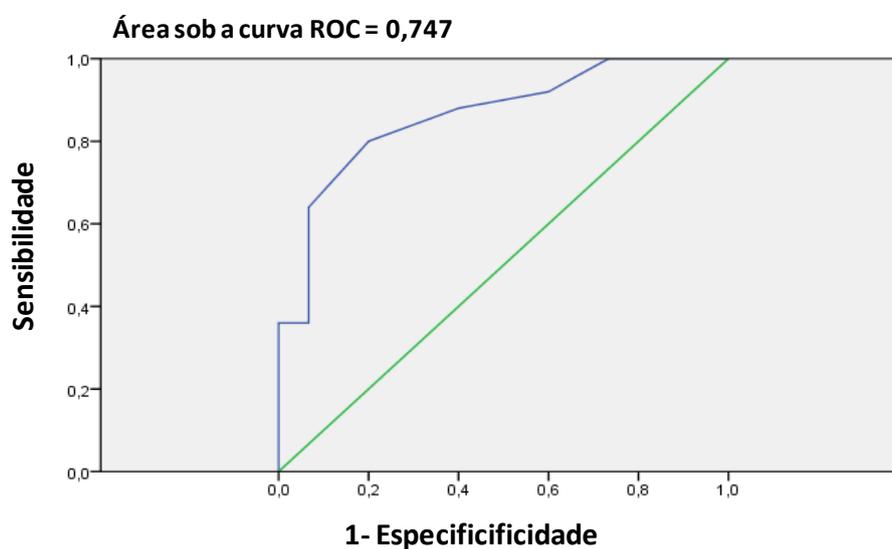


Figura 37 - Área sob a curva ROC para hipoatenuação inspiratória na TC-AR

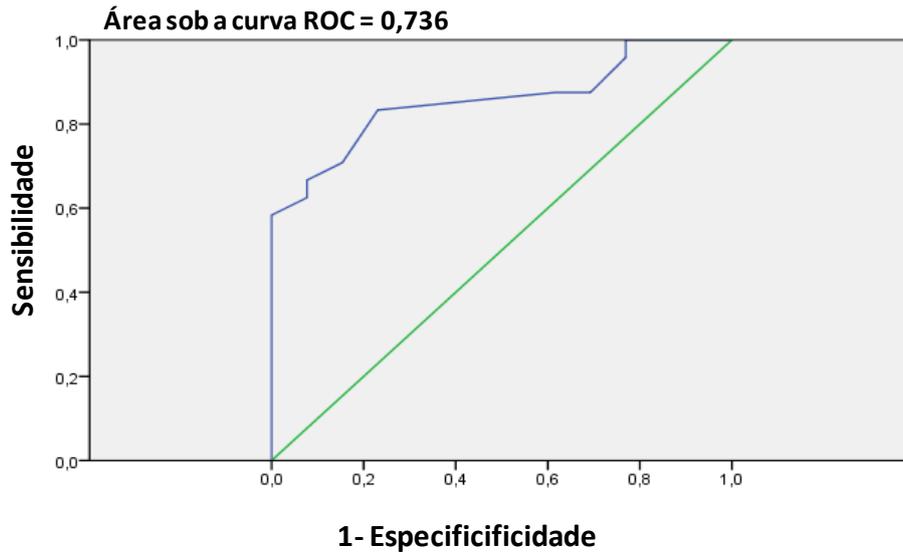


Figura 38 - Área sob a curva ROC para retenção gasosa expiratória na TC-AR

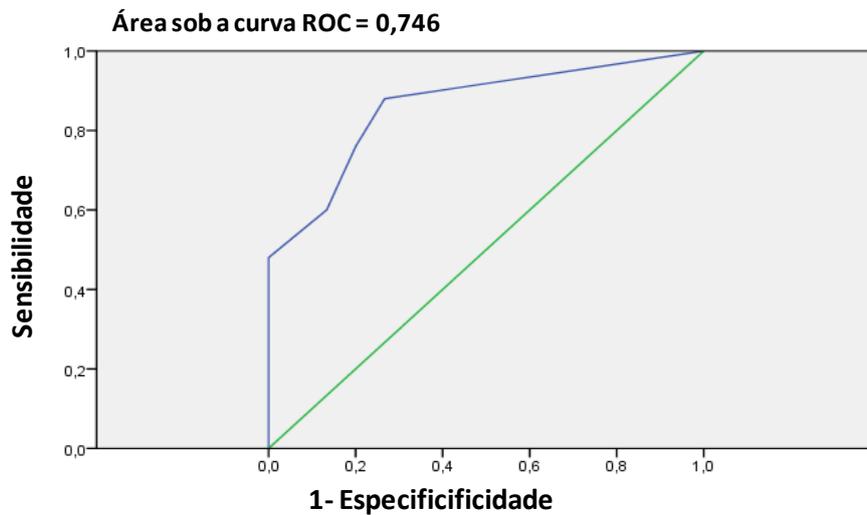


Figura 39 - Área sob a curva ROC para bronquiectasias na TC-AR

Os valores de *cut-off* apresentados na tabela apresentam pontos de corte em que a variável relativa à TC-AR apresentou um bom poder discriminante, ou seja, maior sensibilidade com maior especificidade (superior a 75%, excepto para o padrão atenuação em mosaico que se considerou a especificidade > 71%).

Desta forma se conclui que estes achados da TC-AR (hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória, padrão atenuação em mosaico e bronquiectasias) apresentam um bom poder discriminante no diagnóstico entre BO e Asma.

Quadro XLVI – Área sob a curva ROC para valores dos achados de TC-AR

	Área sob a curva Roc	valor p	cut- off	Sensibilidade	Especificidade
Hipoatenuação inspiratória	0,863	<0,001	6,5	0,80	1-0,20=0,80
Retenção gasosa expiratória	0,856	<0,001	6,5	0,833	1-0,23=0,77
Padrão em mosaico de atenuação	0,713	0,029	4,5	0,68	1-0,29=0,71
Espessamento da parede brônquica	0,636	0,164	-	-	-
Bronquiectasias	0,861	<0,001	1,5	0,76	1-0,20=0,80

Através do coeficiente *Kappa de Cohen* verificou-se que existe uma concordância suficientemente boa (coeficiente *kappa* > 0,480) entre os 2 *clusters* encontrados para os achados hipoatenuação inspiratória e retenção gasosa expiratória e o grupo de diagnóstico. Esta concordância mostrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,050$), (Quadro XLVII).

Assim, hipoatenuação inspiratória e retenção gasosa expiratória são as variáveis que melhor discriminam os dois grupos de diagnóstico (BO e Asma).

Relativamente aos achados de TC-AR, a única variável que se mostrou interessante para discriminar um 3º grupo foi a variável "padrão de atenuação

Resultados

em mosaico” que apresentou taxas de adequabilidade > 80%. Assim, esta é a variável da TC que melhor pode representar um 3º grupo (Quadro XLVII).

Quadro XLVII – Taxa (Tx) de adequabilidade para os achados de TC-AR. Análise de 3 *clusters*

	Tx de adequabilidade de classificação para BO e Asma	Tx de adequabilidade do 3º grupo
Hipoatenuação inspiratória	75,9	36,4
Retenção gasosa expiratória	81,2	76,2
Padrão de atenuação em mosaico	80,8	92,4
Espessamento da parede brônquica	66,7	40,0
Bronquiectasias	58,1	0,0

Valores estão expressos em percentagem

Relativamente às variáveis clínicas e laboratoriais para identificação de atopia, verificou-se que os testes de sensibilidade cutânea, contagem de eosinófilos, IgE total e IgE específica para *D. pteronyssinus* apresentaram um bom poder preditivo do diagnóstico dos grupos BO e Asma, apresentando áreas sob a curva ROC acima dos 0,757 (Quadro XLVIII). Estas áreas sob a curva ROC também se mostraram estatisticamente significativas ($p < 0,050$).

Quadro XLVIII – Área sob a curva ROC para variáveis de atopia

	Área sob a curva ROC	valor p	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade
Testes de sensibilidade cutânea	0,809	0,001	11,00	0,73	1-0,24=0,76
Eosinófilos (n)	0,772	0,004	0,3650	0,667	1-0,24=0,76
IgE total	0,757	0,007	219,00	0,533	1-0,20=0,80
IgE específica para <i>D. pteronyssinus</i>	0,881	<0,001	3,5	0,733	1-0,087=0,91

Os valores de *cut-off* representados no Quadro XLVIII traduzem pontos de corte em que as variáveis relativa à "Atopia", que apresentam um bom poder discriminante, têm maior sensibilidade com maior especificidade (superior a 75%).

Desta forma, conclui-se que estas variáveis da "Atopia" (testes de sensibilidade cutânea, contagem de eosinófilos, IgE total e IgE específica para *D. pteronyssinus*) apresentam um bom poder discriminante no diagnóstico entre BO e Asma.

Através do coeficiente *kappa de Cohen* verificou-se que existe uma concordância suficientemente boa ($kappa=0,467$) entre os 2 *clusters* encontrados para as variáveis, testes de sensibilidade cutânea e IgE específica para *D. pteronyssinus*, e o grupo de diagnóstico. Esta concordância mostrou-se estatisticamente significativa ($p=0,003$).

Assim, testes de sensibilidade cutânea e o valor de IgE específica para *D. pteronyssinus* são as variáveis da "Atopia" que melhor discriminam os dois grupos de diagnóstico (BO e Asma), (Quadro XLIX).

Quadro XLIX – Área sob a curva ROC e avaliação de concordância entre 2 *clusters* através do coeficiente *Kappa de Cohen* para atopia

	Área curva ROC	<i>Cut-off</i>	Coefficiente <i>Kappa</i>	valor p
Testes de sensibilidade cutânea	0,809	11,00	0,467	0,003
Contagem de eosinófilos	0,772	0,3650	NA	NA
IgE total	0,757	219,00	NA	NA
IgE específica <i>D. pteronyssinus</i>	0,881	3,5	0,363	<0,001

As variáveis interessantes para discriminar um 3º grupo foram os testes de sensibilidade cutânea para aeroalergénios e valor de IgE específica para *D. pteronyssinus*, que apresentaram taxas de adequabilidade > 80% (Quadro L).

Resultados

Assim, estas duas variáveis da Atopia são as que melhor podem representar um 3º grupo.

Quadro L – Taxa (Tx) de adequabilidade para atopia. Análise de 3 *clusters*

	Tx de adequabilidade de classificação para BO e Asma	Tx de adequabilidade do 3º grupo
Testes de sensibilidade cutânea	84	80
Contagem de eosinófilos	77,3	77,8
IgE total	68,6	0,0
IgE específica <i>D. pteronyssinus</i>	88,5	83,4

Valores estão expressos em percentagem

Na análise efectuada para as variáveis da inflamação, a contagem de leucócitos, foi a única variável que apresentou uma área sob a curva ROC razoável. No entanto, não se mostrou estatisticamente significativa, não demonstrando poder preditivo de BO ou Asma (Quadro LI).

Desta forma conclui-se que as variáveis da Inflamação não apresentam um bom poder discriminante no diagnóstico do BO e Asma. Através do coeficiente *Kappa de Cohen* verificou-se que existe uma concordância fraca (coeficiente *kappa* <0,133) entre os 2 *clusters* encontrados para as variáveis de Inflamação e o grupo de diagnóstico. Esta concordância não se mostrou estatisticamente significativa, não discriminando bem os dois grupos de diagnóstico (BO e Asma). As variáveis da Inflamação não apresentaram taxas de adequabilidade > 80%, pelo que não são as que melhor podem representar um 3º grupo.

Quadro LI – Área sob a curva ROC para variáveis de inflamação

	Área sob a curva ROC	Valor p	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade
Contagem de leucócitos	0,653	0,108	-	-	-
VS	0,603	0,285	-	-	-
Fibrinogénio	0,462	0,710	-	-	-
Proteína-C-Reactiva	0,580	0,402	-	-	-
Alfa-1-antitripsina	0,476	0,806	-	-	-

Com as cinco variáveis que revelaram melhor classificação de 3 grupos (FVC%t, Δ FEV₁ em valor absoluto, padrão de atenuação em mosaico, testes de sensibilidade cutânea e IgE específica para *D. pteronyssinus*) procedeu-se a uma análise de *clusters* final com estas variáveis em simultâneo. Esta análise permitiu identificar 23 crianças, eventualmente pertencentes a um 3º grupo, com uma taxa de adequabilidade do 3º grupo de 80% e com a identificação de outras 14 crianças classificadas como pertencentes ao grupo BO ou Asma, com uma taxa de adequabilidade de classificação para BO e Asma de 85,7% (Quadro LII).

Quadro LII - *Cluster* final com as 5 variáveis seleccionadas que revelaram a melhor classificação por grupo de diagnóstico

	BO	Asma	Total
Cluster 0 (mais próximo de Asma)	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5 (100,0%)
Cluster 1 (mais próximo de BO)	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (100,0%)
Cluster 3 (indiferente a Asma e a BO – 3º grupo)	14 (60,9%)	9 (39,1%)	23 (100,0%)
Total	23 (62,2%)	14 (37,8%)	37 (100,0%)

Ao considerar-se as médias e as medianas das 5 variáveis deste 3º grupo face aos doentes com BO e Asma, correctamente classificados na análise de *clusters* final, observa-se que a tendência central (médias e medianas) dos valores do 3º

grupo é, sempre e sem excepção, intermédia entre os valores do grupo BO e os valores do grupo Asma (Quadro LIII).

As conclusões derivadas desta análise eram antecipáveis, dada a enorme sobreposição de valores das variáveis estudadas, em cada um dos exames complementares seleccionados. Nesta análise, os grupos BO e Asma representam, naturalmente, valores mais extremos destas variáveis em comparação com um 3º grupo de doentes com características de sobreposição.

Os resultados descritivos destas 5 variáveis permitem observar que o diagnóstico BO se associa a valores significativamente mais baixos de FVC%t, de ΔFEV_1 ml, de testes de sensibilidade cutânea, de IgE específica para *D. pteronyssinus* e a scores mais elevados de padrão de atenuação em mosaico. Ao contrário, o diagnóstico Asma associa-se a valores mais elevados de FVC%t, ΔFEV_1 ml, testes de sensibilidade cutânea, IgE específica para *D. pteronyssinus* e a valores mais baixos de score de padrão de atenuação em mosaico. O 3º grupo de diagnóstico encontra-se numa zona intermédia, ou seja, entre os valores de tendência central mais extremos dos grupos BO e Asma.

Quadro LIII - *Cluster* final com os valores das 5 variáveis seleccionadas que revelaram a melhor classificação por grupo de diagnóstico

		FVC (%t)	ΔFEV_1 (ml)	TSC (mm)	IgE <i>D Pt</i> Ku/l	mosaico (score)
Cluster 0	N	4	4	4	4	4
	Mediana (min; max)	95,6 (46,9; 105,0)	530,0 (460,0; 730,0)	26,0 (7; 48)	5,0 (3; 6)	3,0 (0; 6)
Cluster 1	N	8	8	8	8	8
	Mediana (min; max)	60,6 (32,8; 82,6)	45,0 (-20,0; 110,0)	0,0 (0; 22)	0,0 (0; 6)	5,5 (3; 6)
Cluster 3	N	23	23	23	23	23
	Mediana (min; max)	82,0 (35,3; 140,0)	220,0 (140,0; 330,0)	10,0 (0; 30)	3,0 (0; 6)	5,0 (0; 6)
Total	N	35	35	35	35	35
	Mediana (min; max)	76,8 (32,8; 140,0)	210,0 (- 20,0; 730,0)	8,0 (0; 48)	3,0 (0; 6)	5,0 (0; 6)

Globalmente, e tendo em consideração apenas factores derivados dos exames complementares de diagnóstico, sem inclusão de variáveis clínicas, verifica-se uma grande ambiguidade na certeza diagnóstica entre os grupos de doentes estudados.

Discussão

Neste estudo demonstrou-se que os doentes com Bronquiolite Obliterante (BO) maioritariamente de causa infecciosa, atingem os valores máximos de função respiratória nas duas primeiras décadas de vida e, ainda em idade pediátrica, iniciam o declínio funcional respiratório, traduzido por perdas anuais para FEV₁ de -0,59 em % do valor teórico ou de -0,09 em *z-score*, valores que são superiores para FEV₁/FVC%t e *z-score*, respectivamente de -1,66 e -0,17. Foi possível pôr em evidência variáveis demográficas, clínicas, imagiológicas e biofisiopatológicas características de BO, nomeadamente a presença de doença aguda inicial com internamento hospitalar prolongado, a persistência de ferveores na auscultação pulmonar, a extensão da hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória, padrão de atenuação em mosaico e bronquiectasias em exames de TC-AR, a persistência de padrão fisiopatológico consistindo em obstrução brônquica e bronquiolar moderadas a graves com retenção gasosa e, por último, a escassez de expressão atópica.

Grande parte do conhecimento sobre BO deriva de estudos efectuados em adultos, sobretudo na sequência de transplante de medula ou pulmonar (Kurland G & Michelson P, 2005; Moonnumakal SP & Fan, 2008). Grande parte do conhecimento sobre bronquiolite obliterante pós-infecciosa na criança resulta de estudos efectuados na fase pós-aguda de doença (Colom & Teper AM, 2009).

Os estudos efectuados na evolução do BO adoptam técnicas e metodologias semelhantes às utilizadas em outras patologias ou em adultos. Não existem, por isso, definições claras acerca da abordagem da doença pulmonar obstrutiva crónica na segunda década de vida. A iniciativa para controlo da DPOC (Gold, 2009) incide em adultos com idade superior a 19 anos, e a iniciativa para o acompanhamento e controlo da asma (GINA, 2008), embora abrangendo todos os grupos etários, distingue desde 2008, o grupo pré-escolar, e inclui todas as outras idades até à velhice, em "crianças mais velhas e adultos". A experiência pediátrica mais organizada, de acompanhamento de doença pulmonar crónica ao longo das duas primeiras décadas de vida, e na transição para a idade adulta, é a da Fibrose Quística (Accurso et al., 2005; Kerem E et al., 2005; Ratjen, 2009; Flume PA et al., 2004).

Só recentemente foram disponibilizadas as normas e orientações para realização de estudos funcionais respiratórios em idade pré-escolar (Beydon et al., 2007) e valores de referência para parâmetros funcionais respiratórios, que integram a idade e a estatura de forma biologicamente plausível, e que permitem uma continuidade de avaliação entre as idades pediátrica e adulta, contemplando a fase de crescimento ímpar que é a puberdade (Stanojevic et al., 2008).

Utilizámos técnicas previamente validadas para as idades pediátricas, embora tivéssemos tido de construir, ou adaptar, algumas formas de avaliação, classificação ou análise: questionário (Ferris BG, 1978), tabelas de referência de valores funcionais respiratórios (Stanojevic et al., 2008), prova da marcha (Geiger R et al., 2007), análise de medições repetidas ao longo do tempo (Edwards, 2000; Singer JD & Willett JB, 2003), técnica de realização e grelha de classificação de TC-AR (Berstad et al., 2006; Jensen et al., 2002) de forma a ajustar as aplicações metodológicas e interpretativas às patologias estudadas, ao intervalo etário escolhido e à duração do período analisado.

Algumas das variáveis estudadas evidenciaram capacidade discriminatória relativamente à asma de difícil controlo. Contudo, verificou-se uma enorme sobreposição entre estas duas doenças pulmonares obstrutivas crónicas, sugerindo e suportando a sugestão de um contínuo de expressão fenotípica que persiste inalterado ao longo das primeiras décadas de vida, sublinhando a importância das influências precoces no determinismo do crescimento pulmonar.

O diagnóstico diferencial entre doenças pulmonares obstrutivas foi reconhecido, no adulto, como um difícil exercício, desde há várias décadas (Soriano et al., 2003). A sua importância reside nas diferenças da patogénese, prognóstico e terapêuticas entre asma, bronquite crónica, enfisema e DPOC.

O grupo Asma foi seleccionado para comparação, pela sobreposição clínica, pela melhor caracterização de evolução para a idade adulta e pelas semelhanças metodológicas na investigação (Sears et al., 2003).

A asma é reconhecida como uma doença com obstrução brônquica reversível e evolução episódica, com início na idade pediátrica, associada a atopia e boa resposta aos corticóides, enquanto a DPOC se caracteriza pelo aparecimento em idades mais avançadas, associada ao tabagismo, com declínio progressivo da

função respiratória que conduz à morte (Gibson & Simpson, 2009; Bleecker, 2004). Mais recentemente estes critérios modificaram-se, pela sugestão de que a asma pode apresentar aumento da velocidade de declínio da função respiratória e a DPOC demonstra, nalguns casos, responder à terapêutica (Gibson & Simpson, 2009), levando à teoria da existência de uma síndrome de sobreposição.

Os avanços no conhecimento da genética da doença pulmonar obstrutiva sugerem a ponte entre asma e DPOC através da susceptibilidade à lesão proteolítica associada a determinados genes como, por exemplo, MMP12, ADAM33, Serpin E2 ou HHIP (Weiss, 2010). O HHIP é interessante porque é crítico para o desenvolvimento *in utero* de vários órgãos, incluindo o pulmão (Weiss, 2010).

Se por um momento recuarmos à expressão fenotípica, sabemos que as curvas de crescimento da função respiratória se mantêm nos mesmos canais desde muito cedo, excepto pela acção modificadora de agentes externos (vírus, EFT). Possivelmente existirão polimorfismos genéticos de susceptibilidade para uma, ou outra doença pulmonar obstrutiva, e existirão outros de susceptibilidade para todas as que constituem o diagrama de *Venn* destas patologias (Soriano et al., 2003; Weiss, 2010).

Apesar da descrição da sobreposição clínica entre diagnósticos que cursam com obstrução brônquica se limitar essencialmente à idade adulta, têm igualmente sido reconhecidos diferentes fenótipos de sibilância em idades pediátricas (Taussig et al., 2003). Por outro lado, alguns dos doentes que seguíamos com o diagnóstico de BO tinham sido acompanhados por Asma, ou tinham alternado entre estas consultas de sub-especialidade ao longo dos anos, exactamente pela expressão de características de sobreposição. Portanto o grupo de doentes com Asma de difícil controlo constituía desde o início, o grupo de comparação por excelência para a investigação que nos propuséramos.

1. Distribuição geográfica e demografia

Bronquiolite obliterante

Este estudo incluiu, no global, 31 doentes com BO. Trata-se do maior número de doentes com BO não associada a transplantação pulmonar, publicado na Europa. Dois estudos recentes, Europeus, provenientes do Norte de Itália e da região Norte de Portugal descrevem 11 (Cazzato S et al., 2008) e 10 (Lobo AL et al., 2007) crianças com BO. Nestes estudos, tal como na presente investigação, o diagnóstico foi, desde o início, baseado na evidência clínica e imagiológica, excluindo-se, quando necessário, outros diagnósticos que pudessem determinar padrão obstrutivo persistente das vias aéreas.

Recentemente foram publicadas algumas séries de doentes, provenientes sobretudo dos países da América Latina (Argentina, Brasil, Chile e Uruguai) que reúnem uma larga experiência em BO pós-infecciosa. Dada a importância desta patologia, estes países organizaram um grupo de estudos, o *São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group* (Mauad T & Dolhnikoff M, 2002), mas a maioria das publicações sobre BO provêm das mais diversas partes do Mundo: Nova Zelândia (Lang WR et al., 1969), Austrália (Sly PD et al., 1984), Canadá (Wenman et al., 1982; Chan EY & Dell SD, 2005); EUA (Hardy K.A. et al., 1988), Turquia (Yalcin E et al., 2003), Coreia do Sul (Kim CK et al., 2001) e Taiwan (Chuang YY et al., 2003).

Séries com um número superior de doentes com o diagnóstico de BO aparecem na literatura, nas 2 últimas décadas, sobretudo com origem na América do Sul, Malásia, Coreia, EUA e Austrália: 48 (Santos RV et al., 2004); 18 (Castro-Rodriguez JA et al., 2006); 31 (Zhang L et al., 2000); 109 (Colom et al., 2006); 117 (Murtagh P et al., 2009), 14 (Chan PWK et al., 2000j); 31 (Kim CK et al., 2001); 19 (Hardy K.A. et al., 1988); 13 (Sly PD et al., 1984); 19 (Chang et al., 1998). Hodges et al. descrevem, em 1982, no Reino Unido, 13 casos de evolução com gravidade após bronquiolite aguda, mas não os identificam como BO (Hodges et al., 1982).

A distribuição geográfica (Kim CK et al., 2001; Teper A et al., 2002) parece "poupar" a Europa, e tem motivado especulações sobre a responsabilidade das

estirpes de adenovírus infectantes (Colom et al., 2006; Teper AM et al., 1999), ou das características genéticas que predisponham para a susceptibilidade à doença. Um estudo na Argentina (Teper AM et al., 2004) encontrou uma associação com HLA DR8-DQB1*0302. Num artigo de revisão, Teper (Teper A et al., 2002) sugere que factores como o genotipo viral, a carga viral, predisposição genética e influências ambientais, podem estar associadas à gravidade da doença aguda e à evolução com sequelas broncopulmonares. Na América do Sul, a estirpe de AdV tipo 7t em sido reconhecida, numa nova variante, como o agente etiológico na maior parte dos casos fatais.

O perfil genético tem-se tornado rapidamente essencial em investigação e terá, em breve, possivelmente um papel central no diagnóstico clínico (Xu et al., 2005). O interesse da genética e da genómica na DPOC não pára de crescer (Silverman E 2009), existindo já sugestões de associação entre determinados genes biomarcadores e gravidade de DPOC, permitindo antecipar que esta influência venha a ser alargada à patologia que constitui o objecto da presente investigação. Persiste, contudo, alguma imprecisão no determinismo genético, havendo necessidade de mais estudos baseados em populações alargadas de doentes, para determinar perfis de susceptibilidade (Rabe et al., 2007).

A existência de um grupo tão significativo de doentes com BO na região Centro e Sul de Portugal, associada à descrição de um número significativo também na região Norte (Lobo AL et al., 2007), leva-nos a especular sobre a relação histórica entre Portugal e a América do Sul, sobretudo o Brasil, de onde provem parte das descrições de BO pós-infecciosa (Fischer GB et al., 2002; Mauad T & Dolhnikoff M, 2002; Santos RV et al., 2004; Zhang L et al., 2000).

Encontrámos uma frequência superior no sexo masculino (1,5:1), o que corrobora achados descritos nas séries publicadas, que relatam proporções até 5:1 (Chan PWK et al., 2000; Hardy K.A. et al., 1988; Kim CK et al., 2001; Murtagh P et al., 2009; Santos RV et al., 2004; Zhang L et al., 2000) e coincide com a relação entre géneros, publicada no Norte de Portugal (Lobo AL et al., 2007). Curiosamente, o grupo publicado em Itália apresenta um número superior de raparigas (Cazzato S et al., 2008) o que poderá relacionar-se com as características da população estudada e a etiologia desconhecida na maior parte

dos casos desta série de doentes. Chang, na Austrália, publicou uma série em que se verificou igual distribuição entre géneros (Chang et al., 1998).

Esta distribuição entre géneros, com maior atingimento dos rapazes, está de acordo com a proporção encontrada, por alguns autores, nas infecções respiratórias baixas de etiologia viral, nos primeiros anos de vida, que também atingem sobretudo o género masculino, como citado por Meqdam (Meqdam MM & Subaih SH, 2006). Embora no estudo populacional de Tucson não se tenham verificado diferenças na proporção de ocorrência de infecções respiratórias entre géneros, os rapazes mais frequentemente apresentaram sibilância nos primeiros anos de vida (Taussig et al., 2003), fenómeno que pode estar associado a factores geométricos da anatomia das vias aéreas (Stocks & Hislop, 2001).

No grupo dos 25 doentes em quem incidiu o estudo transversal, 72% dos pais tinham profissões pouco qualificadas, embora 62,5% tivessem escolaridade igual ou superior a 12 anos. Em 64% dos casos verificou-se exposição ao fumo de tabaco (EFT).

Embora de difícil contextualização, os factores socioeconómicos têm sido valorizados no risco de contrair infecções respiratórias (Prietsch Set al., 2002), sobretudo por concentração demográfica intra-domiciliária (Fischer GB et al., 2002; Taussig et al., 2003), é-lhes atribuída responsabilidade como factor de risco no desenvolvimento de DPOC não associada ao tabagismo (Salvi & Barnes, 2009), tendo sido associados de forma inequívoca no estudo CARDIA, a valores mais baixos de função respiratória atingidos na idade adulta, e ao risco de maior velocidade de declínio (Jackson et al., 2004).

A percentagem de doentes do grupo BO com EFT foi significativa e superior aos resultados conhecidos em Portugal (Machado A et al., 2009) que referem que 20,9% da população com idade superior a 16 anos é fumadora, sendo esta frequência superior no género masculino (30,9%) relativamente ao feminino (11,8%). No estudo transversal estimou-se relação semelhante entre géneros, mas com menor diferença proporcional. Recentemente, num estudo efectuado em 313 crianças de 4 Escolas do Distrito de Lisboa, foi encontrada uma frequência de EFT intra-domiciliária, de cerca de 40% (Constant C et al., 2010).

A EFT tem sido responsabilizada por inúmeras alterações relacionadas com a morbidade respiratória e níveis máximos de função respiratória atingidos ao longo da vida (Cook & Strachan, 1999; Cooke, 1998; Dezateux et al., 1999; Dezateux et al., 2001; DiFranza et al., 2004; Gilliland et al., 2001; Hoo et al., 1998; Jaakkola & Gissler, 2004; Johansson et al., 2004; Kerstjens HA et al., 1997; Martinez et al., 1992; Oswald et al., 1997; Sherrill DL et al., 1991; Sherrill DL et al., 1992; Strachan & Cook, 1997; Svanes et al., 2004). Pelo contrário, Sly (Sly 84) e Zhang (Zhang 2000) não encontraram relação entre a EFT e a gravidade de evolução para BO. Nas séries de Zhang (Zhang 2000) e Colom (Colom 2006), não se verificou influência de factores relacionados com a EFT, socioeconómicos e educacionais, género, raça, duração do aleitamento materno, idade gestacional ou peso ao nascer, no determinismo de evolução para BO.

Apesar de ter encontrado uma percentagem igualmente elevada de fumadores no domicílio, na evolução de infecção respiratória a adenovírus, Castro-Rodriguez refere que essa percentagem foi semelhante no grupo exposto que evoluiu para BO e no grupo exposto com evolução para a cura, especulando que, em idade pediátrica, o factor EFT terá maior importância na expressão ou susceptibilidade inicial à doença relativamente à evolução subsequente (Castro-Rodriguez JA et al., 2006).

Outros factores, como a duração do aleitamento materno exclusivo, o peso ao nascer e a idade gestacional, a idade materna, escolaridade e tipo de profissão, história familiar de atopia, o convívio com animais domésticos, a presença de irmãos mais velhos, e eczema nos primeiros anos de vida têm sido valorizados no risco de morbidade respiratória, mormente sibilância ou asma, mas também pneumonia (Davidson R et al., 2010; Karmaus et al., 2008; Lodge et al., 2008; Lowe et al., 2006; Lowe et al., 2008; Scholtens et al., 2009; Taussig et al., 2003; Tiewsoh et al., 2009).

Estes factores não foram detalhados na maior parte das séries publicadas de doentes com BO. No presente estudo transversal verificou-se história de atopia parental em 15 doentes (62,5%) do grupo BO. Este valor foi muito superior ao achado por Castro-Rodriguez (Castro-Rodriguez JA et al., 2006). Existem pelo menos dois estudos que descrevem a associação entre a presença de infecções

respiratórias altas em filhos de pais atópicos e menor frequência de sensibilização alérgica mais tarde na vida (Midodzi et al., 2010; Nja et al., 2003; Midodzi et al., 2010). No presente estudo verificou-se uma reduzida presença de OMA nos primeiros 2 anos de vida, no grupo BO, facto não descrito em outras séries.

Para além do número invulgar de doentes com BO inserido na Europa, de uma alta frequência de EFT e da discrepância entre a história de atopia familiar e a ausência de infecções respiratórias altas, este estudo não permitiu a identificação de outros factores demográficos de risco.

Comparação com o grupo Asma

No grupo de doentes com Asma, em ambas as séries estudadas, foi encontrada uma frequência superior no sexo masculino (2,5 – 2,75:1), o que é igualmente concordante com os achados descritos nas séries publicadas (Bossley et al., 2009).

Apesar da apresentação clínica ser referida como pouco sensível ou específica na distinção entre asma e DPOC (Gibson & Simpson, 2009), e de não existirem estudos comparativos entre BO e asma em idade pediátrica, encontrámos, do ponto de vista demográfico, que os pais dos doentes do grupo Asma exerciam profissões menos diferenciadas, não se verificando diferenças relativamente a exposição ao fumo do tabaco, idade gestacional ou peso ao nascer, mas um maior número de crianças do grupo Asma efectuou aleitamento materno durante um período superior de tempo (Quadro XXII), sem atingir a significância estatística. Não é possível atribuir uma explicação a este facto, mas alguns autores sugerem que pode haver uma potenciação do aleitamento materno perante o risco, ou as manifestações de doença atópica (Lodge et al., 2008).

No grupo dos 15 doentes do grupo Asma, em quem incidiu o estudo transversal, 100% dos pais tinham profissões pouco qualificadas, o que foi significativamente diferente do grupo BO, embora 53,4% tivessem escolaridade igual ou superior a 12 anos. A sugestão que factores económicos e culturais são determinantes na

evolução dos doentes com asma problemática já tinha sido sugerida (McKenzie & Bush, 2002), contribuindo para a confusão diagnóstica desta entidade clínica.

Em 73,3% dos casos havia relato de exposição ao fumo de tabaco. Encontrámos uma média de 17,4 semanas de aleitamento materno exclusivo, apurado em 13 doentes. Nem para estes factores, nem relativamente à idade gestacional, ou peso ao nascer, se verificaram diferenças com significado estatístico entre os dois grupos de doentes.

História familiar de atopia foi verificada em 14 dos 15 doentes do grupo Asma (93,3%). Este valor foi significativamente superior ao encontrado no grupo de doentes BO (Quadro XXIII), mas sobreponível à generalidade das séries de doentes com asma difícil (Bossley et al., 2009). Esta diferença suporta a associação referida no Mundo Ocidental entre o diagnóstico de Asma de tratamento difícil e a presença de factores de risco atópico.

2. Características clínicas e nutricionais

Bronquiolite obliterante

No grupo de 30 doentes estudados retrospectivamente, a idade mediana de início da doença foi de 13 meses (Quadro XXII). Dos doentes sem patologia infecciosa prévia, o que teve síndrome de *Stevens-Johnson* como intercorrência de infecção a *M. pneumoniae* tinha uma idade superior, no início da doença (81 meses), e a doente com história de imersão tinha 18 meses. Na literatura, as idades médias e intervalos referidos são sobreponíveis; 9,6 meses (Santos RV et al., 2004); 12,5 meses (Castro-Rodriguez JA et al., 2006); 5,2 meses (Zhang L et al., 2000); 0,9 e 2,8 anos para bronquiolite e pneumonia (Cazzato S et al., 2008); 0,3 a 3,5 anos (Chan PWK et al., 2000); 1 a 18 meses (Lobo AL et al., 2007); 46,4 meses (intervalo, 7 a 183 meses) (Kim CK et al., 2001). Estes autores (Kim et al.), numa publicação conjunta de casos entre os EUA e a Coreia, apresentam um número superior de casos com etiologia por infecção a *Mycoplasma pneumoniae* e 2 com o diagnóstico de síndrome de *Stevens-Johnson*. Embora os autores não se detenham nesta reflexão, as idades que

apresentam podem estar relacionadas com as diferentes patogenias da BO que descrevem.

Sly et al. estudaram evolutivamente 2 grupos de 20 doentes previamente internados, um grupo com diagnóstico de pneumonia a adenovírus e outro com o de infecção respiratória superior também a adenovírus. Sugerem que a idade, no início da doença, se relaciona inversamente com os valores de função respiratória (Sly PD et al., 1984). Esta associação não foi demonstrada por nós (Quadro XVII).

No episódio agudo, praticamente todos os doentes da série retrospectiva foram internados (93%), destes, 80% tiveram internamento com duração superior a 15 dias e 30% foram submetidos a ventilação mecânica (Quadro VII).

A ventilação mecânica no episódio agudo tinha sido já sugerida por Colom, em 2006 (Colom et al., 2006), num estudo caso-controlo, como um factor de risco independente na evolução de BO, e em 2009, é, para os mesmos autores, uma das componentes da tabela de decisão da probabilidade de evoluir para BO, com um *odds ratio* de 8,6 (Colom AJ & Teper AM, 2009), não ficando claro se a VM contribui para a evolução, ou apenas reflecte a gravidade do episódio agudo (Smith & Fan, 2006; Murtagh P et al., 2009). Estes dados estão de acordo com o referido na maior parte das séries publicadas (Hodges et al., 1982; Chuang YY et al., 2003; Zhang L et al., 2000; Castro-Rodriguez JA et al., 2006; Cazzato S et al., 2008) que referem e valorizam os internamentos prolongados, entre 15 e 30 dias, de acordo com os autores (Castro-Rodriguez JA et al., 2006; Murtagh P et al., 2009) e a necessidade de admissão em cuidados intensivos ou de ventilação mecânica, como factores de risco consideráveis na evolução para BO.

A história clínica característica, com infecção respiratória inferior com hipoxémia persistente (> 60 dias) é um dos factores com maior peso preditivo na evolução precoce para BO, de acordo com Colom e Teper (Colom AJ & Teper AM, 2009). Não foi possível apurar estes dados com precisão na série agora estudada, dado o carácter eminentemente retrospectivo da análise clínica.

Embora a fase aguda de doença esteja bem descrita em inúmeras publicações que versam BO (Colom AJ & Teper AM, 2009; Colom et al., 2006; Murtagh P et al., 2009), a evolução a longo prazo é, na maior parte das vezes, escassa,

abrange apenas pequenas séries (Cazzato S et al., 2008; Sly PD et al., 1984) e os *outcomes* referidos, na maior parte dos casos com resultados de estudos funcionais respiratórios, são díspares.

Existem duas razões para esta assimetria de avaliação. Alguns autores (Cazzato S et al., 2008; Chuang YY et al., 2003; Hardy K.A. et al., 1988; Murtagh P et al., 2009) centraram-se essencialmente nos critérios de diagnóstico de BO e nos factores de risco para evolução com sequelas após a fase aguda de infecção respiratória baixa, a maior parte das vezes por adenovírus. Noutros casos, como é também a nossa experiência, os doentes são referenciados tarde, na evolução do processo clínico. Estes intervalos longos de tempo, entre a doença aguda e o diagnóstico, dificultam o conhecimento do diagnóstico etiológico e impedem intervenções precoces (Cazzato S et al., 2008), mas são frequentes, porque sendo uma doença rara, continua a ser necessário um índice de suspeição elevado para efectuar o diagnóstico (Hardy K.A. et al., 1988).

Castro-Rodriguez et al. descrevem a experiência da evolução média aos 5 anos dos doentes internados no decurso de um surto de infecção a adenovírus em Santiago do Chile, em 1998 (Castro-Rodriguez JA et al., 2006). Das 45 crianças diagnosticadas com idades médias de 12 meses, 7 morreram, 18 evoluíram para BO e 20 sem BO. As 18 crianças com BO apresentaram maior número de exacerbações com sibilância, de reinternamentos, tosse produtiva, hipocratismo digital e oxigenoterapia domiciliária, com diferenças estatisticamente significativas, relativamente às crianças que evoluíram sem sequelas. A hipertrofia ventricular, hipertensão pulmonar e malnutrição foi descrita apenas no grupo BO.

Santos et al., descrevem a evolução num período médio de 3,3 anos de 48 doentes, no estado do Paraná, no Brasil, dos quais 70% apresentavam, no início do acompanhamento, tosse, sibilos, fervores, taquipneia, aumento do diâmetro antero-posterior do tórax e, 12 deles, hipocratismo digital, além de 5 doentes com cianose e dependência de oxigénio. Os outros 30% não apresentavam sibilos e/ou taquipneia. Estes autores referem uma elevada taxa de reinternamentos e consultas de urgência, que foram diminuindo de intensidade ao longo do primeiro ano de doença (Santos RV et al., 2004). Hardy refere experiência semelhante e embora, na evolução, reporte um número mais

reduzido de 12 doentes, compara com 7 doentes falecidos, a maior parte deles com doenças de base importantes (Hardy KA, 1994)

O tempo médio que decorreu entre a doença aguda e a avaliação detalhada dos 25 doentes no estudo transversal deste plano investigacional, é o mais longo referido na literatura (cerca de 16 anos). Na maior parte dos doentes verificou-se persistência de tosse, sibilância, dispneia e alterações na auscultação pulmonar (Quadro XXIV). Embora, na evolução, houvesse referência a melhoria, um número significativo de doentes apresentou ainda exacerbações infecciosas ou broncospásticas no último ano, favorecendo a hipótese da persistência de actividade da doença.

A deformação torácica com aumento do diâmetro antero-posterior, sulco de Harrison, ou "cintura diafragmática" que se verificou em 10 doentes no estudo transversal, que corresponde à depressão da caixa torácica na inserção do diafragma nas costelas, consequência de esforço respiratório grave nos primeiros tempos de vida, também muito frequentemente observada na evolução em casos graves de DBP (experiência pessoal), e o hipocratismo digital em 7 doentes, atestam a gravidade da doença no seu início e evolução precoce, neste grupo. Estes resultados, observados com menor frequência na actualidade, referem-se a um tempo em que a facilidade de avaliação não invasiva de oxigenação, a sua valorização e a possibilidade de transferir doentes pediátricos para o domicílio em OLD era improvável, ao contrário do que acontece na actualidade (Balfour-Lynn et al., 2009; Ferreira R & Bandeira T, 2003).

Chang (Chang et al., 1998) refere uma maior gravidade dos sintomas nos doentes que apresentam atingimento bilateral. Nestes doentes foi mais frequente o compromisso do crescimento, hipocratismo digital e a ocorrência de pneumonias recorrentes, sintomas respiratórios persistentes e terapêutica com doses mais altas de corticóides.

Na nossa experiência, uma vez que a totalidade dos doentes apresentaram compromisso pulmonar bilateral, esta comparação não pôde ser efectuada, mas dado tratar-se de um grupo particularmente seleccionado de doentes com gravidade, poderá esta gravidade ser também explicada pelo envolvimento

bilateral, podendo especular-se se doentes com envolvimento sobretudo unilaterais ou segmentares poderão ser subdiagnosticados.

A quase totalidade dos doentes (88%) persiste com alterações na auscultação pulmonar, sobretudo ferveores (60%) e sibilos (44%); 52% apresentam também áreas com diminuição do murmúrio vesicular audível. A presença de ferveores na auscultação pulmonar distingue, de forma estatisticamente significativa, os doentes com BO dos doentes com Asma no presente estudo. Efectivamente, como referido em estudos anatomo-patológicos (Mauad T & Dolhnikoff M, 2002), ainda que o envolvimento na BO se estenda a vias aéreas com maior dimensão, os bronquíolos são o local que caracteriza e identifica a lesão na BO constrictiva. Ferveores crepitantes na auscultação pulmonar verificaram-se em 100% dos doentes com BO da série de Cazzato et al. (Cazzato S et al., 2008) e foram reconhecidos, na bronquiolite aguda, como um marcador de envolvimento bronquiolar (Everard ML, 2009) traduzindo que a obstrução máxima ocorre ao nível das vias aéreas distais, nas unidades terminais, que abrem de forma súbita durante a inspiração, produzindo este ruído adventício descontínuo.

De uma forma geral, está descrita a melhoria da sintomatologia nos doentes com BO ainda nos primeiros anos de vida, como verificado por nós (Kim CK et al., 2001; Zhang L et al., 2000). Zhang et al. acompanharam durante um tempo médio de 3,5 anos, 31 doentes com o diagnóstico de BO e descrevem que os doentes mais graves morrem nos 2 primeiros anos após a doença aguda, mas nos restantes, verifica-se uma melhoria clínica considerável, com redução da sintomatologia e dos reinternamentos. Sublinham que os ferveores audíveis na auscultação pulmonar são uma característica surpreendente nestes doentes, tal como demonstrado por nós.

Chang et al. descrevem a persistência de ferveores com um tempo médio de evolução de 6,8 anos e sugerem que este seja um achado persistente nos doentes com diagnóstico de BO (Chang et al., 1998). Tosse, sibilância e ferveores agravam durante as exacerbações, nos doentes com BO. Os autores constataram que, na evolução, 9 doentes que acompanharam durante mais de 5 anos, apresentavam intolerância ao esforço (Zhang L et al., 2000).

Comparação com o grupo Asma

A idade referida como a de início de sintomatologia foi significativamente mais elevada nos doentes do grupo Asma [mediana; intervalo de 36; (0-144) meses]; $p=0,031$ do que no grupo BO e, apesar de 8 (53,5%) dos doentes terem história de internamentos múltiplos houve menos doentes com internamentos do que no grupo BO ($p < 0,001$). A gravidade do quadro clínico dos doentes do grupo Asma traduz-se numa percentagem elevada de doentes submetidos a ventilação [3 (20%)] e à existência de internamentos múltiplos por agudização respiratória [5 (33,3%)], numa proporção que, sendo inferior à dos doentes do grupo BO [VM, 8 (32%); reinternamento 15 (60%)], não apresentou diferenças com significado estatístico (VM, $p=0,408$; reinternamento, $p=0,108$) (Quadros VII e XXII).

Encontrámos uma maior frequência de OMA nos doentes do grupo asma relativamente aos doentes com BO (Quadro XXIV). Apesar de não ser uma questão muito explorada na literatura, a associação entre OMA e asma tem sido referida como consequência de múltiplos factores (O'Reilly RC et al., 2008; Marra et al., 2009; Bentdal et al., 2007) difíceis de valorizar neste estudo, pelo seu carácter eminentemente retrospectivo.

Outros sinais de cronicidade foram menos frequentes neste grupo de doentes. Tosse, sibilância e dispneia ocorreram em ambas as situações clínicas, como referido também na asma e DPOC do adulto (Gibson & Simpson, 2009), mas a existência de ferveres na auscultação pulmonar encontraram-se em 60% dos doentes do grupo BO e apenas numa doente do grupo asma, doente que teve uma identificação de adenovírus num dos episódios de internamento, sendo, como já foi sublinhado, possivelmente um dos factores a valorizar como discriminatório entre as duas situações.

Antropometria e nutrição

Sendo a nutrição um factor sublinhado em diversas publicações sobre BO (CHAN PWK et al., 2000h; Lobo AL et al., 2007; Mocelin et al., 2004; Teper AM et al., 1999), a sua expressão é mais importante nas fases aguda e subaguda da

doença. Resulta daí uma relativa escassez da literatura sobre este tema na evolução da BO (Bosa VL et al., 2008).

No estudo transversal, todos os doentes do grupo BO, à excepção de um, tinham atingido *z-scores* de estatura entre -2 e +2. Apenas 48% dos doentes apresentavam IMC normal após correcção para o sexo e idade, 24% dos doentes foram classificados como subnutridos, 12% tinham excesso de peso e 16% foram classificados como obesos (Quadro XXVI). Esta classificação diferia relativamente à avaliação nutricional da primeira observação do estudo longitudinal (Quadro IX), pela maior proporção de excesso de peso e obesidade, sem que se verificassem diferenças na proporção de doentes classificados como desnutridos.

Estes dados estão em conformidade com os publicados por Vera Lucia Bosa et al. (Bosa VL et al., 2008), num estudo inovador efectuado em 57 doentes com BO, avaliados numa idade média (DP) de 8,7 (4,2) anos, a maior parte dos quais (64,9%) com idades inferiores a 10 anos. Estes autores, que efectuaram uma avaliação nutricional extensa e cuidada, sublinham de forma ímpar, que mesmo alguns dos doentes avaliados como eutróficos, apresentavam baixas reservas musculares ou em massa gorda, estando portanto em risco de malnutrição. Adicionalmente, encontraram uma associação entre os resultados da prova da marcha e a malnutrição, ou risco de subnutrição, e redução da massa muscular. Não efectuámos uma avaliação nutricional tão exaustiva quanto estes autores, mas não encontramos esta associação entre os parâmetros antropométricos e a prova da marcha. Os doentes com obesidade percorreram distâncias inferiores.

Também não encontramos qualquer relação entre o IMC e os valores funcionais respiratórios FEV₁; FVC; FEV₁/FVC; RV/TLC, apoiando as conclusões de Bosa et al., que não encontraram associação entre os parâmetros de avaliação nutricional e FEV₁.

O estado nutricional é um factor preponderante no prognóstico dos doentes com DPOC (Gold, 2009) e há forte evidência de que a redução do IMC aumenta o risco de mortalidade. As recomendações GOLD determinam uma abordagem holística das perturbações nutricionais destes doentes, com envolvimento multidisciplinar e integrando a actividade física, referindo que, quer a

desnutrição, quer o excesso de peso e a obesidade, constituem factores de risco de pior prognóstico.

Num estudo efectuado precocemente na evolução de BO em 129 doentes, em Buenos Aires, Mariana del Pino et al. descrevem a hipercápnia crónica como o factor de risco mais importante para atraso do crescimento, que, de uma forma geral, teve um comportamento aceitável nos doentes descritos, quer por manutenção, quer por recuperação do crescimento adequado (del Pino et al., 2006).

Estes cuidados precoces com a nutrição dos doentes com BO tinham sido reconhecidos há anos, no acompanhamento dos doentes com displasia broncopulmonar com alta das Unidades Neonatais (Bandeira T et al., 1990a), sendo uma área de grande investimento no progresso dos cuidados neonatais ao pretermo (Vlaardingerbroek et al., 2009)

Como anteriormente foi referido, o volume pulmonar relaciona-se com o peso e comprimento da criança (Stocks & Hislop, 2001). O ritmo de crescimento tem implicações fisiológicas e auxilia a compreender porque é que as lesões precoces, neo ou pós-natais, têm um efeito persistente ao longo da vida (Bush, 2005; Stocks & Hislop, 2001).

O IMC foi integrado no índice de BODE (Celli et al., 2004) na avaliação dos doentes com DPOC porque constitui um factor de risco independente para mortalidade (Celli et al., 2004). A dimensão da gravidade dos doentes com BO, incluídos neste estudo, é dada também pela perturbação de peso encontrada. Os cuidados nutricionais ao longo da vida não podem assim ser negligenciados.

No grupo Asma, no estudo transversal, não se verificou nenhum doente com desnutrição (Quadro XXVI), embora estes tivessem sido registados na primeira observação do estudo longitudinal (Quadro IX). Não se registaram diferenças com significado estatístico para a classificação nutricional entre os grupos de diagnóstico.

3. Etiologia

Bronquiolite obliterante

No estudo longitudinal, dos 30 doentes do grupo BO, em 12 (40%), a etiologia foi desconhecida, e quando houve identificação, a maior parte dos casos foram atribuídos a infecção: adenovírus (9; 30%), num caso em associação com influenza e noutra com VSR; sarampo (4; 13,3%) e *Mycoplasma pneumoniae* (3; 10%), em um com síndrome de *Stevens-Johnson* (SSJ), num último caso foi descrita a associação clínica varicela/papeira. Um caso foi consequente a pré-afogamento em água com detergente alcalino (Quadro XV).

Na actualidade, o agente mais frequentemente identificado na etiologia da BO pós-infecciosa é o adenovírus. Três tipos de publicações permitem verificar esta associação e retirar conclusões complementares. As que estudam a etiologia dos casos de bronquiolite e pneumonia e posteriormente estão capacitadas para relatar a etiologia dos casos de bronquiolite obliterante (Chang et al., 1998; Colom et al., 2006; Lobo AL et al., 2007), as que estudaram de forma sistemática todos os casos de infecções a adenovírus em surtos específicos e acompanharam os doentes com verificação prognóstica (Wenman et al., 1982; Chuang YY et al., 2003; Lucas A et al., 1988; Murtagh et al., 1993; Sly PD et al., 1984) e os exames necróticos; (Mauad T & Dolhnikoff M, 2002), através da identificação de material de inclusão.

Embora o adenovírus seja identificado apenas em 5 (Quintas S et al., 2002; Wenman et al., 1982) a 7,5% (Rocholl C et al., 2004) das infecções respiratórias baixas que cursam com internamento, este agente é responsável por grande parte da morbidade e mortalidade por bronquiolite e/ou pneumonia nos primeiros anos de vida, nos últimos 20 anos (Herrera-Rodriguez et al., 2007). A evolução do suporte ventilatório e em cuidados intensivos tem sido responsabilizada pelo aumento da incidência de BO pós-infecciosa, consequência da menor mortalidade verificada (del Pino et al., 2006).

Reina et al. encontraram proporção semelhante de identificação de adenovírus (4,7%) entre todas as análises positivas, numa população de crianças com infecção respiratória, que recorreu ao hospital das Ilhas Baleares entre 1997 e

2003 (Reina J et al., 2004). Estes autores referem uma frequência de internamento de 90%, quando o agente etiológico é o adenovírus.

O adenovírus foi considerado como um factor com peso significativo numa tabela de decisão de diagnóstico de BO, na América do Sul (Colom AJ & Teper AM, 2009). É um vírus ADN, descrito como endémico em diversos locais (Chuang YY et al., 2003) que pode causar infecções ao longo de todo o ano, mas estão descritas eclosões de surtos. Estes surtos foram referenciados no artigo de Lobo, em que 5 casos apareceram no mesmo ano, provenientes da bacia do Cávado (Lobo AL et al., 2007) e mais recentemente na região de Lisboa (de Andrade et al., 2010). Anteriormente Lucas et al. descreveram na Unidade de Pneumologia do HSM, uma série de 18 casos, entre 1985 e 1993. Destes casos, em cerca de 50% verificaram má evolução, possivelmente alguns deles estarão incluídos na presente revisão.

A infecção por adenovírus pode consistir em quadros de febre alta e prolongada, com duração média de 10 dias (Chuang YY et al., 2003; Lucas A et al., 1988) e tosse, com diagnóstico clínico e radiológico de bronquiolite ou pneumonia, por vezes cursando com gravidade mesmo em crianças previamente saudáveis (Pichler, 2000). Manifestações extrapulmonares são frequentes nos casos graves, como envolvimento hepático, do sistema nervoso central, coagulopatia e conjuntivite ou hemorragia subconjuntival (Chuang YY et al., 2003; Murtagh et al., 1993). Podem ocorrer diarreia, exantema maculopapular, facilmente confundível com o do sarampo e, mais raramente, miocardite e nefrite (Lucas A et al., 1988). O compromisso respiratório evolui frequentemente para insuficiência respiratória e, a mortalidade, mais baixa do que anteriormente verificada, continua a ser referida na maior parte das séries (Chuang YY et al., 2003; Hardy KA, 1994; Lobo AL et al., 2007; Lucas A et al., 1988; Murtagh et al., 1993).

As radiografias de tórax podem revelar insuflação ou consolidações e derrame e, laboratorialmente, pode verificar-se leucocitose com neutrofilia, ou leucopénia e aumento da PCR, com culturas bacterianas negativas (Chuang YY et al., 2003; Lucas A et al., 1988), o que pode dificultar o diagnóstico diferencial com pneumonia bacteriana.

Os serotipos 1, 3, 7 e 21 são os mais frequentemente implicados nos casos com evolução fatal ou com sequelas (Chuang YY et al., 2003; Lucas A et al., 1988). Uma das maiores séries reportadas na literatura, proveniente da Argentina (Colom et al., 2006) identificou, em 1984, um novo genotipo de adenovírus (AdV), o AdV7h, como o serotipo mais virulento desde então. Outros serotipos como o 3, 5 e 21 podem causar BO. O serotipo AV7h foi reportado como frequente por Murtagh et al., também na Argentina (Murtagh P et al., 2009), tendo circulado no período entre 1985 e 1995, sendo detectado pela última vez em 2005.

BO é a sequela mais frequentemente associada a infecção por adenovírus. Murtagh et al., ao estudarem a evolução de 415 doentes com menos de 6 anos, com infecção respiratória inferior a adenovírus, diagnosticada por isolamento viral em HEp-2 e culturas de fibroblastos ou identificação viral por imunofluorescência indirecta (IFI) das secreções nasofaríngeas, no período de Março de 1988 a Maio de 1995, em Buenos Aires, Argentina, verificaram que houve recuperação em 203 (49%) doentes e evolução com sequelas em 150 (36%), das quais 117 (78%) para BO e 33 (22%) para bronquiectasias e atelectasia crónica, não associada a BO. Sessenta e dois (15%) doentes faleceram, dos quais 52 (84%) na fase aguda e 10, após um período médio de acompanhamento de 36 meses ($\pm 15,7$), por insuficiência respiratória progressiva (Murtagh P et al., 2009). Na predição de evolução para BO, Colom e Teper referem o adenovírus como um dos factores com peso significativo (Colom AJ & Teper AM, 2009) em crianças abaixo dos 2 anos de idade.

Uma descrição muito completa das alterações macro e microscópicas dos pulmões de crianças falecidas após infecção a adenovírus é dada por Becroft em 1967 (Becroft DM, 1967) em que são sublinhadas as lesões necróticas das células caliciformes. Becroft efectua uma descrição exaustiva da amplitude da infecção a adenovírus e da mortalidade associada, em países como a China e a Rússia, no final da década de 50, início da de 60 do século XX, atribuídas essencialmente aos serotipos 7 e 3 (Becroft DM, 1967). Mauad et al. tiveram a oportunidade de estudar 30 biopsias cirúrgicas, 2 peças de pneumectomia e 2 casos de necrópsia de crianças com o diagnóstico de BO. Nestas análises

histológicas não encontraram corpos de inclusão viral, possivelmente pelo tempo interposto entre a doença aguda e a análise (Mauad T & Dolhnikoff M, 2002).

Outros agentes infecciosos têm sido responsabilizados pela gênese de BO, e as co-infecções são igualmente reportadas, quer com mais do que vírus (VSR/AdV; sarampo/AdV) quer com bactérias, e.g. *Staphylococcus aureus* (Murtagh P et al., 2009). Murtagh et al. numa série extensa, em que 117 doentes evoluíram para BO após infecção a adenovírus, encontraram que a associação VSR/AdV era facilitadora de evolução para BO. Têm sido citados casos de BO após infecção por VSR (Chang et al., 1998; Colom et al., 2006; Lobo AL et al., 2007). Massie, a propósito de um caso clínico com identificação inicial de VSR e só tardiamente de adenovírus, tendo sido este agente negativo em 2 análises prévias (Massie R & Armstrong D, 1999), aproveita para ser crítico relativamente à responsabilidade de VSR na gênese de BO por 3 razões: a frequência da infecção respiratória baixa a VSR e a raridade de BO pós-infecciosa, por não encontrar referências anteriores na literatura e, porque a identificação de agente etiológico numa infecção respiratória inferior, depende de inúmeros factores, determinando frequentemente a imprecisão dos resultados.

Os estudos clínicos falham, muitas vezes, na identificação do agente etiológico (Hodges et al., 1982; Zhang L et al., 2000), tal como aconteceu nesta investigação, em quase metade dos casos, algumas vezes porque os doentes foram referenciados de outros hospitais, como se pode verificar pela distribuição geográfica dos casos estudados, onde não foi efectuada a pesquisa do agente etiológico (Colom et al., 2006). No estudo caso-controlo de Colom, 64% dos 109 doentes com BO, em quem efectuaram pesquisa de vírus por teste de IFI das secreções nasofaríngeas para adenovírus, VSR, influenza, e parainfluenza, em 72% dos casos identificaram adenovírus como agente etiológico de BO. Nos casos que evoluíram sem BO, adenovírus foi identificado em apenas 3%.

Mais raramente, na evolução para BO, têm existido relatos de outras etiologias além de VSR, como parainfluenza, pertussis, vírus herpes-zoster (Chang et al., 1998; Lobo AL et al., 2007), influenza, sarampo (Chang et al., 1998; Hardy K.A. et al., 1988) e até de bactérias como *Staphylococcus aureus*, isolada como complicação de agente viral não identificado (Hardy K.A. et al., 1988). A sugestão de que algumas das infecções por outros agentes possam ser co-

infecções com adenovírus é de difícil comprovação. Murtagh et al. sugerem que a incidência aumentada de infecções múltiplas nestes doentes pode estar relacionada com a gravidade da doença, podendo existir efeito sinérgico entre vírus e bactérias conduzindo a uma expressão mais grave da doença. A alteração da mucosa da árvore respiratória e factores de imunossupressão transitórios podem facilitar a co-infecção bacteriana com maior gravidade clínica (Murtagh P et al., 2009).

A participação de factores individuais na relação com a infecção a adenovírus, na evolução para BO parece emergir dos estudos caso-controlo (Lucas A et al., 1988; Murtagh et al., 1993; Sly PD et al., 1984). Permanecem por esclarecer os factores que determinam a gravidade da doença aguda, embora Sly, tal como nós, tenham encontrado uma elevada prevalência de EFT e atopia (Sly PD et al., 1984). A extensão da lesão inicial, o agente etiológico, a resposta inflamatória e possivelmente factores genéticos são sugeridos na literatura como podendo influenciar o processo de resolução e contribuir para a obliteração das vias aéreas (Mauad T & Dolhnikoff M, 2002).

Na actual investigação, o diagnóstico clínico de sarampo foi efectuado em 4 casos e o serológico de *M. pneumoniae* em 3, assumindo um deles, particular gravidade, com síndrome de *Stevens-Johnson*. Apenas as séries mais antigas relatam a experiência de casos de BO após infecção com sarampo. Sly et al. subdividiram o grupo dos 20 doentes com diagnóstico etiológico inicial de adenovírus tipo 7, de acordo com a apresentação clínica de exantema clinicamente compatível com sarampo. Estes autores verificaram que o subgrupo de 8 crianças com estas características apresentou maior gravidade na evolução, todas com compromisso da função respiratória, contra apenas 5 do restante subgrupo de 12 crianças, com infecção a adenovírus. Sublinham que o diagnóstico de sarampo foi presuntivo, uma vez que o exantema poderia ter sido da responsabilidade do adenovírus (Sly PD et al., 1984).

O *Mycoplasma pneumoniae* é sugerido como podendo causar doença respiratória em todos os grupos etários, havendo referências a casos de BO na idade adulta. Estudos efectuados na Malásia e na Coreia sugerem o *M. pneumoniae* como o segundo agente responsável por BO (Chan PWK et al., 2000; Kim CK et al., 2001). Outros quadros clínicos descritos consistem em HRB ou BOOP, mesmo

em idade pediátrica. A confirmação etiológica e o diagnóstico diferencial entre bronquiolite constrictiva (BO) e BOOP toma aqui particular relevância pelas diferentes respostas à terapêutica corticosteróide e prognóstica (Chan et al., 1999; Wachowski et al., 2003; Waites & Talkington, 2004). A evolução clínica e funcional respiratória das 2 doentes com este diagnóstico etiológico, além do doente com SSJ, é a favor de BO.

A associação de infecção por *M. pneumoniae* com SSJ, como expressão mucocutânea reactiva a este agente ou a fármacos, está claramente expressa na literatura (Tsai & Oman, 2008; Wetter & Camilleri, 2010). A co-existência de infecção a *M. pneumoniae*, SSJ e atingimento pulmonar ocorre sobretudo nos rapazes jovens, como ocorreu no caso por nós acompanhado, e a evolução com sequelas, quer pulmonares, quer oculares, como cegueira, de causa multifactorial mas, sobretudo devido a cicatrizes conjuntivais.

A doente que faleceu tinha 14,5 anos e tinha sido referenciada 2 anos antes. Desconhecia-se a idade e a doença aguda, mas tinha sequelas de febre reumática e hipertensão pulmonar secundária, como descrito por Barker (Barker DJ & Osmond C, 1986).

4. Características morfológicas: imagiologia

A evolução tecnológica aumentou a resolução espacial da TC de alta resolução (TC-AR) de forma a permitir o diagnóstico de doença das pequenas vias aéreas (De Blic et al., 2005) e constitui a modalidade imagiológica de opção na avaliação morfológica da patologia pulmonar parenquimatosa (Rossi & Owens, 2005).

A existência de achados característicos na TC-AR torácica, associada a estudos fisiopatológicos com evidência de obstrução brônquica e apresentação clínica consistente, suportam o diagnóstico de BO pós-infecciosa, ou por outra lesão equivalente (Moonnumakal SP & Fan, 2008). Estes autores sugerem, no seu artigo de revisão, que a abordagem da BO pode efectuar-se através da combinação de história clínica, identificação do agente infectante, estudos de imagem, estudos funcionais respiratórios e, ocasionalmente, biopsia pulmonar.

Inicialmente, o diagnóstico imagiológico de BO assentava na coincidência de lesões encontradas na radiografia de tórax ou, posteriormente, em TCs efectuadas pelos métodos convencionais, e alterações de perfusão evidenciadas nas cintigrafias com radioisótopos. Estes achados têm sido reconhecidos como diagnósticos (Cazzato S et al., 2008; CHAN PWK et al., 2000f; Chang et al., 1998). Os mesmos autores referem que os achados de TC-AR se mantiveram constantes em duas ocasiões diferentes.

Adicionalmente, tem sido sugerido, que TC-AR é uma técnica não invasiva com interesse potencial na quantificação da remodelação brônquica em doentes com asma grave (De Blic et al., 2005; Rossi & Owens, 2005; Saglani et al., 2006).

Bronquiolite obliterante

Neste estudo, aumento do volume pulmonar, hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória e padrão em mosaico verificaram-se na TC-AR, em 100% dos doentes do grupo BO. Espessamento da parede brônquica, bronquiectasias e densificações em banda, ou em traço, foram também frequentes (Quadro XXVII). Estes achados estão de acordo com outros estudos (Cazzato S et al., 2008; Colom AJ & Teper AM, 2009). Cazzato et al. afirmam que a presença destas lesões permite o diagnóstico de BO.

O diagnóstico de BO efectuado com base nos achados na radiografia de tórax, a maior parte das vezes inespecíficos (Chang et al., 1998), com evidência ocasional de pulmão claro unilateral, com dimensões mais reduzidas, conhecido como síndrome de *Swyer-James* ou *MacLeod*, e na coincidência de lesões na cintigrafia pulmonar, está ultrapassado. O padrão em mosaico de atenuação e a retenção gasosa, especialmente se observada em expiração, são achados característicos do diagnóstico de BO (Colom & Teper AM, 2009). A retenção gasosa em expiração é um achado precoce e considerado sensível para o diagnóstico de BO, de tal forma, que alguns autores sugerem, na criança com menor idade que ainda não colabora nas manobras respiratórias, o estudo em decúbito (Colom & Teper AM, 2009).

Não se encontra definido o tempo ideal para executar a TC-AR. Colom et al., na tentativa de definir os critérios preditivos para o diagnóstico de BO, afirmam que

TC-AR efectuadas em expiração definem melhor o padrão de retenção gasosa expiratória, mas consideraram que o padrão em mosaico na TC-AR antes dos 2 anos de idade constituiu um indicador diagnóstico com utilidade e com valor preditivo muito forte, equivalente à apresentação clínica característica (Colom AJ & Teper AM, 2009).

Apesar de pouco característicos, foram descritos com precisão os achados nas radiografias de tórax na evolução para BO, consistindo em áreas de insuflação, colapso persistente e espessamentos brônquicos bilaterais (Chang et al., 1998). Castro-Rodriguez et al. basearam o diagnóstico precoce de BO em vários factores, que incluíram achados radiológicos persistentes, embora não lhes tivessem atribuído qualquer especificidade e apenas efectuaram TC-AR aos 5 anos de evolução média (Castro-Rodriguez JA et al., 2006). Neste estudo as TC-AR foram efectuadas na transição da adolescência para a idade adulta, não foi analisada a comparação com estudos anteriormente realizados nem apreciadas as radiografias de tórax dos doentes. Foi nossa impressão que, TC-AR efectuada precocemente na evolução da doença carece de precisão diagnóstica pela deficiente qualidade das imagens obtidas e pela presença de fenómenos de fase aguda ou de alterações ainda pouco estabilizadas.

Optámos pela adaptação da classificação de TC-AR de Jensen et al. (Jensen et al., 2002) e adicionámos a classificação de Berstad (Berstad et al., 2006) para as bronquiectasias. Os primeiros descrevem o poder discriminativo dos achados de TC-AR entre BO e Asma e os segundos descrevem os achados de BO associada a transplantação pulmonar. Estas pareceram-nos as patologias com maior coincidência de achados com os doentes que nos propusemos estudar.

A valorização dos achados em TC-AR com estudos em expiração favorece a realização destes exames mais tarde na vida. Julgamos assim razoável que TC-AR seja adiada para períodos de estabilidade clínica e idades em que a criança colabore, para melhor caracterizar as lesões compatíveis com o diagnóstico, ou reservada para situações com evolução arrastada, em que BO seja um diagnóstico plausível. Preconiza-se nestes casos os estudos de TC-AR efectuados em inspiração e expiração. Os estudos em expiração demonstram uma melhor sensibilidade para evidenciar retenção gasosa (Jensen et al., 2002), achado de grande relevância nestes doentes.

Este tipo de actuação tem semelhanças com as indicações para realização de TC-AR em doentes com DPOC, sugerida em 2 circunstâncias distintas: na suposição de um diagnóstico diferente ou na ausência de história característica (Make & Martinez, 2008). Na DPOC, embora a radiografia de tórax (RXT) possa ter utilidade no diagnóstico diferencial, fica ao critério do clínico a opção pela realização de TC-AR, que pode dar um contributo mais robusto para o diagnóstico diferencial.

Comparação com o grupo Asma

Este estudo evidenciou que, numa população seleccionada de doentes com Asma problemática, aumento do volume pulmonar, hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória e padrão em mosaico são achados frequentes na TC-AR. Excepto para o aumento de volume pulmonar, estes achados apresentam um grau de significância menor do que o encontrado nos doentes do grupo BO (Quadro XXVIII). Esta observação tem sido raramente posta em evidência na literatura (Colom AJ & Teper AM, 2009; Colom AJ & Teper AM, 2009; Jensen et al., 2002). O espessamento da parede brônquica, bronquiectasias e densificações em banda ou em traço verificaram-se com menor frequência no grupo Asma, de forma estatisticamente significativa (Quadro XXVII).

Esta sobreposição de achados sugere o atingimento bronquiolar em ambas as patologias estudadas (BO e Asma), mas acentua a natureza predominantemente infecciosa da BO, com expressão mais exuberante de atingimento brônquico (Berstad et al., 2006).

As alterações morfológicas na asma, evidentes na TC-AR, foram revistas por alguns autores (De Blic et al., 2005; de Blic & Scheinmann, 2007; Saglani et al., 2006), valorizando sobretudo a quantificação do espessamento da parede brônquica e a correlação deste com o espessamento da membrana basal, em biopsias brônquicas. Na globalidade, estes estudos não demonstraram de forma inequívoca, a associação entre os achados de TC-AR, biopsias brônquicas, inflamação eosinofílica e EFR na asma.

Não utilizámos um método de quantificação do espessamento da parede brônquica. A hipoatenuação inspiratória observou-se nas imagens obtidas em inspiração, mas foi sobretudo aparente em expiração (Fig. 32), tal como descrito anteriormente (de Jong et al., 2005). Nos doentes asmáticos, áreas de hipoatenuação têm sido descritas e resultam de redistribuição vascular secundária a obstrução bronquiolar (Cazzato S et al., 2008).

A retenção gasosa expiratória, padrão em mosaico de atenuação, espessamento da parede brônquica, bronquiectasias e densificações em banda ou em traço foram os achados que distinguiram de forma estatisticamente mais representativa os diagnósticos de BO e Asma. Estas diferenças foram ainda mais acentuadas quando estas lesões foram quantificadas por andares nos campos pulmonares (Quadro XXVIII).

Um estudo prévio, efectuado em adultos, descreveu resultados semelhantes com sobreposição de achados entre BO e asma, mas com maior extensão de lesões na BO (Jensen et al., 2002). Estes autores encontraram o padrão em mosaico de atenuação em 50% dos doentes com BO, mas em apenas 3% dos doentes com asma, afirmando ser este o padrão que distingue estas patologias. No nosso estudo, padrão em mosaico foi observado em 100% dos doentes do grupo BO e em 78,6% no grupo Asma, mas a extensão do envolvimento foi significativamente superior no grupo BO (Quadro XXVIII).

Obtivemos experiência semelhante à de Jensen et al. relativamente ao interesse da quantificação da presença e extensão de 24 achados de TC-AR em 6 zonas pulmonares (Berstad et al., 2006; Jensen et al., 2002). Sendo na generalidade os achados de TC-AR, semelhantes em ambos os grupos de doentes, demonstrámos que a utilização de um *score* de quantificação dos achados imagiológicos de TC-AR adaptado (Berstad et al., 2006; Jensen et al., 2002), dividindo os pulmões em 6 zonas, ou andares, era competente na discriminação da gravidade entre grupos de doentes com BO e Asma.

A análise de *clusters* identificou o padrão em mosaico de atenuação como o critério radiológico que permite discriminar entre BO e Asma. Outros autores tinham sublinhado estes aspectos, quer na caracterização diagnóstica de BO, quer na comparação com Asma (Cazzato S et al., 2008; Colom & Teper AM, 2009; Jensen et al., 2002). Stern et al. sublinham que o padrão em mosaico de

atenuação é inespecífico e pode traduzir compromisso bronquiolar ou vascular. Em ambos, os vasos são mais estreitos nas zonas hipertransparentes. Na doença das pequenas vias aéreas, responsável neste estudo pela distribuição salteada de zonas em mosaico de atenuação, o estreitamento vascular pode ser atribuível à vasoconstrição hipóxica reflexa que acompanha o compromisso bronquiolar. A execução de exames em inspiração e expiração são importantes no diagnóstico de atingimento das pequenas vias aéreas. Neste caso, as zonas hipertransparentes em inspiração mantêm-se na expiração (Fig. 29 a 31) sem grande variação de volume. Estes aspectos não só caracterizam a BO, como permitem distingui-la da Asma, onde podem ser evidentes apenas, ou sobretudo, nas películas em expiração (Fig.32) (Stern et al., 1995).

O compromisso vascular secundário, aparente na TC-AR, pode ser mais complexo do que sugerido (Stern et al., 1995). Mauad et al. encontraram trombose arterial em 23% das biopsias pulmonares que reviram e em alguns casos, aspectos de vasculite do tipo granuloma de corpo estranho (Mauad T & Dolhnikoff M, 2002). Embora estes autores não apresentem uma explicação plausível para este achado, Virchow DV (comunicação na Conferência ACCP 2009) sugere que na BO, a componente vascular se associa à perda aérea e parenquimatosa pulmonares de forma semelhante ao que tinha sido proposto previamente na DBP, na qual se verifica uma paragem de desenvolvimento parenquimatoso e vascular pulmonar no pulmão do pré-termo (Abman S.H., 2001; Jobe, 1999). Estes dados são a favor de uma interrupção da normal arquitectura pulmonar aérea e vascular, muito precocemente na vida, que pode também ser responsável pela hipertensão pulmonar que se verifica nestes doentes (Mauad T & Dolhnikoff M, 2002).

Associação entre achados imagiológicos, EFR e clínica: relação entre estrutura e função e entre estrutura e factores de risco

Os resultados do estudo transversal confirmam que no grupo BO a extensão da hipoaumento inspiratória, da retenção gasosa expiratória, densificações em banda ou em traço e bronquiectasias apresentam forte associação negativa com o grau de obstrução aérea e positiva com o grau de insuflação (Quadro XXX),

suportando a evidência de lesão ao nível das pequenas vias aéreas, que traduz a lesão histológica descrita. Por fim verificou-se uma associação inversa entre a variação de FEV₁%t pós-BD e o volume na TC-AR no grupo BO, o que sugere que a resposta brônquica é altamente dependente do volume pulmonar basal.

Um artigo anterior descreve a associação entre a hipoatenuação inspiratória e o padrão de obstrução brônquica, com associação mais forte entre a hipoatenuação e valores de FEV₁, RV e TLC (Jensen et al., 2002), de forma sobreponível aos achados descritos por nós. Encontrámos ainda forte associação com retenção gasosa expiratória e bronquiectasias, o que não tinha sido descrito anteriormente. Diversos autores descrevem os resultados de estudos de TC-AR e funcionais respiratórios em doentes com BO, mas nenhum estudo anterior estabeleceu as associações aqui descritas. De referir que num deles se descrevem achados muito semelhantes entre a presença de hipoatenuação inspiratória e padrão funcional obstrutivo em doentes com DBP, com idades médias de 10 anos (Aquino et al., 1999).

Nos doentes com Asma, estas associações foram pouco significativas sugerindo que, apesar de neste grupo seleccionado de doentes se terem encontrado lesões nas TC-AR em todos os doentes, a gravidade da lesão é possivelmente menor. Verificou-se uma associação negativa, com significado estatístico, entre padrão em mosaico de atenuação e FEV₁%t. Pelo menos um estudo efectuado em doentes asmáticos em idade pediátrica descreveu, de forma sobreponível à do presente estudo, a associação entre padrão de retenção gasosa avaliado por TC-AR e a correlação inversa com FEV₁/FVC e directa com TLC e ITGV (Jain et al., 2005), sugerindo que TC-AR pode ser útil na avaliação da obstrução bronquiolar em crianças com asma.

Globalmente, os achados da TC-AR não se correlacionaram com os achados clínicos, nem com possíveis marcadores de gravidade da doença ou precocidade da sua instalação, em nenhum dos grupos de doentes estudados. É possível que a pequena dimensão da amostra possa contribuir para a ausência de associação entre estes factores. No entanto, a forte associação entre estrutura e função verificada, em contraste com a fraca associação entre a estrutura e a clínica podem indicar que os estudos fisiopatológicos são mais sensíveis do que os factores clínicos na demonstração da lesão. Adicionalmente, tal como referido

por Aquino na DBP (Aquino et al., 1999), os achados observados e a sua extensão caracterizam BO permitindo o diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares crônicas. A confirmarem-se, estes dados impõem a realização de TC-AR nos doentes com suspeita de BO, em todas as circunstâncias de avaliação do doente e de terapêuticas, ou no estabelecimento prognóstico, na evolução da doença, como anteriormente sugerido.

A quantidade de radiação estabelece limitações à aplicação na prática clínica da TC-AR como exame de vigilância longitudinal de rotina (de Gonzalez & Samet, 2006; Sheehan et al., 2002; Wanger et al., 2005) em doentes pediátricos. Foram desenvolvidos protocolos de TC-AR de baixa dose, em que a dose de radiação pode ser reduzida em 40% – 50%. Estas técnicas, aliás usadas neste estudo, não impedem a quantificação precisa dos achados imagiológicos, quando uma equipa experiente está envolvida. Por último, as novas gerações de tomografia multi-dimensional irão permitir uma melhor definição com menor exposição a radiações e provavelmente possibilitar uma melhor avaliação da remodelação aérea e da eficácia da terapêutica.

5. Características morfológicas: histologia

A biopsia pulmonar constituiu o marco padrão diagnóstico na BO, ao demonstrar o característico envolvimento dos bronquíolos terminais e respiratórios (Moonnumakal SP & Fan, 2008). Estas alterações, descritas como bronquiolite constrictiva, constituíram 97% dos achados efectuados em 37 peças histológicas por Mauad (Mauad T & Dolhnikoff M, 2002). A localização da lesão histológica implica a execução de biopsia pulmonar cirúrgica. Biopsias brônquicas, como efectuadas em 3 dos doentes descritos nesta série não têm interesse diagnóstico. Ainda que lesões nas vias aéreas de maior calibre com hipertrofia e espessamento do epitélio brônquico possam ser observadas, e exista infiltração celular da parede brônquica, com extensão ao espaço peri-bronquiolar, destruição e desorganização dos tecidos muscular e elástico da parede e fibrose, resultando em bronquiectasias ou bronquite obliterante, estas lesões não são características de BO. Este diagnóstico exige envolvimento das pequenas vias

aéreas com as características definidas (Moonnumakal SP & Fan, 2008). A execução de biópsia cirúrgica tem limitações. O material por vezes é escasso ou apresenta-se em más condições, com destruição importante, como ocorreu em 5 casos relatados por nós, em 2 peças de pneumectomia de pulmões não funcionantes e em 3 biópsias cirúrgicas. Dada a distribuição dispersa da BO, as biópsias pulmonares podem não incluir as zonas atingidas, sendo a relação entre o atingimento clínico e o envolvimento histológico não coincidentes (Moonnumakal SP & Fan, 2008; Mauad T & Dolhnikoff M, 2002). A gravidade e instabilidade clínica podem também ser factores determinantes que dificultam a realização de biópsia pulmonar cirúrgica na criança.

Nas séries pequenas, como a que descrevemos, que não resultam de surtos bem definidos, como os citados nas recentes experiências da América do Sul, a BO é muitas vezes reconhecida tardiamente na evolução da doença (Cazzato S et al., 2008). Nestas circunstâncias, a questão fundamental que se coloca é a do diagnóstico diferencial entre patologias obstrutivas crónicas com expressão em idade pediátrica. Tal como acontece entre a DPOC e a asma no adulto (Soriano et al., 2003), a fronteira entre a BO e a asma de difícil controlo é problemática, algumas vezes com sobreposição (Gibson & Simpson, 2009), mas distinguir diferentes fenótipos é fundamental porque o comportamento clínico, a abordagem terapêutica e, sobretudo, o prognóstico podem ser distintos. Mesmo neste contexto, a biópsia pulmonar foi suplantada pela TC-AR.

6. Estudos funcionais respiratórios

Bronquiolite obliterante

Tanto quanto sabemos, esta é a maior série e a análise longitudinal mais prolongada de estudos funcionais respiratórios, ao longo das idades pediátricas, em doentes com BO.

Os dados demonstram, de forma inequívoca, que os 31 doentes com BO apresentam padrão de obstrução brônquica e bronquiolar e retenção aérea, com pouca variação com a inalação de broncodilatadores. A média do FEV₁ no início

do estudo (mediana de idades de 8,9 anos) era de 50,8%t, ou de -4,0 em *z-score* (Quadro XVI) e ao longo dos 6,5 anos, em média, em que estes dados foram analisados, verificou-se um declínio anual de FEV₁ de -0,6 %t ou de -0,1 em *z-score*. As outras medidas de obstrução brônquica e bronquiolar analisadas (FEF₂₅₋₇₅ pré-BD; FEV₁/FVC pós-BD) mostraram reduções graves no estudo inicial (FEF₂₅₋₇₅), (Quadro XVI) ou declive acentuado ao longo dos anos (FEV₁), (Quadro XX).

A TLC foi normal em praticamente todos os doentes, mas o RV e RV/TLC estavam aumentados em 27 dos 30 doentes na observação inicial (Quadro XVI). Embora ao longo do tempo se tivesse verificado uma redução desta razão (declínio anual -0,83), (Quadro XXI), na última avaliação no estudo longitudinal, em 26/27 (96,3%) doentes a RV/TLC persistia elevada. No estudo transversal, em apenas 2 doentes se verificou TLC inferior aos valores normais em %t, mas em 8 doentes este valor estava aumentado, a favor de padrão de insuflação.

No estudo transversal evidenciou-se perturbação ventilatória obstrutiva com características sobreponíveis, compromisso da capacidade vital, TLC conservado, mas razão RV/TLC aumentada e aumento da R_{aw} (Quadro XXXII).

Diversas publicações referem a gravidade de atingimento funcional respiratório com início precoce nos doentes com BO (Quadro LIV) a partir da determinação de resultados de manobras expiratórias forçadas em lactentes (Colom et al., 2006; Jones MH et al., 2002; Teper AM et al., 1999). Na sua maioria constata-se variabilidade com a prova de broncodilatação após a inalação de salbutamol (Castro-Rodriguez JA et al., 2006; Cazzato S et al., 2008; Chang et al., 1998; Colom et al., 2006; Kim CK et al., 2001; Teper AM et al., 1999; Zhang L et al., 2000), mas Teper et al., usou também brometo de ipratrópio no estudo do lactente.

Duma forma geral, existe homogeneidade dos resultados encontrados. Nos lactentes verificou-se padrão de obstrução fixa das vias aéreas, redução da *compliance* e aumento da *resistance* com pouca resposta ao broncodilatador (Colom et al., 2006; Teper AM et al., 1999).

Nas crianças com idades superiores, verifica-se redução do FEV₁, FEV₁/FVC e uma redução desproporcionada do FEF₂₅₋₇₅, curvas de débito-volume com áreas

reduzidas e concavidade acentuadas, consistente com obstrução predominante nas vias aéreas de menor calibre. Os volumes pulmonares evidenciam aumento da capacidade pulmonar total e RV/TLC, consistentes com insuflação e retenção aérea. Pode existir uma resposta marginal ao BD (Quadro LIV). Colom et al. efectuaram estudos com oscilometria de impulso e evidenciaram maior reactividade brônquica (Colom et al., 2006). Sly et al. efectuaram prova de provocação brônquica com histamina e verificaram menor reactividade brônquica nos doentes com BO relativamente ao grupo controlo (Sly PD et al., 1984).

Estas descrições coincidem com os achados de padrão obstrutivo moderado a grave, retenção aérea e insuflação, em associação com compromisso da VC, demonstrados na presente investigação (Quadros XVI, XXXII).

As Figuras 16, 17 e 19 evidenciam a concavidade externa da porção curvilínea da curva de débito-volume (CDV), com redução também importante dos débitos máximos atingidos, incluindo o débito máximo instantâneo (PEFR). Tal como previamente descrito no enfisema (Husain A & Habib SS, 2008; Macklem & Murphy, 1974), na presença de obstrução grave das vias aéreas, verifica-se colapso do ramo expiratório da CDV logo após o PEFR que se encontra também muito reduzido (Figuras 16 e 19). Este fenómeno pode explicar-se por os débitos a baixos volumes dependerem da pressão de recolha elástica, e as resistências das vias aéreas se situarem distalmente ao ponto onde ocorre a compressão dinâmica.

O estudo de Castro-Rodriguez avaliou 18 doentes pela técnica de oscilometria de impulso e a maioria (94,4%) dos doentes apresentou resposta broncodilatadora, apesar da gravidade da BO pós-infecciosa (Castro-Rodriguez JA et al., 2006). Este achado, que não tinha sido anteriormente descrito, na medida em que a obstrução brônquica nestes doentes, tal como na DPOC, é relativamente fixa pode ter duas explicações possíveis. Primeiro, a prevalência alta (82,4%) de história de episódios de sibilância no grupo de doentes descritos, que pode estar associada à HRB, e segundo, à diferente sensibilidade da técnica utilizada (Bridge et al., 2005).

Os EFR integram a definição diagnóstica e são um reconhecido factor prognóstico nas doenças pulmonares obstrutivas crónicas (Gold, 2009; Corey M et al., 1976; Corey et al., 1997; Doherty, 2008; Kozłowska et al., 2008). Na BO,

esta investigação vem reforçar o já afirmado por Colom, que a avaliação funcional respiratória permite melhorar a acuidade diagnóstica, e que as alterações fisiopatológicas descritas são características da doença e devem ser considerados em conjunto com a apresentação clínica e com as imagens de TC-AR, na marcha diagnóstica de BO (Colom et al., 2006).

Quadro LIV – Principais estudos funcionais respiratórios em doentes com BO não associada a transplantação pulmonar

Autor; ano publicação	Nº de doentes; origem da população	Idade no estudo	Metodologia	Resultados
Teper (Buenos Aires, Argentina); 1999 J Pediatr 134:730-3)	13; infecção a Ad; grupo controlo saudável (13)	Média 9,3 (3 - 14) meses	Manobras expiratórias forçadas em lactentes	Obstrução grave em todos. Sem alteração V _{max} FRC após BI ou salbutamol
Jones (Porto Alegre, Brasil); 2002 (Jones MH et al., 2002)	14	3m - 3 anos	Manobras expiratórias forçadas em lactentes	13 : padrão obstrutivo moderado/ grave, 1: padrão misto
Zhang (Porto Alegre, Brasil); 2000	8; persistência de sintomas após Br. Poucos estudos etiológicos efectuados	5 - 7 anos; repetiram 18 meses depois	Espirometria	4 - padrão obstrutivo, 3 - misto e 1 - normal, 3 - resposta BD; sobreponível após 18m
Colom (Buenos Aires, Argentina); 2002 (Colom AJ et al., 2002)	7	Média 7 anos	Espirometria e volumes pulmonares	Obstrução moderada sem resposta ao BD
Hardy (Philadelphia, EUA); 1988	7 de 12 (maioria pós-infecciosa, diversos agentes)	4 a 15 anos (0,8 a 12 após o episódio inicial)	Espirometria e volumes pulmonares	6 - padrão obstrutivo com retenção aérea; 1 - restritivo
Kim (Coreia do Sul e EUA); 2001	14 de 31 (5/16 Coreia e 9/15 EUA); Dx com factores predisponentes e estudos Dx compatíveis	> 7 anos	Espirometria e volumes pulmonares; prova BD	7 - obstrutivos graves com retenção aérea e insuflação; (sublinham valor FEF ₂₅₋₇₅); 3 - resposta BD >10%; 15/31 – hipoxémia
Chang (South Brisbane, Austrália); 1998	9 de 19; etiologia infecciosa (vários agentes); Dx baseado em ECDx compatíveis e exclusão de outros Dx	> 7 anos	Espirometria	7 – obstrutivos; 2 – normais. Ausência de resposta a BD (Δ FEV ₁ >15%)

Autor; ano publicação	Nº de doentes; origem da população	Idade no estudo	Metodologia	Resultados
Colom (Buenos Aires, Argentina), 2006	75 /109; pós-infecciosa (Ad 72%, VSR 10%, PI 4%, Inf 1%); Dx baseado na clínica (IRC); grupo controlo (99): Br: VSR 58%, Ad 3%	Média 7 (1 a 26) meses; (grupo total=109)	Manobras expiratórias forçadas em lactentes	Obstrução fixa grave (z-score médio V ^{max} FRC = -3.1 ± SD =0.8), redução da compliance; aumento da resistance; resposta BD média 7%
Castro-Rodriguez (Chile); 2006	18: surto Ad entre Junho e Agosto 1998: 5 anos de follow-up clínico (média 63.2±4.0 m); grupo controlo (20 doentes, TC-AR N)	Média 5,7±1,2 anos	Oscilometria de impulso	Resistências mais elevadas; BD > grupo controlo; BO: 33.3% IOS normal; grupo controlo: 85% (p<0.01)
Sly; Melbourne, Australia; 1984	20 doentes com pneumonia a Ad (8 exantema sarampo-like); grupo controlo: 20 d. com IRA a Ad	Pn. Ad: Id. média no estudo: 15-8 (4-5) A; id no internamento; 2-6 (1-9) anos; controlo: 12-7 (3-2)A;.; 5-7 (3-4)A	Espirometria e volumes pulm. Provocação brônquica. (PPB) histamina; oximetria; RV/TLC ≥ 35%; FEV ₁ < 80% ; FEF ₂₅₋₇₅ < (25%) P 65%	13/20 (65%) do grupo pneumonia (P): EFR alterados; 2/20 (10%) no grupo controlo (C); PPB: + em 9 (45%) C; 5
Cazzato; Bolonha, Itália; 2008	10/11 (1992 – 2006) Dx baseado em factores predisponentes, estudos Dx compatíveis e exclusão outros Dx	Duração mediana da doença no 1º EFR: 4.9 (IIQ 3,2–7.,) A. Duração mediana de <i>follow-up</i> ; 10,2 (IIQ 3.2–12) A.	Espirometria e volumes pulmonares; prova BD (salbutamol 200 mcg); DLCO	Obstrução moderada a grave, padrão de retenção aérea em todos; em 3: BD>12%; todos ΔFEV ₁ %<80% ↑ de RV% (mediana 203%; IIQ 165–227%) e RV/TLC (mediana 42%; IIQ 39–46%). D _L CO ↓ (DLCO/VA: N)

BA: bronquiolite aguda; BI: brometo ipratrópio; BD: broncodilatador; AdV: adenovírus; VSR – vírus sincicial respiratório; Dx: diagnóstico; ECDx: exames complementares de diagnóstico; IRC:

insuficiência respiratória crônica; PPB: provas de provocação brônquica; TC-AR: tomografia computadorizada de alta resolução; IOS – oscilometria de impulso; IRA: infecção respiratória alta; IIQ: intervalo inter-quartil. Fonte: adaptado de Zhang, L.; Abreu E Silva, F.A. Bronchiolitis obliterans in children. *J Pediatr (Rio J)*, v.76, n.3, 185-92, 2000 e Riedi, CA. Pesquisa de Mutações CFTR em Crianças e Adolescentes com Bronquiolite Obliterante Pós-Infecçiosa. 2006. Tese de Doutorado.

Sly et al. referem que o risco de alteração de EFR numa criança de 4,5 anos com pneumonia a adenovírus tipo 7 é 5,6 vezes superior à de outra criança que tenha apenas tido uma infecção respiratória alta a Adv7. Na co-existência de exantema semelhante ao do sarampo, o risco aumenta 2-4 vezes (Sly PD et al., 1984). Desta forma, os resultados de EFR em associação com a história de infecção respiratória a adenovírus, sobretudo de determinada estirpe e os achados da TC-AR são fundamentais no estabelecimento do diagnóstico de BO.

Alguns dos estudos referidos avaliaram a função respiratória dos doentes com BO desde alguns meses até vários anos depois da lesão inicial (Quadro LIV). Apenas Cazzato et al. determinaram, como nós, os declínios de parâmetros funcionais respiratórios ao longo do tempo. Estes autores analisaram num grupo de 10 crianças, ao longo de uma mediana [intervalo inter-quartil (IIQ)] de *follow-up* de 10,2 (3,2–12) anos, uma média 16 EFR (12–18) por doente, com uma mediana de intervalo entre eles de 0,8 (0,5–1,1) anos, num total de 126 estudos. Encontraram, numa idade mediana de 4,9 (3,2–7,3) anos, valores iniciais, apresentados em %t, baixos para FVC [67 (52–82)]; FEV₁ [57 (43–75)]; FEV₁/FVC [70 (58–84)] e FEF_{25–75} [36 (24–54)]. Estes valores melhoraram ligeiramente, mas mantiveram-se sobreponíveis após prova de broncodilatação com 200 mcg de salbutamol (Cazzato S et al., 2008).

Verificaram que a razão FEV₁/FVC apresentou uma velocidade anual de declínio, quer antes, quer após BD de 1,02% e de 1,10%, respectivamente, enquanto FEV₁%t and FEF_{25–75}%t apresentaram velocidades anuais médias de declínio de 1,01% e 1,04%. Embora os valores de FVC%t estivessem reduzidos antes e depois de BD, não verificaram a existência de declínio significativo neste parâmetro. Estes dados são semelhantes aos determinados no estudo longitudinal que efectuámos. Os valores funcionais respiratórios no início do estudo longitudinal, em idades medianas (mínimo; máximo) de 8,92 (4,4;21,5)

anos, (Quadro VIII), foram ligeiramente mais baixos do que os verificados por Cazzatto et al. para FEV_1 , FEV_1/FVC e FEF_{25-75} ($50,8 \pm 17,1$; $0,8 \pm 0,2$ e $28,5 \pm 21,1$, respectivamente) (Quadro XVI). Ao longo de um período médio (DP) de 6,5 (2,6) anos analisados, encontrámos velocidades de declínio para FEV_1 e FEF_{25-75} inferiores (-0,59 e -0,44), mas superior para FEV_1/FVC (-1,66).

Estas diferenças podem ter origem no facto dos doentes apresentados por Cazzatto et al. serem mais jovens do que os nossos e o tempo de estudo ter sido superior. O maior intervalo etário e a idade mais avançada dos doentes do estudo longitudinal podem justificar o maior declínio determinado, sobretudo no que diz respeito à razão FEV_1/FVC , uma vez que este índice é superior em idades mais precoces e reduz-se de forma mais rápida ao longo do crescimento e idade adulta (Stanojevic et al., 2008). FEV_1/FVC é, por isso, um parâmetro com relevância clínica na doença pulmonar crónica obstrutiva, que deve ser determinado e interpretado com rigor (Barisione et al., 2009; Cerveri et al., 2008).

Verificou-se razão RV/TLC significativamente elevada no início do estudo e, ainda que com redução ao longo do estudo, praticamente todos os doentes com esta determinação [26/27 (96,3%)] no estudo longitudinal e todos os do transversal, apresentavam padrão de retenção aérea (valor médio de 44,9). Da evolução dos resultados funcionais respiratórios do estudo longitudinal (Quadro XX) conclui-se que existe um declínio acentuado dos valores espirométricos nos doentes do grupo BO, obstrução brônquica e sobretudo bronquiolar, com compromisso relativamente superior nos débitos intermédios das vias aéreas sobre a redução de FEV_1 , demonstrado também no estudo transversal (Quadro XXXII). Os doentes com BO apresentam, na sua quase globalidade, um compromisso preferencial das vias aéreas de menor calibre, com retenção aérea mesmo após a inalação de BD e valores altos de *resistance* específica (Quadro XXXII).

Este declínio muito significativo dos valores espirométricos na BO contrasta com a aparente e significativa melhoria clínica, referida também pela maioria dos doentes no nosso estudo, apesar da persistência da sintomatologia e dos sinais respiratórios. Embora os valores funcionais respiratórios possam criar a aparência de estabilidade, se avaliados precocemente na vida e num curto

espaço de tempo (Zhang L et al., 2000) não restam dúvidas de que, a longo prazo, os níveis funcionais respiratórios não se mantêm, como aqui reforçado e sugerido no estudo de Cazzato (Cazzato S et al., 2008), impondo grande prudência na interpretação de melhoria baseada apenas em factores de ordem clínica ou funcional respiratória, em idades precoces e num curto espaço de tempo.

Comparação com o grupo Asma

Comparando com o grupo BO, o grupo Asma apresentou valores espirométricos médios mais elevados (FVC%t $90,1 \pm 15,8$; FEV₁%t $77,3 \pm 17,7$; FEF₂₅₋₇₅%t $44,6 \pm 23,5$) (Quadro XVI). Em oposição ao declínio registado no grupo BO, constatámos que no grupo Asma se verificou aumento de FEV₁%t e de FEF₂₅₋₇₅%t de 0,55 e 1,17, respectivamente, e embora se tivesse observado declínio na razão FEV₁/FVC% de -0,08, ou -0,02 em *z-score*, este foi estatisticamente inferior ao encontrado no grupo BO ($p < 0,001$) (Quadro XX e Figuras 21 e 22). RV/TLC estava normal no início do estudo (30,5), nos 22 doentes do grupo Asma onde esta determinação foi efectuada, e na evolução, verificou-se redução ao longo do tempo, sem diferenças significativas na velocidade de declínio relativamente ao grupo BO (Quadros XVI e XXI e Fig.23).

Na avaliação funcional respiratória efectuada no decurso do estudo transversal, em 25 doentes do grupo BO, foram encontradas diferenças significativas para todos os valores funcionais respiratórios descritos (FVC%t; FEV₁%t; FEV₁/FVC%t; FEF₂₅₋₇₅%t e RV/TLC) relativamente ao grupo Asma (Quadro XXXII), à excepção de TLC. Nove (60%) doentes do grupo Asma apresentavam padrão de retenção aérea.

Não se verificaram diferenças significativas nos valores médios de Δ FEV₁%pós-BD entre os grupos diagnósticos. Contudo, no grupo BO um menor número de doentes apresentou critérios para positividade na prova de broncodilatação após inalação de 400 mcg de salbutamol, sobretudo se considerados os critérios volumétricos de variação de volume (Quadro XXXIII).

Silvestri encontrou uma resposta significativa aos broncodilatores em doentes com enfisema extenso uma vez que a resposta broncorreactiva pode atribuir-se a uma série de factores relacionados com as vias aéreas, como as alterações da sua estrutura e resposta, mas igualmente com alterações parenquimatosas e da recolha elástica, nas ligações com a via aérea ou com as tensões que sobre esta determinam (Silvestri et al., 2008).

Não considerámos nem outras análises da expressão de prova de broncodilatação, nem outros estudos de reactividade brônquica. Silvestri et al. sugerem que a prova de broncodilatação pode discriminar entre DPOC e Asma (Silvestri et al., 2008), o que pode vir a verificar-se também neste grupo de doentes de forma mais consistente numa amostra superior e com avaliação de outras variáveis.

EFR e capacidade funcional. Relevância da selecção de parâmetros e equações de referência. Interação com variáveis bio-fisiológicas

No estudo longitudinal, optámos por analisar o valor de FEV_1 e FEV_1/FVC pós-BD, uma vez que obstrução aérea tem sido definida como a razão FEV_1/FVC inferior a 0,70 (Doherty, 2008), sendo a classificação do grau de obstrução efectuada pelo valor de FEV_1 , embora variável de acordo com as orientações seleccionadas (Gold, 2009; Miller et al., 2005b). Apesar das controvérsias acerca do parâmetro que melhor caracteriza a obstrução nas diversas idades, das deficiências das equações e dos *cutt-offs* de referência seleccionados (Cerveri et al., 2008; Mannino, 2008b; Stanojevic et al., 2008; Vollmer et al., 2009), a espirometria continua a ser a melhor ferramenta utilizada no diagnóstico e monitorização dos doentes com DPOC e demonstrou ser um exame robusto não só na caracterização dos compromissos funcionais respiratórios como na associação com outras variáveis, sobretudo com a extensão dos achados imagiológicos.

Verificou-se, em ambos os grupos de doentes que, considerado um *cutt-off* de 0,70 para valores de FEV_1/FVC , o número de doentes com um diagnóstico presumível de obstrução aérea seria inferior, relativamente à mesma razão, se expressa em *z-scores* (no equivalente ao percentil 5) (Quadro XXXIII).

Diversos investigadores tinham chamado a atenção para que o emprego de um valor fixo de corte de 70% para FEV₁/FVC pode identificar, em algumas idades, apenas cerca de 50% dos doentes com padrão obstrutivo (Cerveri et al., 2008). Também Stanojevic et al., cujas equações de referência adoptámos na análise dos valores de função respiratória, referem que a razão FEV₁/FVC decresce ao longo da idade, dado que FEV₁ apresenta um declínio mais acentuado do que FVC (Cerveri et al., 2008; Stanojevic et al., 2008). Stanojevic et al. sublinham de forma inequívoca, que o declínio da razão FEV₁/FVC com a idade não é fixa em valores de 0,70, como recomendado pela GOLD (2006), mas é profundamente dependente da idade, reflectindo provavelmente as diferentes velocidades de crescimento entre o pulmão e as vias aéreas (crescimento dissináptico) durante este período, sendo referido por Doherty que, nos extremos etários, este valor também não se adequa (Doherty, 2008).

Cerveri et al. utilizaram valores pré-broncodilatação e não valores pós-BD como recomendado pelo GOLD, para diagnóstico de DPOC (Gold, 2009). No estudo transversal utilizámos os valores pré-broncodilatação (Quadros XXXII e XXXIII), mas tínhamos utilizado os valores pós-BD no estudo longitudinal (Quadros XVI e XIX) e encontrámos resultados sobreponíveis.

Os valores pós-broncodilatação permitiram classificar um número superior de doentes do grupo Asma, como "normais" relativamente ao valor de FEV₁. FEV₁ é reconhecido desde há várias décadas como um parâmetro incontornável no diagnóstico e prognóstico de doenças pulmonares obstrutivas e outras, como a cardíaca. A velocidade de declínio tem sido estimada em valores de 10-15 ml/ano para FEV₁ depois dos 21 anos (Doherty, 2008) ou ligeiramente superior consoante se é ou não fumador (17,6 vs. 19,6 ml/ano), no género masculino (Kohansal et al., 2009). O estudo CAMP sugeriu que o parâmetro FEV₁, isoladamente pode subestimar a população de crianças com asma. Nestes doentes, estes valores são frequentemente normais nos estudos espirométricos basais, e apenas o conjunto da clínica, particularmente focadas as agudizações, com as provas de broncorreatividade permitem a melhor avaliação de gravidade (Spahn et al., 2004).

Na nossa investigação, cerca de 50% dos doentes do grupo Asma apresentaram padrão obstrutivo avaliado por FEV₁ e, particularmente no estudo transversal,

80% dos doentes do grupo Asma apresentaram padrão obstrutivo, considerada a razão FEV_1/FVC expressa em *z-score* (Quadros XIX e XXXIII). Ao longo do tempo verificou-se uma progressão positiva dos valores médios de FEV_1 e FEF_{25-75} (Quadro XX), ao contrário do que se verificou no grupo BO. No entanto, a razão FEV_1/FVC apresentou declínio nos dois grupos de doentes, embora com um declive significativamente mais acentuado no grupo BO (Quadro XX).

Analísámos os resultados espirométricos em valor absoluto, percentagem do valor teórico e em *z-scores*, tendo sido relatados apenas os 2 últimos. Selecionámos para valores de referência, as equações derivadas do estudo de colaboração internacional que agrupou dados de origens, nacionalidades e continentes diferentes ao longo de idades diversas (www.growinglungs.org.uk) (Stanojevic et al., 2008) e, adicionalmente comparámos populações que tinham diagnósticos diferentes à partida, de acordo com os critérios previamente referidos.

Com a colagem e análise recentes dos resultados espirométricos de diferentes populações, Stanojevic et al. pretenderam desenvolver os limites dos valores de referência que, com maior precisão, descrevessem a relação não-linear entre os valores espirométricos e a altura, em função da idade, através da extensão do método LMS (*lambda, mu, sigma*) (Stanojevic et al., 2008). Este método deriva dos utilizados nas curvas de crescimento somático (Cole TJ et al., 1998). Podia pois antecipar-se a ausência de interacção com significado estatístico entre a evolução dos parâmetros antropométricos e funcionais respiratórios, o que efectivamente se verificou (Figuras 24 e 25).

Com igual actualidade, a expressão de valores em *z-scores* permite a comparação, ao longo do tempo, do declínio dos parâmetros funcionais respiratórios, permitindo a comparação entre grupos de doentes. Os *z-scores* combinam numa mesma equação a % do valor teórico e o coeficiente de variação (CV) para a população $(\%teórico-100)/CV$. De forma independente do CV, os limites dos valores normais são consistentes com a variação de *z-score* em relação ao CV. Assim, embora 80%t represente o limite inferior do normal quando o CV é de 10%, dado que se convencionou que o valor da normalidade se estendia entre 2 CV da mediana (80-120%), este valor pode ser normal quando CV for superior a 10% (Stanojevic et al., 2008).

Apesar do reduzido número de doentes estudado, este constitui o mais longo estudo efectuado em doentes com BO na transição para a idade adulta. Os estudos longitudinais retrospectivos são habitualmente prejudicados por dados omissos ou obtidos de forma irregular ao longo do tempo.

No cálculo da velocidade de alteração da função respiratória ao longo do tempo utilizaram-se modelos de regressão mista ("mixed regression models") (Edwards, 2000; Singer JD & Willett JB, 2003). A vantagem deste modelo estatístico, relativamente novo, é a de permitir estimativas precisas de alterações médias que podem ser informatizadas, mesmo quando os indivíduos apresentam diferentes periodicidades no acompanhamento e irregularidade nas observações, tal como se verificou no nosso e em outros estudos (Cazzato S et al. 381-90; Corey et al. 809-14).

A utilização de equações de referência actualizadas e a análise de valores expressos em %t e em *z-scores*, neste estudo, confere-lhe, adicionalmente, a possibilidade de comparações com outros dados publicados na literatura e com outros grupos clínicos, em futuras investigações, podendo constituir uma plataforma de decisão em ensaios clínicos.

A redução da razão FEV₁/FVC, com FEV₁ dentro dos limites da normalidade, verificada em alguns doentes do grupo Asma, pode traduzir uma variante fisiológica, pelo crescimento pulmonar dissináptico, mas pode significar uma forma inicial de obstrução aérea, por aumento das *resistances*, ou por perda da recolha elástica (Barisione et al., 2009). Nestes casos, a avaliação dos doentes deve ser alargada a questionários clínicos e testes de reactividade brônquica de forma a obter a sua distinção diagnóstica.

Fenómeno inverso foi constatado no grupo BO. Neste grupo, embora todos os doentes BO tivessem valor de FEV₁ patológico, o valor de FEV₁/FVC, dependendo da apresentação de resultados seleccionada, foi normal num número significativo de doentes (Quadro XXXIII), facto possivelmente atribuível ao compromisso de FVC neste grupo de doentes. Estes resultados vêm confirmar a gravidade do compromisso fisiopatológico nestes doentes. Recentemente foi demonstrado que o padrão restritivo, nos doentes pulmonares, é um marcador de mau prognóstico (Guerra et al., 2010; Lee et al., 2010).

Estes dados reforçam a necessidade referida por outros autores (Cerveri et al., 2008; Mannino, 2008b; Stanojevic et al., 2008; Vollmer et al., 2009) da escolha adequada dos valores de referência, dos limites da normalidade e sobretudo, como reforçado por Mannino, de não limitar a avaliação de intervenções exclusivamente a valores de função respiratória espartilhados em intervalos rígidos de normalidade e não desprezar o contributo da clínica. A existência de sintomas parece identificar um fenótipo de susceptibilidade particular com utilidade na prática clínica (Kohansal et al., 2009; Stern et al., 2007).

Em idades pediátricas, estes critérios assumem particular importância, uma vez que ao longo do crescimento diversas variáveis e diferentes abordagens técnicas poderão influenciar os resultados. Efectivamente, em idade pediátrica, a publicação de normas para manobras expiratórias, quer no lactente (S.Lum et al., 2005), quer em idade pré-escolar, permitiram que se efectuassem determinações funcionais respiratórias precoces, desde o nascimento (Kozłowska et al., 2008; S.Lum et al., 2005). Estes estudos permitem determinar “canais” de evolução para os parâmetros funcionais respiratórios, distinguir entre doença e saúde e determinar factores de risco, muito precocemente na evolução, e comparar diferentes doenças (Kozłowska et al., 2008; Stern et al., 2007).

Já anteriormente Twiss et al. tinham comparado os resultados da evolução longitudinal dos parâmetros funcionais respiratórios na fibrose quística e em doentes com bronquiectasias no contexto infeccioso ou pós-transplante. Estes autores encontraram diferenças entre os valores basais e os declives para FEV₁ e FEF₂₅₋₇₅, tendo sublinhado a estabilidade de FVC, a normalidade de TLC e o aumento de RV e RV/TLC, tendo ambos sofrido redução ao longo do tempo (Twiss et al., 2006), de forma sobreponível ao que se verificou no grupo de doentes BO. No grupo de Twiss et al., a gravidade de atingimento funcional respiratória foi superior no grupo infeccioso das bronquiectasias não-FQ, relativamente ao grupo associado a transplantação pulmonar, sublinhando a importância da infecção nos resultados funcionais respiratórios. Estes resultados induzem especulação de mecanismos comuns entre estas causas (pós-transplante e infecciosa) de BO.

Também em doenças com repercussão pulmonar, os estudos longitudinais de evolução de valores funcionais respiratórios têm utilidade na demonstração dos

processos fisiopatológicos envolvidos. Num estudo efectuado ao longo de cerca de 10 anos em doentes pediátricos com drepanocitose, verificou-se um declínio de parâmetros funcionais respiratórios com evidência de obstrução crescente ao longo do tempo e também a perda de volume pulmonar, compatível com os prováveis mecanismos de doença (MacLean et al., 2008).

O reconhecimento dum ritmo acelerado de declínio da função respiratória, baseado em parâmetros de obstrução, em que FEV₁ tomou, ao longo do tempo, a dianteira, existe desde há décadas, nomeadamente no que diz respeito às doenças pulmonares obstrutivas crónicas do adulto (Fletcher C. et al., 1976; Fletcher & Peto, 1977). Este conhecimento determinou a pesquisa dos factores de risco que o condicionam, e das intervenções susceptíveis de o atrasar (Reilly, 2008).

Em rigor, os resultados da análise dos valores funcionais respiratórios, quer no estudo longitudinal, quer no transversal, apontam globalmente para o diagnóstico de DPOC na maioria dos doentes em ambos os grupos (Gold, 2009). A asma tem sido apontada como factor de risco na evolução para DPOC, sobretudo se em associação com sensibilidade a ácaros, hiperreactividade brônquica, género feminino, tabagismo, precocidade dos sintomas e valores funcionais respiratórios persistentemente reduzidos (Sears et al., 2003).

Diversos estudos têm evidenciado que o parâmetro FEV₁ decresce de forma significativa com o aumento da idade nos doentes com asma, podendo ser normal em idades pediátricas precoces, sobretudo na primeira década de vida, e tornando-se possivelmente no parâmetro mais robusto de avaliação da sua gravidade no adulto. Desta forma, tal como referido por Paull et al., as crianças com asma com gravidade diversa podem apresentar valores funcionais respiratórios próximos do normal (Paull K et al., 2005).

Ao longo das primeiras duas décadas de vida, os valores de FVC crescem mais do que FEV₁, atribuindo-se esta assimetria ao crescimento dissináptico, anteriormente referido, mais acentuado nas crianças com asma e possivelmente BO, criando as condições já reconhecidas para uma valorização mais rigorosa a partir do valor da razão FEV₁/FVC, ou da sensibilidade dos débitos intermédios das vias aéreas. Os valores de *cutt-off* para FEV₁/FVC têm, mesmo em adultos com doença obstrutiva, gerado controvérsias como factor diagnóstico (Cerveri et

al. 1040-45; Stanojevic et al. 253-60). O estudo conduzido por nós, embora incidindo numa reduzida população de doentes seleccionados, ao evidenciar que apenas se verificou declínio nos valores de FEV₁/FVC com a idade, nos doentes do grupo Asma, vem apoiar esta controvérsia.

Dos factores de risco enunciados como determinantes da redução dos valores funcionais respiratórios, ou aumento da sua velocidade de declínio (Burrows B et al., 1987; Bush A, 2008; Guerra & Martinez, 2009; Kohansal et al., 2009; Sears et al., 2003), o nosso estudo não permitiu identificar associações com género ou com exposição ao fumo do tabaco (EFT), em nenhum dos grupos de diagnóstico. Contudo, em ambos os grupos de doentes, o género masculino foi mais frequente, e identificou-se uma grande proporção de doentes com EFT, atribuindo grande relevância a estes dois factores.

Ter estado internado determinou, no grupo Asma um valor mais baixo de FEV₁%t e FEF₂₅₋₇₅%t (Quadro XVIII). A precocidade do início dos sintomas ou ter estado ventilado não demonstrou, neste estudo, ter influência nos valores funcionais respiratórios, em nenhum dos grupos de diagnóstico.

Não se verificaram associações entre valores funcionais respiratórios e IMC. Do ponto de vista clínico, o estudo transversal permitiu afirmar que não se evidenciaram associações entre os resultados funcionais respiratórios e tosse, sibilância ou dispneia, mas sim com a ausência de ferveores na auscultação pulmonar e a ocorrência de otites médias agudas antes dos 2 anos, em que os valores de função pulmonar foram mais elevados. Estes resultados, não sendo provenientes de estudos populacionais gerais mas sim de doentes bem caracterizados e altamente seleccionados, devem ser interpretados com prudência.

Em ambos os grupos de doentes, a expressão atópica associou-se a valores espirométricos mais elevados (FVC, FEV₁), tendo-se verificado uma maior frequência de atopia nos doentes do grupo Asma (93,3%), do que nos do grupo BO (44%).

Observaram-se diferenças entre os dois grupos para todos os valores representativos de atopia (Quadro XL). Esta expressão atópica tem sido descrita frequentemente nos doentes com asma grave (Bossley et al., 2009) e de certa

forma, estes resultados podem contribuir para validar a distribuição por grupos de diagnóstico que foi efectuada, e emergiram como factores de discriminação entre estas patologias (Quadros XLVIII, XLIX, L e LIII).

Crítérios de positividade para a prova de broncodilatação, de acordo com as orientações (Bossley et al., 2009; Pellegrino et al., 2005), verificou-se numa proporção elevada de doentes em ambos os grupos, e em ambos os estudos, embora mais frequente no grupo Asma, sobretudo quando considerada a ΔFEV_1 em ml (Quadros XIX e XXXIII). Alguns dos estudos efectuados em doentes com BO, em diferentes idades e com diferentes metodologias, tinham já evidenciado melhoria que poderia atingir critérios de positividade na prova de broncodilatação (Quadro LIV). Sendo sugerido que a obstrução fixa das vias aéreas caracterize os doentes com BO ou DPOC, em oposição aos doentes com asma, que, por definição, terão uma obstrução variável ao longo do tempo (Frey & Suki, 2008), a evidência de broncorreatividade pós-BD é referida, por vezes, como um factor de “bom” prognóstico nos doentes com DPOC (Doherty, 2008).

Adicionalmente, como anteriormente referido, ΔFEV_1 após inalação de broncodilatador tem sido considerada um factor discriminante entre patologias obstrutivas crónicas (Silvestri et al., 2008). No presente estudo a expressão em valor absoluto da diferença, foi um dos 5 factores, em conjunto com FVC%t que permitiu a discriminação entre diagnósticos e a identificação de um grupo de doentes com características comuns às 2 patologias.

A prova de broncodilatação, quer em % de variação do FEV_1 basal, quer em valor absoluto, não se associou de forma significativa com EFT, padrão inflamatório ou atopia. Esta pobreza de associação tinha sido já posta em evidência por Reddel et al. nos doentes com asma (Reddel et al., 2009). Outros autores (Wang et al., 2004) sugerem que HRB, eosinofilia periférica, sintomas respiratórios, EFT e género constituem determinantes importantes do valor máximo de função respiratória atingido e, para estes autores, os testes de sensibilidade cutânea foram factor significativo de predição do valor máximo de FEV_1 em doentes com sintomatologia respiratória e/ou eosinofilia periférica. Mais uma vez, o facto de termos estudado um grupo de doentes seleccionado cria desvios de interpretação e aconselha prudência na valorização de resultados.

O compromisso fisiopatológico na DPOC caracteriza-se, para além da obstrução brônquica, por retenção aérea e insuflação (Doherty, 2008). Estas alterações determinam a ocorrência de dispneia que frequentemente limita a actividade dos doentes. Outras investigações demonstraram que a retenção aérea, de forma independente da insuflação, é um factor que induz dispneia por limitação da mobilidade diafragmática (Yamaguti WPS et al., 2008), embora Bárbara C tenha concluído que a insuflação não é o único factor determinante da limitação desta função (Bárbara C, 1999; Yamaguti WPS et al., 2008). Não efectuámos nesta investigação, qualquer avaliação que nos permita comentar esta interacção, mas, de forma indirecta, verificámos que os doentes de ambos os grupos, na sua maioria, não atingiram os valores de referência na prova sub-máxima de esforço.

A prova da marcha foi adequada aos valores de referência para a distância percorrida utilizados em cerca de 40% dos doentes de ambos os grupos e em 3 doentes, 1 do grupo Asma e 2 do grupo BO, verificou-se ocorrência de dessaturação final para valores inferiores a 90%.

Poucos estudos avaliaram a prova da marcha em doentes com BO (Mattiello R et al., 2008; Mocelin et al., 2004; Silvestri et al., 2008; Zenteno et al., 2008) e, como verificado por nós, referem que a prova da marcha é exequível e de fácil realização na avaliação destes doentes. Mattiello et al. compararam os resultados da prova da marcha com o estudo cardio-respiratório de exercício. Embora este tenha apresentado maior sensibilidade na demonstração de compromisso no esforço e relação com valores funcionais respiratórios, os autores concluem que a P6MM pode ser utilizada com vantagens, quando a prova cardio-respiratória não estiver disponível. Paul Enright sublinhou que a distância percorrida é o resultado mais importante medido pela P6MM (Enright PL, 2003).

Avaliámos sobretudo crianças e jovens, pelo que utilizámos, como valores de referência, as únicas equações que encontramos na literatura para este intervalo etário (Geiger R et al., 2007). Utilizámos, na P6MM um oxímetro de pulso que acompanhou o doente ao longo de todo o percurso e registou os dados relativos a FC e SpO₂. Ficámos também com a impressão, sugerida por Enright, que a

precisão dos resultados não era grande e que as conclusões serão portanto duvidosas, pelo que optámos por não as analisar (Enright PL, 2003).

A relação entre os resultados da prova da marcha e os valores funcionais respiratórios são díspares nos diferentes estudos efectuados, em doentes com BO. Alguns autores registaram alterações como as que se verificaram no presente estudo, nomeadamente valores superiores de FEV₁ em doentes que percorreram distâncias superiores, ocorrência de menor dessaturação e frequências cardíacas superiores, nos doentes com maior grau de obstrução e de retenção gasosa. Os doentes com valores superiores de RV/TLC apresentam em regra maior fadiga e maior dessaturação (Mattiello R et al., 2008; Mocelin et al., 2004; Silvestri et al., 2008; Zenteno et al., 2008).

Os estudos publicados não evidenciam associação entre os parâmetros antropométricos e a distância percorrida, como resultou evidente, também, no nosso estudo. Esta foi a primeira ocasião em que este grupo de doentes efectuou a P6MM e, sendo do conhecimento geral que os doentes com doença obstrutiva das vias aéreas apresentam menor tolerância ou gosto pela actividade física, esta avaliação é difícil de quantificar (Mattiello R et al., 2008). Estas limitações impõem restrições à interpretação adequada da prova da marcha nestas circunstâncias, tendo sido demonstrado valor acrescentado nos estudos seriados ao longo do tempo, em doentes com DPOC, abrindo perspectivas futuras nos grupos de doentes agora estudados (Casanova et al., 2007).

Em doentes com Fibrose Quística, o grupo de Barcelona sugere a realização de oximetria de pulso nocturna a todos os doentes com FEV₁ < 50% ou com SpO₂ < 93-94% em repouso (de Agüero MIBG et al., 2009). Casanova et al., por outro lado, consideram que a P6MM pode ter interesse sobretudo em doentes com FEV₁ < 50% (Casanova et al., 2007). Estes dados parecem apontar para a relevância da integração de estudos da capacidade funcional e de trocas gasosas nos doentes com doença pulmonar obstrutiva moderada a grave, abrindo novas perspectivas no acompanhamento dos grupos de doentes estudados.

Associada à prova de broncodilatação anteriormente discutida (Silvestri et al., 2008), a DL_{CO} (Dias RM et al., 2010) tem sido sugerida como tendo maior poder discriminatório entre Asma e DPOC. No presente estudo, DL_{CO} foi normal

na generalidade dos doentes que efectuaram a prova e não se verificaram diferenças significativas entre os grupos.

7. Contributos adicionais para a precisão diagnóstica: BO, Asma e síndrome de sobreposição de doença pulmonar obstrutiva

Os resultados desta investigação apoiam a afirmação de que, na actualidade, o diagnóstico de bronquiolite obliterante pode efectuar-se com base na apresentação clínica, identificação de etiologia compatível, achados característicos na TC-AR e evidência, nos EFR, de perturbação ventilatória obstrutiva com padrão de importante retenção aérea (Moonnumakal SP & Fan, 2008).

Alguns doentes (64%) do grupo BO tinham realizado prova de suor, como era anteriormente recomendado (Hodges et al., 1982; Mauad T et al., 2004; Zhang L et al., 2000). Esta prova foi normal em todos.

Os resultados da fenotipagem de AAT evidenciaram a existência de pelo menos um alelo M em todos os doentes à excepção de uma doente do grupo BO, que apresenta um fenótipo S. O fenótipo predominante, o *proteinase inhibitor* (PI) MM está presente em 94 a 96% dos indivíduos caucásicos. As variantes deficitárias são mais frequentes em caucasianos de descendência europeia. O alelo mais frequente em indivíduos afectados é o Z, predominando no Norte da Europa (Suécia, Holanda, Dinamarca). O segundo alelo mais frequente em indivíduos afectados é o S, com predomínio no Sul da Europa (Portugal e Espanha) (Costa CA & Santos C, 2009). Estudámos a AAT porque é o factor genético reconhecido que mais frequentemente (cerca de 2%) contribui para a génese de DPOC no fumador (Kalsheker & Chappell, 2008).

A inflamação crónica é uma característica da DPOC (Kalsheker & Chappell, 2008), persistindo dúvidas sobre os mecanismos que a desencadeiam e sobre as suas manifestações sistémicas (Donner & Bjermer, 2009). Recentemente, alguns investigadores colocaram a hipótese duma resposta sistémica inflamatória de “baixo grau” condicionando a patogénese das complicações sistémicas de

doenças como a DPOC (Cazzola et al., 2008). No *Third National Health and Nutrition Examination Survey of the US population*, marcadores de inflamação sistémica, como PCR, fibrinogénio, leucócitos e plaquetas foram determinados, mas a sua plausibilidade tem sido questionada, dado o desconhecimento temporal e biológico desta associação. Estudámos estes factores sem que tivéssemos encontrado qualquer diferença entre grupos ou associação com outras expressões clínicas ou fisiopatológicas de doença. TNF-alfa, IL-6 e IL-8, entre outros, foram sugeridos como intervenientes no percurso da DPOC e exacerbações, mas a utilidade de biomarcadores na DPOC e a sua possível génese imunológica estão por esclarecer (Cosio et al., 2009; Kalsheker & Chappell, 2008; Sin & Vestbo, 2009).

Não termos estudado outros biomarcadores ou polimorfismos genéticos pode ter constituído uma limitação a este estudo, sobretudo no estabelecimento de pontes com outros grupos de doentes com expressões clínicas semelhantes, mas a dimensão da amostra iria, à partida, limitar as possíveis conclusões. Um estudo que mediu a actividade das citocinas periféricas, IFN- γ , IL-4 e IL-10, em doentes com BO pós-infecciosa, não encontrou diferenças nos valores, relativamente a uma população de crianças saudáveis. Os autores referem como limitações, a reduzida dimensão da amostra e o doseamento, apenas sérico, destes factores (Costa MLK et al., 2005). Mauad et al. reviram biopsias e peças operatórias de pulmões de doentes com BO e encontraram infiltrado celular, composto sobretudo por CD8, sugerindo que a citotoxicidade pode ser responsável pela lesão na BO (Mauad T et al., 2004). Alguns aspectos encontrados favorecem a persistência de inflamação consequência eventual de infecção latente pelo adenovírus que, através de mecanismos diversos, pode fazer persistir o processo inflamatório, mesmo na ausência do vírus (Hogg, 2001; Mauad T et al., 2004)

A eventualidade de vias comuns entre a infecção viral, a asma e a DPOC através de processos inflamatórios mediados parcialmente por citocinas, diferentes de acordo com a doença, é uma realidade atractiva na explicação de fenómenos de sobreposição e terá eventualmente importância no desenvolvimento de novas terapêuticas (Barnes PJ, 2008; Djukanovic & Gadola, 2008; Pinto-Mendes J, 2008). Admite-se igualmente uma influência entre a atopia e a sibilância

induzida por vírus, para além da forte associação entre atopia e asma referida em estudos epidemiológicos extensos e aqui demonstrada também por nós (Pinto-Mendes J, 2008; Sly et al., 2008).

A discriminação entre BO e Asma constitui um desafio essencial (Jensen et al., 2002) para o acompanhamento da doença pulmonar obstrutiva, com indiscutíveis repercussões terapêuticas e prognósticas. No entanto, por vezes só se torna possível a identificação de características comuns que definem uma síndrome de sobreposição (Gibson & Simpson, 2009).

Nesta síndrome de sobreposição confluem características comuns às doenças pulmonares obstrutivas crónicas, clínicas e fisiopatológicas com expressão no grau de obstrução e de hiperreactividade brônquica. Gibson e Sympton estudaram 44 doentes com idades acima dos 55 anos, com asma e reversibilidade incompleta e encontraram 65% de doentes com síndrome de sobreposição, e apenas 15 e 21% dos doentes podiam ser claramente classificados como asma ou DPOC. Na síndrome de sobreposição, 64% dos doentes exibiam atopia, de forma intermédia entre a asma (100%) e a DPOC (25%). Coincidência entre duas doenças frequentes, ou origens precoces na vida associando vários factores de risco endógenos e exógenos, como a manifestação de HRB, têm sido hipóteses colocadas no desenvolvimento da síndrome de sobreposição.

Os dados deste estudo confirmam a precocidade do aparecimento de doença pulmonar obstrutiva crónica com características de sobreposição. A perturbação ventilatória obstrutiva ocorreu quer nos doentes do grupo BO, quer na Asma. A broncodilatação foi igualmente comum em ambos os grupos sobretudo quando considerada a variação percentual de FEV₁. Compromisso de FEV₁/FVC foi verificado nos 2 grupos de diagnóstico. Pode portanto ser difícil distinguir BO de Asma, com base apenas em estudos funcionais respiratórios, não fosse o compromisso de FEV₁ e FEF₂₅₋₇₅ ser significativamente superior nos doentes com BO, ao longo de todas as determinações e análises efectuadas. Adicionalmente, a redução de FVC e o padrão de retenção aérea, traduzido pelo aumento da razão RV/TLC sem aumento da TLC, foi mais grave nos doentes do grupo BO do que na Asma. Em consequência, a redução de FVC, associada a importante padrão de retenção aérea, sugere o diagnóstico de BO.

Efectivamente FVC%t e FEV1%t foram as variáveis que apresentaram melhor capacidade discriminatória entre os grupos de diagnóstico BO e Asma (Quadro XLIV). FVC%t e Δ FEV₁ pós-BD (ml) emergiram como variáveis que melhor podem representar um 3º grupo de diagnóstico (Quadro XLV).

Para além do que foi previamente referido acerca da associação entre valores de obstrução e mortalidade na DPOC, autores têm também referido o padrão de retenção aérea, traduzido pelo valor de IC/TLC (Casanova et al., 2005), ou de RV/TLC (Nishimura et al., 2002), como demonstrando boa capacidade preditiva de mortalidade neste grupo de doentes. Neste estudo, para além das diferenças referidas nos valores de retenção aérea entre patologias, RV/TLC não se distinguiu como um factor discriminante.

A evolução tecnológica colocou a TC-AR como uma das modalidades preferenciais na caracterização morfológica das alterações parenquimatosas pulmonares, também na criança (Rossi & Owens, 2005). Os nossos resultados confirmam que o aumento global de volume, hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória e padrão em mosaico de atenuação encontram-se com frequência, quer na BO, quer na asma. Mais uma vez, contudo, os doentes do grupo BO demonstraram *scores* mais elevados para estes achados imagiológicos, comparativamente aos doentes do grupo Asma. A presença de bronquiectasias foi mais frequente no grupo BO. A análise das curvas ROC identificou um *score* de retenção gasosa expiratória de 6,5 e um padrão em mosaico de atenuação de 4,5, como os melhores parâmetros na precisão diagnóstica de BO (Quadro XLVI). Na análise final, o padrão em mosaico de atenuação, que já anteriormente demonstrara ser um achado fulcral na sugestão do diagnóstico de BO ou de síndrome de sobreposição em detrimento do diagnóstico de asma (Jensen et al., 2002), emergiu não só o achado com melhor valor preditivo do diagnóstico entre patologias, mas também como melhor podendo representar um 3º grupo de diagnóstico (Quadro XLVII). Colom e Teper demonstraram que o padrão em mosaico de atenuação se associa fortemente ao diagnóstico de BO pós-infecciosa (Colom AJ & Teper AM, 2009).

Encontrámos marcadores de atopia em ambos os grupos de doentes, embora a expressão atópica fosse mais frequente nos doentes do grupo Asma. Testes de sensibilidade cutânea e IgE para *D.pteronyssinus* discriminaram entre BO e

Asma (Quadros XLVIII e XLIX). Estes dados vêm confirmar a sugestão de que a atopia se encontra associada a outras doenças pulmonares obstrutivas para além da asma (Baldacci et al., 2001), mas que nesta, as determinações quantitativas de atopia, especialmente de IgE específicas proporcionam resultados mais robustos na associação com o risco de ocorrência de asma e com a sua gravidade (Sly et al., 2008).

Por fim, na análise de *clusters* efectuada nos grupos de doentes com BO e Asma grave, sobretudo na 2ª década de vida, analisámos os factores que mais frequentemente são descritos como discriminatórios entre DPOC e asma. Encontrámos 2 parâmetros fisiopatológicos, 2 de atopia e 1 de TC-AR com *cutt-offs* que permitiram a classificação de 35 (87,5%) dos doentes, 65,7% como grupo com características de sobreposição, 22,9% como BO e 11,4% como asma, de forma muito coincidente com o descrito por Gibson (Gibson & Simpson, 2009).

Limitações do Estudo e Investigações Futuras

Esta investigação apresenta uma série de limitações. Os doentes de ambos os grupos foram seleccionados a partir de consultas de especialidade dum Hospital Universitário, e constituem uma amostra de dimensão reduzida, pelo que a generalização dos resultados deve efectuar-se com prudência. Tanto a BO quanto a Asma problemática são doenças raras pelo que, numa perspectiva de alargamento de amostragem necessária ao estabelecimento de critérios terapêuticos, será necessária a realização de estudos multicêntricos, possivelmente transnacionais ou mesmo intercontinentais.

Não incluímos aspectos clínicos no modelo final de discriminação entre patologias. Os doentes do grupo BO expressam abordagens diagnósticas e terapêuticas heterogéneas, relacionadas com a amplitude temporal em que o seu acompanhamento foi efectuado, pelo que podem expressar variabilidade clínica cujas interpretações poderiam ser complexas. Fervores persistentes emergiram, no entanto, de forma tão distintiva, que consideramos ser de incluir esta variável nas análises finais, numa próxima investigação.

De igual forma não analisámos de forma exaustiva as exacerbações pulmonares. Estas constituem um marcador clínico com valor indiscutível na progressão ou estabilidade destas doenças. O carácter eminentemente retrospectivo desta avaliação clínica, com viés de memória que este tipo de estudos implica (Bush, 2008) impediu a valorização adequada das exacerbações. Julgamos porém que são um critério fundamental a ser incluído num projecto investigacional prospectivo.

No estudo da hiperreactividade brônquica, utilizámos a resposta broncodilatadora e não explorámos outras formas de indução de HRB brônquica inespecífica. O emprego de um estímulo químico ou físico poderia aumentar a precisão diagnóstica e melhorar o poder discriminativo entre BO e Asma (Gibson & Simpson, 2009). Os fenómenos de HRB são complexos (Baroffio et al., 2009; Silvestri et al., 2008) pelo que ultrapassam o âmbito desta investigação. Os resultados obtidos na prova da marcha, com menos de 50% dos doentes a atingirem os valores de referência para a distância percorrida, sugerem a

limitação da execução de estudos de HRB em tapete rolante ou bicicleta ergométrica.

Os estudos de inflamação foram reduzidos, quer no tipo de amostras estudadas, quer nos estudos efectuados. É indiscutível o interesse que estes resultados têm num estudo desta natureza. Considerações éticas relacionadas com biopsias brônquicas (Bush A & Davies J, 2006), mas sobretudo, a indefinição que persiste acerca da escolha e da valorização de biomarcadores em fase de estabilidade e exacerbação (Patel et al., 2010), limitam ainda a sua utilização clínica. Sem dúvida que terão de ser ponderados em estudos prospectivos.

A repercussão cardiovascular da doença pulmonar obstrutiva está bem descrita na criança e no adulto (Doyle, 2008; Hodges et al., 1982; Mascarenhas J et al., 2010; Rennard & Vestbo, 2008). Na criança com doença pulmonar obstrutiva grave existe uma estreita relação com a hipoxémia episódica ou nocturna. Nesta investigação não se incluíram avaliações cardiológicas, estudos de oximetria nocturna ou gasometrias. A atenção que temos dado a estes aspectos, na prática clínica (Bandeira T et al., 1990a; Ferreira R & Bandeira T, 2003), mantém actualidade (Balfour-Lynn et al., 2009). Nesta investigação tivemos como propósito objectivar aspectos menos conhecidos da expressão das patologias estudadas sem prejuízo da enorme importância que deve ser atribuída a estas co-morbilidades.

Por último, não detalhámos as terapêuticas efectuadas por estes doentes. Este aspecto pode constituir uma limitação importante na avaliação desta dissertação.

Na vertente farmacológica, a polimedicação ou altas doses de corticóides inalados constituem critérios diagnósticos na asma grave ou de difícil controlo (Bossley et al., 2009; Chipps BE et al., 2007; Fleming L et al., 2007). Não existem, no momento actual, orientações para o tratamento da BO pós-infecciosa (Lenney et al., 2009). A criação de evidência de prescrição nestas doenças raras foi agendada recentemente como uma prioridade (Smyth et al., 2010). Na vertente de reabilitação, têm sido exploradas as consequências fisiopatológicas da sobrecarga muscular que os doentes com doença obstrutiva apresentam (Bárbara C, 1999) e tem sido pesquisada a evidência de eficácia de programas de reabilitação (Geddes et al., 2005). Na asma, algum interesse tem

sido dedicado às repercussões comportamentais e à necessidade de reabilitação que estes doentes apresentam (Yang et al., 2009; De Boeck K et al., 2009), mas a maior parte das orientações ainda não integra estas etapas nos seus programas para as idades pediátricas e de transição.

Desta forma ao optarmos pelo desenvolvimento de um programa de diagnóstico e pela evidência da sua exequibilidade, que ficou demonstrada, temos a noção de que existe ainda um longo caminho a percorrer, quer na demonstração das componentes limitativas, quer sobretudo da eficácia de intervenções ou de programas de reabilitação. Finalmente, existe um grande desafio na transferência destes doentes para as clínicas de adultos, em idade particularmente exigente e com limitações ao esforço pouco comuns.

Conclusões

Os resultados desta investigação permitem afirmar que a bronquiolite obliterante pós-infecciosa, com início precoce na vida, determina alteração obstrutiva grave e persistente, com declínio dos volumes pulmonares e débitos ventilatórios, em idade pediátrica. Igualmente se verificou padrão de retenção aérea e compromisso da capacidade vital persistentes.

O declínio dos volumes pulmonares e débitos ventilatórios foi significativamente diferente entre as doenças pulmonares obstrutivas crónicas estudadas (BO e Asma) nas análises longitudinal e transversal, e FVC%t e FEV₁%t demonstraram poder discriminatório entre grupos de diagnóstico.

Verificámos a exequibilidade e interesse da adaptação do *score* de classificação de TC-AR em inspiração e expiração. Encontraram-se alterações radiológicas, consistindo em aumento do volume pulmonar, hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória e padrão de atenuação em mosaico em todos os doentes do grupo BO e na quase totalidade dos doentes do grupo Asma. Retenção gasosa expiratória e padrão em mosaico, em conjunto com bronquiectasias, espessamento da parede brônquica e bronquiolectasias, estas ocorrendo com menor frequência nos doentes do grupo Asma, foram os achados que melhor permitiram distinguir os 2 grupos de diagnóstico, quando classificados para a sua ocorrência e extensão. A classificação radiológica descrita resulta mais eficaz se efectuada com o doente em período de estabilidade clínica e com obtenção do exame em expiração, pelo que será de desaconselhar execução demasiado precoce de TC-AR, na evolução de BO.

No grupo BO verificou-se associação entre alterações morfológicas evidenciadas pelos achados de TC-AR e alterações funcionais respiratórias. Quanto maior a extensão ou a gravidade da hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória e bronquiectasias, maior a perturbação obstrutiva observada.

Padrão de retenção aérea foi observado sobretudo nos doentes com BO e menos frequentemente, ou com menor gravidade, nos doentes do grupo Asma. A retenção gasosa traduzida pelo aumento da razão RV/TLC associou-se, nos

Conclusões

doentes com BO, ao grau de hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória e bronquiectasias.

No grupo Asma não foi possível identificar associações significativas entre estrutura e função pela menor gravidade de ambas as ocorrências neste grupo de doentes. A atopia ocorreu mais frequente no grupo Asma.

No geral não se puderam evidenciar associações fortes entre a atopia e outros parâmetros analisados, nomeadamente clínicos ou funcionais respiratórios, em qualquer dos grupos de diagnóstico. Não se verificaram associações fortes entre os parâmetros enunciados e hiperreactividade brônquica avaliada pela prova de broncodilatação. No entanto, a variação de volumes pulmonares foi significativamente maior após a inalação de broncodilatador no grupo Asma.

Verificámos a aplicabilidade de um questionário de sintomas respiratórios, na criança, adaptado do questionário da ATS para doença pulmonar crónica.

Demonstrámos a possibilidade e o interesse da classificação dos achados de TC-AR através de grelha adaptada para esta investigação. Verificámos a sua aplicabilidade e o seu valor diagnóstico.

Verificámos a exequibilidade do modelo de análise dos valores funcionais respiratórios obtidos de forma irregular ao longo de períodos de tempo e idades distintas dos doentes. Demonstrámos a aplicabilidade das equações de referência para todos os grupos etários.

Neste estudo encontraram-se, em ambos os grupos de diagnóstico, uma elevada frequência do género masculino e de exposição ao fumo do tabaco. A ocorrência de internamento prolongado foi mais frequente no grupo BO enquanto no grupo Asma os doentes apresentaram mais frequentemente internamentos múltiplos. Confirmámos a existência de ferveores persistentes na auscultação pulmonar dos doentes com BO.

Em resumo, este é, tanto quanto sabemos, o primeiro estudo a estabelecer a comparação clínica, funcional respiratória e imagiológica, entre BO e Asma de difícil controlo, na transição entre a idade pediátrica e a idade adulta.

Também pela primeira vez foi demonstrado que existe uma enorme sobreposição entre o espectro das características clínicas, funcionais,

imagiológicas e atópicas entre os doentes com BO e asma de difícil controlo. O reconhecimento deste grupo com características de sobreposição tem grande relevância devido ao facto conhecido, de que a eficácia de terapêuticas e o prognóstico são diferentes, entre estas doenças pulmonares obstrutivas crónicas.

Os resultados deixam claro, por último, que a caracterização do espectro das doenças pulmonares obstrutivas crónicas não é possível com apenas um dos recursos enunciados, antes beneficia com a sua conjugação racional e dinâmica, que nesta investigação não se esgotaram.

Bibliografia

- Adult BMI CDC (2009). Available: http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html#Why [On-line].
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias . This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by The ERS Executive Committee, June 2001 (2002). *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 277-304.
- An international treaty for tobacco control (2003). WHO [On-line].
- ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test (2002). *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 111-117.
- Classificação Nacional de Profissões de acordo com o Instituto de Emprego e Formação Profissional (2009b). <http://cdp.portodigital.pt/profissoes/classificacao-nacional-das-profissoes-cnp> [On-line].
- GOLD_Report. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. *Updated 2009). <http://www.goldcopd.com/>, (Accessed Jan, 2010).
- Long Term Domiciliary Oxygen Therapy in Chronic Hypoxic Cor Pulmonale Complicating Chronic Bronchitis and Emphysema : Report Of The Medical Research Council Working Party (1981). *The Lancet*, 317, 681-686.
- Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current Understanding, Recommendations, and Unanswered Questions (2000). *Am J Respir Crit Care Med*, 162, 2341-2351.
- Tabelas para o IMC de rapazes e raparigas com idades entre os 2 e os 20 anos (2009). <http://www.cdc.gov/growthcharts> [On-line].
- Abman S, Alan Jobe, Victor Chernick, Carol Blaisdell, Mario Castro, Maria I.Ramirez et al. (2009). Strategic plan for pediatric respiratory diseases research: An NHLBI working group report. *Pediatr Pulmonol*, 44, 2-13.
- Abman S.H. (2001). Bronchopulmonary dysplasia: "a vascular hypothesis". *Am J Respir Crit Care Med*, 164, 1755-1756.
- Accurso, F. J., Sontag, M. K., & Wagener, J. S. (2005). Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 147, S37-S41.
- Ackerknecht EH (1982). *A short history of medicine*. (2 ed.).
- Aguiar P (2007). *Guia Prático de Estatística em Investigação Epidemiológica: SPSS*. Lisboa: Climepsi.

Bibliografia

- Altman DG (1991). Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall.
- Amaral MI, Bandeira TI, Barreto MC, Santos JF, & Sousa PO (1997). Radiologia do Tórax em Pediatria. (Unidade de Pneumologia Pediátrica ed.) Lisboa: Roche Farmacêutica Química.
- Anthonisen, N. R. (2004). The British hypothesis revisited. *Eur Respir J* , 23, 657-658.
- Anthonisen, N. R., Connett, J. E., Kiley, J. P., Altose, M. D., Bailey, W. C., Buist, A. S. et al. (1994). Effects of Smoking Intervention and the Use of an Inhaled Anticholinergic Bronchodilator on the Rate of Decline of FEV1: The Lung Health Study. *JAMA: JAMA*, 272, 1497-1505.
- Antunes J, Borrego L, Romeira A, & Pinto P (2009). Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol*, 37, 155-164.
- Aquino, S. L., Schechter, M. S., Chiles, C., Ablin, D. S., Chipps, B., & Webb, W. R. (1999). High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Roentgenol*, 173, 963-967.
- Arets, H. G. M., Brackel, H. J. L., & van der Ent, C. K. (2001). Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J* , 18, 655-660.
- Baar HS & Galindo J (1966). Bronchiolitis fibrosa obliterans. *Thorax*, 21, 209-214.
- Baldacci, S., Omenaas, E., & Oryszczyn, M. P. (2001). Allergy markers in respiratory epidemiology. *Eur Respir J* , 17, 773-790.
- Balfour-Lynn, I. M., Field, D. J., Gringras, P., Hicks, B., Jardine, E., Jones, R. C. et al. (2009). BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax*, 64, ii1-ii26.
- Banasiak, N. C. (2001). Childhood Asthma Part One: Initial Assessment, Diagnosis, and Education. *J Pediatr Health Care*, 21, 44-48.
- Bancalari, E. & Claire, N. (2006). Definitions and Diagnostic Criteria for Bronchopulmonary Dysplasia. *Seminars in Perinatology*, 30, 164-170.
- Bandeira T (1991). Validade dos "scores" clínicos de avaliação da crise aguda de asma no Serviço de Urgência. Protocolo terapêutico. *Cadernos de Imuno-Alergologia Pediátrica*, 6, 33-37.
- Bandeira T (1993). Avaliação funcional respiratória na criança. Perspectivas actuais. Necessidades futuras. *Rev Port Pediatr*, 24, 145-146.
- Bandeira T (1995). Valorização do estudo funcional respiratório na criança e no adolescente. *Cadernos de Imuno-Alergologia Pediátrica*, 10, 40-44.
- Bandeira T (1999). O estudo funcional respiratório: Interesse e limitações. (Evaluating Lung Function: Importance and Limitations). *Cadernos de Imuno-Alergologia Pediátrica*, 14, 33-37.
- Bandeira T, Almeida HI, Guimarães J, Barreto C, Lopes RD, Amaral MI et al. (1990). Displasia Broncopulmonar - Proposta de protocolo de acompanhamento numa Unidade de Pneumologia Pediátrica. 1990; . *Rev Port Pediatr*, 21, 441-457.

- Bandeira T & Amaral I (1993). Pieira recorrente / persistente na criança. I Jornadas de Pediatria do HSM, Resumos, 67-71.
- Bandeira T, Guimarães J, Barreto C, Lopes RD, Amaral MI, & Marques-Pinto L (1990). Displasia Broncopulmonar: definição e patogénese. *Rev Port Pediatr*, 21, 441-449.
- Bandeira T & Trindade JC (2004). Origem na idade pediátrica da doença pulmonar obstrutiva crónica do adulto. Parte 1: indicadores de risco na evolução. *Acta Pediatr Port*, 35, 225-231.
- Bandeira, T. & Nunes, T. (2004). Long-term follow-up of chronic lung disease of infancy. *Pediatr Pulmonol Suppl*, 26, 106-107.
- Baraldi E, Carraro S, & Filippone M (2009). Bronchopulmonary dysplasia: Definitions and long-term respiratory outcome. *Early Human Development*, 85, S1-S3.
- Bárbara C (1999). Contributo dos musculos respiratórios para a fisiopatologia da hipercápnia na DPOC estabilizada. Dissertação de Doutoramento. FCM-UNL
- Bárbara C (2003). Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Patogenia e fisiopatologia. In S.-M.R.Marques Gomes MJ (Ed.), (Tratado de Pneumologia ed., pp. 858-864). Lisboa: Permanyer Portugal.
- Barbato, A., Frischer, T., Kuehni, C. E., Snijders, D., Azevedo, I., Baktai, G. et al. (2009). Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*, 34, 1264-1276.
- Barisione, G., Crimi, E., Bartolini, S., Saporiti, R., Copello, F., Pellegrino, R. et al. (2009). How to interpret reduced FEV₁/VC ratio with normal FEV₁. *Eur Respir J*, 09031936.
- Barker DJ & Osmond C (1986). Childhood respiratory infection and adult chronic bronchitis in England and Wales. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 293, 1271-1275.
- Barker, D. J. P., Godfrey, K. M., Fall, C., Osmond, C., Winter, P. D., & Shaheen, S. O. (1991). Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *B Med J*, 303, 671-675.
- Barnes P, Drazen J, Rennard S, & Thomson N (2008). *Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management*. (Second ed.) Elsevier/Academic Press.
- Barnes PJ (2008). The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Peter. J.Clin.Invest.*, 118, 3546-3556.
- Baroffio, M., Barisione, G., Crimi, E., & Brusasco, V. (2009). Noninflammatory mechanisms of airway hyper-responsiveness in bronchial asthma: an overview. *Ther Adv Respir Dis*, 3, 163-174.
- Bastardo, C. M., Sonnappa, S., Stanojevic, S., Navarro, A., Lopez, P. M., Jaffe, A. et al. (2009). Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Childhood: Longitudinal Growth and Lung Function. *Thorax*, 64, 246-251.

Bibliografia

- Beasley, R., Weatherall, M., Travers, J., & Shirtcliffe, P. (2009). Time to define the disorders of the syndrome of COPD. *The Lancet*, 374, 670-672.
- Becklake MR (2003). Gender differences in airway behaviour (physiology) over the human lifespan. *Eur Respir Monogr*, 25, 8-25.
- Becroft DM (1967). Histopathology of fatal adenovirus infection of the respiratory tract in young children. *J Clin Pathol*, 20, 561-569.
- Bentdal, Y. E., Nafstad, P., Karevold, G., & Kværner KJ (2007). Acute otitis media in schoolchildren: allergic diseases and skin prick test positivity. *Acta Oto-laryngologica*, 127, 480-485.
- Berstad, A. E., Aalokken, T. M., Kolbenstvedt, A., & Bjortuft, O. (2006). Performance of long-term CT monitoring in diagnosing bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *European Journal of Radiology*, 58, 124-131.
- Beydon, N., Davis, S. D., Lombardi, E., Allen, J. L., Arets, H. G. M., Aurora, P. et al. (2007). An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 1304-1345.
- Bleecker, E. R. (2004). Similarities and Differences in Asthma and COPD. *Chest*, 126, 93S-95S.
- Bosa VL, Mello ED, Mocelin HT, Benedetti FJ, & Fischer GB (2008). Assessment of nutritional status in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Jornal de Pediatria*, 84, 323-330.
- Bossley, C. J., Saglani, S., Kavanagh, C., Payne, D. N. R., Wilson, N., Tsartsali, L. et al. (2009). Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J*, 34, 1052-1059.
- Bourbon, J. R., Boucherat, O., Boczkowski, J., Crestani, B., & Delacourt, C. (2009). Bronchopulmonary dysplasia and emphysema: in search of common therapeutic targets. *Trends in Molecular Medicine*, 15, 169-179.
- Bridge, P. D., Wertheim, D., Jackson, A. C., & McKenzie, S. A. (2005). Pressure oscillation amplitude after interruption of tidal breathing as an index of change in airway mechanics in preschool children. *Pediatr Pulmonol*, 40, 420-425.
- Brussee, J. E., Smit, H. A., Koopman, L. P., Wijga, A. H., Kerkhof, M., Corver, K. et al. (2004). Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age. *Am J Respir Crit Care Med*, 169, 209-213.
- Brusselle, G. G. (2009). Matrix Metalloproteinase 12, Asthma, and COPD. *N Engl J Med*, 361, 2664.
- Burrows B, Bloom JW, Traver GA, & Cline MG (1987). The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med*, 317, 1309-1314.

- Burrows B, Knudson RJ, & Lebowitz MD (1977). The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis*, 115, 751-60.
- Bush A (2008). COPD: A Pediatric Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 5, 53-67.
- Bush A & Davies J (2006). Rebuttal: You are wrong, Dr. Mallory hellip. *Pediatr Pulmonol*, 41, 1017-1020.
- Bush, A. (2005). Asthma research: The real action is in children. *Paediatr Respir Rev*, 6, 101-110.
- Bush, A. (2008). Update in Pediatric Lung Disease 2007. *Am J Respir Crit Care Med*, 177, 686-695.
- Bush, A. & Menzies-Gow, A. (2009). Phenotypic Differences between Pediatric and Adult Asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 6, 712-719.
- Callaghan, B. D., Hoo, A. F., Dinwiddie, R., Balfour-Lynn, I. M., & Carr, S. B. (2005). Growth and lung function in Asian patients with cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.*, 90, 1029-1032.
- Calverley, P. M. A. & Wedzicha, J. A. (2007). Chronic obstructive pulmonary disease past, present and future. *Thorax*, 62, 1026-1027.
- Caramori, G., Pandit, A., & Papi, A. (2005). Is there a difference between chronic airway inflammation in chronic severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Curr Opin Allergy and Clin Immunol*, 6, 77-83.
- Carballal, G., Videla, C., Misirlian, A., Requeijo, P., & Aguilar, M. (2002). Adenovirus type 7 associated with severe and fatal acute lower respiratory infections in Argentine children. *BMC Pediatrics*, 2, 6. This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/2/6>.
- Casale, T. B. & Martin, R. J. (2009). Clinical importance of identifying immunoglobulin E-mediated disease in patients with Asthma. *Clinical Cornerstone*, 9, 20-29.
- Casanova, C., Cote, C. G., Marin, J. M., de Torres, J. P., guirre-Jaime, A., Mendez, R. et al. (2007). The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J*, 29, 535-540.
- Casanova, C., Cote, C., de Torres, J. P., guirre-Jaime, A., Marin, J. M., Pinto-Plata, V. et al. (2005). Inspiratory-to-Total Lung Capacity Ratio Predicts Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 591-597.
- Castro-Rodriguez JA, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, & Gonzales R (2006). Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: A 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol*, 41, 947-953.
- Castro-Rodriguez, J. A., Holberg, C. J., Wright, A. L., & Martinez, F. D. (2000). A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, 1403-1406.

Bibliografia

- Cazzato S, Poletti V, Bernardi LL, Colonna S, Zappulla F, Timoncini G et al. (2008). Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*, 43, 381-390.
- Cazzola, M., Macnee, W., Martinez, F. J., Rabe, K. F., Franciosi, L. G., Barnes, P. J. et al. (2008). Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*, 31, 416-469.
- Cazzola, M. (2009). From large clinical trials to management of COPD in the real world. *Ther Adv Respir Dis*, 3, 39-46.
- Celli, B., Goldstein, R., Jardim, J., & Knobil, K. (2005a). Future perspectives in COPD. *Respir Med*, 99, S41-S48.
- Celli, B. R., Calverley, P. M. A., Rennard, S. I., Wouters, E. F. M., Agusti, A., Anthonisen, N. et al. (2005b). Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 99, 1546-1554.
- Celli, B. R., Cote, C. G., Marin, J. M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R. A. et al. (2004). The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 350, 1005-1012.
- Cerveri, I., Corsico, A. G., Accordini, S., Niniano, R., Ansaldo, E., Anto, J. M. et al. (2008). Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*, 63, 1040-1045.
- Chan A & Allen R. (2004). Bronchiolitis obliterans: an update. *Cur Opin Pulm Med*10, 133-141.
- Chan EY & Dell SD (2005). Pediatric interstitial lung disease masquerading as difficult asthma: management dilemmas for rare lung disease in children. *Can Respir J*, 12, 317-320.
- Chan Pwk, Muridan R, & Debruyne Ja (2000a). Bronchiolitis obliterans in children: Clinical profile and diagnosis. *Respirology*, 5, 369-375.
- Chan, E. D., Kalayanamit, T., Lynch, D. A., Tuder, R., Arndt, P., Winn, R. et al. (1999). Mycoplasma pneumoniae-Associated Bronchiolitis Causing Severe Restrictive Lung Disease in Adults. *Chest*, 115, 1188-1194.
- Chang, A. B., Masel, J. P., & Masters, B. (1998). Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*, 28, 23-29.
- Chen ZH, Kim HP, Ryter SW, & Choi AMK (2008). Identifying targets for COPD treatment through gene expression analyses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 3, 359-370.
- Chinn, S., Jarvis, D., Svanes, C., & Burney, P. (2006). Sources of variation in forced expiratory volume in one second and forced vital capacity. *Eur Respir J*, 27, 767-773.

- Chippis BE, Szeffler SJ, Simons ER, Haselkorn T, Mink DR, Deniz Y et al. (2007). Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 119, 1156-1163.
- Chuang YY, Chiu CH, Wong KS, Huang JG, Huang YC, Chang LY et al. (2003). Severe adenovirus in children. *J Microbiol Immunol Infect*, 36, 37-40.
- Chung, K. F., Godard, P., Adelroth, E., Ayres, J., Barnes, N., Barnes, P. et al. (1999). Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J*, 13, 1198-1208.
- Cole TJ, Freeman JV, & Preece MA (1998). British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med*, 17, 407-429.
- Colom AJ, Maffey AF, Navarra F, & Teper A (2002). Pulmonary function in children with Post-Viral Chronic Pulmonary Disease (PCPD). In *ATS International Conference 2002* (pp. p.A159). Atlanta; 2002.
- Colom AJ & Teper AM (2009). Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*, 44, 1065-1069.
- Colom, A. J. & Teper AM (2009). Postinfectious bronchiolitis obliterans. *Arch.Argent.Pediatr* [Online].
- Colom, A. J., Teper, A. M., Vollmer, W. M., & Diette, G. B. (2006). Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*, 61, 503-506.
- Constant C, Sampaio I, Negreiro F, Aguiar P, Silva AM, Salgueiro M et al. Environmental tobacco smoke exposure and respiratory morbidity in school age children. *Rev Port Pneumol*, (submetido).
- Cook, D. G. & Strachan, D. P. (1999). Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax*, 54, 357-366.
- Cooke, R. W. (1998). Smoking, intra-uterine growth retardation and sudden infant death syndrome. *Int J Epidemiol*, 27, 238-241.
- Corey M, Levison H, & Crozier D (1976). Five- to seven-year course of pulmonary function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*, 114, 1085-1092.
- Corey, M., Edwards, L., Levison, H., & Knowles, M. (1997). Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 131, 809-814.
- Cosio, M. G., Saetta, M., & Agusti, A. (2009). Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 360, 2445-2454.

Bibliografia

- Costa CA & Santos C (2009). Déficit de alfa -1 antitripsina. A experiência do Hospital de Pulido Valente com a terapêutica de reposição. *Rev Port Pneumol* 2009, XV, 473-481.
- Costa MLK, Stein RT, Bauer ME, Machado DC, Jones MH, Bertotto C et al. (2005). Levels of Th1 and Th2 cytokines in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health*, 25, 261-266.
- Cunningham, C. K., McMillan, J. A., & Gross, S. J. (1991). Rehospitalization for Respiratory Illness in Infants of Less Than 32 Weeks' Gestation. *Pediatrics*, 88, 527-532.
- Davidson R, Roberts S, Wotton C, & Goldacre MJ (2010). Influence of maternal and perinatal factors on subsequent hospitalisation for asthma in children: evidence from the Oxford record linkage study. *BMC Pulmonary Medicine* 2010, : 10, 14.
- de Agüero MIBG, Hernández GG, Gartner S, & Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística (2009). Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística M.I. Barrio Gómez, G. García, S. *An Pediatr (Barc)*, 71, 250-264.
- de Andrade, H. R., Pereira, C., Giria, M., Prudencio, E., Brito, M. J., Cale, E. et al. (2010). Outbreak of acute respiratory infection among infants in Lisbon, Portugal, caused by human adenovirus serotype 3 and a new 7/3 recombinant strain. *Journal of Clinical Microbiology*, JCM. 02019-09.
- De Blic, J., Tillie-Leblond, I., Emond, S., Mahut, B., Dang Duy, T. L., & Scheinmann, P. (2005). High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 116, 750-754.
- de Blic, J. & Scheinmann, P. (2007). The use of imaging techniques for assessing severe childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119, 808-810.
- De Boeck K, Moens M, Van Der Aa N, Meersman A, Schuddinck L, & Proesmans M (2009). Difficult Asthma: Can Symptoms be Controlled in a Structured Environment? *Pediatr Pulmonol*, 44, 743-748.
- de Gonzalez, A. B. & Samet, J. M. (2006). What are the cancer risks from using chest computed tomography to manage cystic fibrosis? *Am J Respir Crit Care Med*, 173, 139-140.
- de Jong, P. A., Dodd, J. D., Coxson, H. O., Storness-Bliss, C., Pare, P. D., Mayo, J. R. et al. (2006). Bronchiolitis obliterans following lung transplantation: early detection using computed tomographic scanning. *Thorax*, 61, 799-804.
- de Jong, P. A., Muller, N. L., Pare, P. D., & Coxson, H. O. (2005). Computed tomographic imaging of the airways: relationship to structure and function. *Eur Respir J*, 26, 140-152.
- del Pino, M., Bauer, G., Gonzalez Pena, H., Grenoville, M., & Lejarraga, H. (2006). Growth in post-viral chronic lung disease. *Eur J Pediatr*, 165, 845-849.
- Dezateux, C., Stocks, J., Dundas, I., & Fletcher, M. E. (1999). Impaired Airway Function and Wheezing in Infancy . The Influence of Maternal Smoking and a Genetic Predisposition to Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 159, 403-410.

- Dezateux, C., Stocks, J., Wade, A. M., Dundas, I., & Fletcher, M. E. (2001). Airway function at one year: association with premorbid airway function, wheezing and maternal smoking. *Thorax*, 56, 680-686.
- Dezateux, C. & Stocks, J. (1997). Lung development and early origins of childhood respiratory illness. *Br Med Bull*, 53, 40-57.
- Dias RM, Chacur FH, Carvalho SRS, & Neves DD (2010). Quais os parâmetros funcionais que permitem diferenciar asma grave de DPOC? *Rev Port Pneumol*, XVI, 253-272.
- DiFranza, J. R., Aligne, C. A., & Weitzman, M. (2004). Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics*, 113, 1007-1015.
- Dishop MK & Langston C (2007). Progress in the pathology of diffuse lung disease in infancy: changing concepts and diagnostic challenges . *Eur Respir Mon*, 39, 21-36.
- Djukanovic, R. & Gadola, S. D. (2008). Virus Infection, Asthma, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 359, 2062-2064.
- Doherty, D. E. (2008). A Review of the Role of FEV1 in the COPD Paradigm. *COPD: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 5, 310-318.
- Donner, C. F. & Bjermer, L. (2009). Clinical commentary - COPD is not a systemic disease: Results from the AIMAR Expert Opinion Consensus/Dissensus Seminar "COPD is/is not a systemic disease?", Venice, Italy, 13-14 November 2008. *Respir Med*, 103, 1270-1275.
- Doyle, L. W. (2008). Cardiopulmonary Outcomes of Extreme Prematurity. *Seminars in Perinatology*, 32, 28-34.
- Doyle, L. W., Faber, B., Callanan, C., Freezer, N., Ford, G. W., & Davis, N. M. (2006). Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Subjects and Lung Function in Late Adolescence. *Pediatrics*, 118, 108-113.
- DuBois AB, Botelho SY, Bedell GN, Marshal R, & Comroe JH (1956a). A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest*, 35, 322-326.
- DuBois AB, Botelho SY, & Comroe JH (1956b). A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest* 1956, 35, 327.
- Eber, E. & Zach, M. S. (2005). Spirometry:Volume-Time and Flow-Volume Curves. In Jürg Hammer & ErnstEber. (Eds.), *Paediatric pulmonary function testing / volume editors*, (pp. 94-102). Basel: Karger.
- Edwards, A. D. (2000). Modern statistical techniques for the analysis of longitudinal data in biomedical research. *Pediatr Pulmonol*, 30, 330-344.

Bibliografia

- Edwards, C. A., Osman, L. M., Godden, D. J., Campbell, D. M., & Douglas, J. G. (2003a). Relationship between birth weight and adult lung function: controlling for maternal factors. *Thorax*, 58, 1061-1065.
- Edwards, C. A., Osman, L. M., Godden, D. J., & Douglas, J. G. (2003b). Wheezy bronchitis in childhood: a distinct clinical entity with lifelong significance? *Chest*, 124, 18-24.
- Enright PL (2003). The Six-Minute Walk Test. *Respir Care*, 48, 783-785.
- Epler, G. R., Colby, T. V., McCloud, T. C., Carrington, C. B., & Gaensler, E. A. (1985). Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med*, 312, 152-158.
- Everard ML (2009). Acute Bronchiolitis and Croup. *Pediatr Clin N Am*, 56, 119-133.
- Ferreiro J, Bandeira T, Lobo L, & Pereira L Primary ciliary dyskinesia revisited: based on three clinical reports. *Rev Port Pneumol*, (in press).
- Ferreira R & Bandeira T (2003). Oxigenoterapia de longa duração em pediatria: lições do passado e orientações para o futuro. *Acta Pediatr Port*, 34, 69-78.
- Ferris BG (1978). Epidemiology Standardization Project. *Am Rev Respir Dis*, 118, 1-120.
- Fischer GB, Teper A, & Colom AJ. (2002). Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatric Respiratory Reviews*, 3, 298-302.
- Fleming L, Wilson N, & Bush A (2007). Difficult to Control Asthma in Children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 7, 190-195.
- Fletcher C., Peto R, Tinker C, & Speizer F. (1976). The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York: Oxford University Press.
- Fletcher, C. & Peto, R. (1977). The natural history of chronic airflow obstruction. *British Medical Journal*, 1, 1645-1648.
- Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, & Gray S (2004). Transition programs in cystic fibrosis centers: Perceptions of team members. *Pediatr Pulmonol.*, 37, 4-7.
- Fogarty, A. W., Jones, S., Britton, J. R., Lewis, S. A., & McKeever, T. M. (2007). Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax*, 62, 515-520.
- Foley S & Hamid Q (2006). Severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 117, 714-717.
- Franciosi, L. G., Page, C. P., Celli, B. R., Cazzola, M., Walker, M. J., Danhof, M. et al. (2006). Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 19, 189-199.
- Frey, U. & Suki, B. (2008). Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *The Lancet*, 372, 1088-1099.

- Galobardes, B., Lynch, J. W., & vey Smith, G. (2004). Childhood Socioeconomic Circumstances and Cause-specific Mortality in Adulthood: Systematic Review and Interpretation. *Epidemiol Rev*, 26, 7-21.
- Gappa, M., Paton, J., Baraldi, E., Bush, A., Carlsen, K. H., de Jongste, J. C. et al. (2009). Paediatric HERMES: update of the European Training Syllabus for Paediatric Respir Med. *Eur Respir J*, 33, 464-465.
- Gappa, M., Pillow, J. J., Allen, J. L., Mayer, O., & Stocks, J. (2006). Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: Lung and Chest Wall Mechanics. *Pediatr Pulmonol*, 41, 291-317.
- Garde J, Hervás D, Marco N, Milan JM, & Martos MD (2009). Calculating the prevalence of atopy in children. *Allergol Immunopathol*, 37, 129-134.
- Geddes, E. L., Reid, W. D., Crowe, J., O'Brien, K., & Brooks, D. (2005). Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Med*, 99, 1440-1458.
- Geiger R, Strasak A, Tremel B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V et al. (2007). Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. *J Pediatr*, 150, 395-399
- Gibson, P. G. & Simpson, J. L. (2009). The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*, 64, 728-735.
- Gilliland, F. D., Li, Y. F., & Peters, J. M. (2001). Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 163, 429-436.
- GINA (10 A.D.). Global Initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute 2008. <http://www.ginasthma.com/> [On-line]. Available: <http://www.ginasthma.org>
- Godfrey, S., Carlsen, K. H., & Landau, L. I. (2004). Development of *Pediatr Pulmonol* in the United Kingdom, Europe, and Australasia. *Pediatr Res*, 55, 521-527.
- Gouveia R, Saianda A, Vieira M, Mendes L, Nunes T, Lobo L et al. (2010). Bronquiolite aguda. Poucas indicações para a utilização de exames complementares de diagnóstico. *Acta Pediatr Port*, 41, 69-74.
- Gray L, Peat JK, Belousova E, Xuan W, & Woolcock AJ (2000). Family patterns of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness: an epidemiological study. *Clin Exp Allergy*, 30, 393-399.
- Guerra, S. & Martinez, F. D. (2009). Asthma and COPD. Natural History. In *Asthma and COPD (Second Edition)* (pp. 23-35). Oxford: Academic Press.
- Guerra, S., Sherrill, D. L., Venker, C., Ceccato, C. M., Halonen, M., & Martinez, F. D. (2010). Morbidity and mortality associated with the restrictive spirometric pattern: a longitudinal study. *Thorax*, 65, 499-504.

Bibliografia

- Haland, G., Carlsen, K. C. L., Sandvik, L., Devulapalli, C. S., Munthe-Kaas, M. C., Pettersen, M. et al. (2006). Reduced Lung Function at Birth and the Risk of Asthma at 10 Years of Age. *N Engl J Med*, 355, 1682-1689.
- Hammer, J. & Eber, E. (2005). Preface. In *Paediatric Pulmonary Function Testing*. Basel: Karger.
- Hammond, H. K. & Froelicher, V. F. (2001). Normal and abnormal heart rate responses to exercise. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 27, 271-296.
- Hancox, R. J., Poulton, R., Greene, J. M., McLachlan, C. R., Pearce, M. S., & Sears, M. R. (2009). Associations between birth weight, early childhood weight gain and adult lung function. *Thorax*, 64, 228-232.
- Hankinson, J. L., Odencrantz, J. R., & Fedan, K. B. (1999). Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am.J Respir Crit Care Med*, 159, 179-187.
- Hardy K.A., Schidlow D.V., & Zaeri N. (1988). Obliterative bronchiolitis in children. *Chest*, 93, 460-466.
- Hardy KA (1994). Childhood bronchiolitis obliterans. In Epler GR (Ed.), *Diseases of the bronchioles* (New York: Raven Press, Ltd.
- Hayatbakhsh, M. R., Sadasivam, S., Mamun, A. A., Najman, J. M., Williams, G. M., & Callaghan, M. J. (2009). Maternal smoking during and after pregnancy and lung function in early adulthood: a prospective study. *Thorax*, 64, 810-814.
- Henderson, J., Granell, R., Heron, J., Sherriff, A., Simpson, A., Woodcock, A. et al. (2008). Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*, 63, 974-980.
- Herrera-Rodriguez, D. H., de la Hoz, F., Marino, C., Ramirez, E., Lopez, J. D., & Velez, C. (2007). Adenovirus en Niños Menores de Cinco Años. *Patrones de Circulación, Características Clínicas y Epidemiológicas en Colombia, 1997-2003. Revista de Salud Pública*, 9, 420-429.
- Hirschheimer, M., Silva, P. S. L., Giudici, R., Carrilho, M., Mauad, T., & Ishida, M. (2002). Simultaneous viral infection and childhood bronchiolitis obliterans. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 6, 146-148.
- Hislop, A. A. (2002). Airway and blood vessel interaction during lung development. *J Anat*, 201, 325-334.
- Hodges, I. G., Milner, A. D., Groggins, R. C., & Stokes, G. M. (1982). Causes and management of bronchiolitis with chronic obstructive features. *Arch. Dis. Child.*, 57, 495-499.
- Hogg, J. C. (2001). Role of Latent Viral Infections in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 164, 715-775.
- Hogg, J. C., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W. M., Buzatu, L. et al. (2004). The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 350, 2645-2653.

- Hogg, J. C., McDonough, J. E., Gosselink, J. V., & Hayashi, S. (2009). What Drives the Peripheral Lung-Remodeling Process in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 6, 668-672.
- Hogg, J. C. & Timens, W. (2009). The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 4, 435-459.
- Hoo, A.-F. (2004). The respiratory system in infancy and early childhood. In Neil S & Knowles H (Eds.), *The biology of Child Health* (pp. 122-181). Hampshire: Palgrave MacMillian.
- Hoo, A.-F., Henschen, M., Dezateux, C. A., Costeloe, K. C., & Stocks, J. (1998). Respiratory function among preterm infants whose mothers smoked during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*, 158, 700-705.
- Hoo, A. F., Stocks, J., Lum, S., Wade, A. M., Castle, R. A., Costeloe, K. L. et al. (2004). Development of Lung Function in Early Life: Influence of Birth Weight in Infants of Nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 170, 527-533.
- Hulskamp, G., Pillow, J. J., Dinger, J., & Stocks, J. (2006). Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease of infancy: functional residual capacity. *Pediatr Pulmonol*, 41, 1-22.
- Hulskamp, G., Pillow, J. J., & Stocks, J. (2005). Lung Function Testing in Acute Neonatal Respiratory Disorders and Chronic Lung Disease of Infancy: A Review Series. *Pediatr Pulmonol*, 40, 467-470.
- Hurst, J. R., Perera, W. R., Wilkinson, T. M. A., Donaldson, G. C., & Wedzicha, J. A. (2006). Systemic and Upper and Lower Airway Inflammation at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 173, 71-78.
- Husain A & Habib SS (2008). Pattern Identification Of Obstructive And Restrictive Ventilatory Impairment Through Flow Volume Curves. *Pak J Physiol*, 4, 30-34.
- Isaacs, D., Altman, D. G., Tidmarsh, C. E., Valman, H. B., & Webster, A. D. (1983). Serum immunoglobulin concentrations in preschool children measured by laser nephelometry: reference ranges for IgG, IgA, IgM. *J Clin Pathol*, 36, 1193-1196.
- Jaakkola, J. J. & Gissler, M. (2004). Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *American Journal of Public Health*, 94, 136-140.
- Jackson, B., Kubzansky, L. D., Cohen, S., Weiss, S., & Wright, R. J. (2004). A matter of life and breath: childhood socioeconomic status is related to young adult pulmonary function in the CARDIA study. *Int J Epidemiol*, 33, 271-278.
- Jain, N., Covar, R. A., Gleason, M. C., Newell, J. D., Jr., Gelfand, E. W., & Spahn, J. D. (2005). Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*, 40, 211-218.
- Jenkins, M. A., Hopper, J. L., Bowes, G., Carlin, J. B., Flander, L. B., & Giles, G. G. (1994). Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BR MED J*, 309, 90-93.

Bibliografia

- Jensen, S. P., Lynch, D. A., Brown, K. K., Wenzel, S. E., & Newell, J. D. (2002). High-resolution CT Features of Severe Asthma and Bronchiolitis Obliterans. *Clinical Radiology*, 57, 1078-1085.
- Jobe, A. H. & Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, 163, 1723-1729.
- Jobe, A. H. & Ikegami, M. (2000). Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. *Annu Rev Physiol*, 62, 825-846.
- Jobe, A. J. (1999). The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*, 46, 641-643.
- Johansson, A., Hermansson, G., & Ludvigsson, J. (2004). How should parents protect their children from environmental tobacco-smoke exposure in the home? *Pediatrics*, 113, e291-e295.
- Jones MH, Delfim ML, Kallfelz ML, Vitola L, Pitrez PMC, & SteinR (2002). Pulmonary Function In Infants With Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. In *ATS International Conference 2002* (pp. p.A673). Atlanta, USA.
- Kalsheker, N. & Chappell, S. (2008). The New Genetics and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 5, 257-264.
- Karmaus, W., Dobai, A. L., Ogbuanu, I., Arshard, S. H., Matthews, S., & Ewart, S. (2008). Long-Term Effects of Breastfeeding, Maternal Smoking During Pregnancy, and Recurrent Lower Respiratory Tract Infections on Asthma in Children. *Journal of Asthma*, 45, 688-695.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, & for the Consensus Committee (2005). Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*, 4, 7-26.
- Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, & Postma DS (1997). Decline of FEV₁ by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. 1997. *Thorax*, 52, 820-827.
- Kho, A. T., Bhattacharya, S., Tantisira, K. G., Carey, V. J., Gaedigk, R., Leeder, J. S. et al. (2010). Transcriptomic Analysis of Human Lung Development. *Am J Respir Crit Care Med*, 181, 54-63.
- Kim CK, Kim SW, Kim JS, KohYY, Cohen AH, Deterding RR et al. (2001). Bronchiolitis Obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest*, 120, 1101-1106.
- Kim DK, Yoo Y, Yu J, Choi SH, & Koh YY (2006). Bronchial responsiveness to methacholine and adenosine 5'-monophosphate (AMP) in young children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Acta Paediatrica*, 95, 56-61.
- Kirkby J, Welsh L, Lum S, Fawke J, Rowell V, Thomas S et al. (2008). The EPICure study: Comparison of pediatric spirometry in community and laboratory settings. *Pediatr Pulmonol* 43, 1233-1241. DOI: 10.1002/ppul.20950.
- Klug HE (2010). *Statistics - The essentials for Research*. (3rd ed.).

- Klug, B. & Bisgaard, H. (1997a). Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult. *Eur Respir J* , 10, 1599-1605.
- Klug, B. & Bisgaard, H. (1997b). Repeatability of methacholine challenges in 2- to 4-year-old children with asthma, using a new technique for quantitative delivery of aerosol. *Pediatr Pulmonol*, 23, 278-286.
- Klug, B. & Bisgaard, H. (1998). Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2-7 years. *Pediatr Pulmonol*, 25, 322-331.
- Klug, B., Nielsen, K. G., & Bisgaard, H. (2000). Observer variability of lung function measurements in 2-6-yr-old children. *Eur Respir J* , 16, 472-475.
- Kohansal, R., Martinez-Camblor, P., Agusti, A., Buist, A. S., Mannino, D. M., & Soriano, J. B. (2009). The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited: An Analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 180, 3-10.
- Kozłowska, W. J. & Aurora, P. (2005). Spirometry in the pre-school age group. *Paediatr Respir Rev*, 6, 267-272.
- Kozłowska, W. J., Bush, A., Wade, A., Aurora, P., Carr, S. B., Castle, R. A. et al. (2008). Lung Function from Infancy to the Preschool Years after Clinical Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 178, 42-49.
- Kuiken T & Taubenberger J (2008). Pathology Of Human Influenza Revisited. *Vaccine*, 26, D59-D66.
- Kurland G & Michelson P (2005). Bronchiolitis Obliterans in Children. *Pediatr Pulmonol*, 193-208.
- Lamont DW, Parker L, Cohen MA, White M, Bennett SM, Unwin NC et al. (1998). Early life and later determinants of adult disease: a 50 year follow-up study of the Newcastle Thousand Families cohort. *Public Health*, 112, 85-93.
- Lang WR, Howden CW, Laws J, & Burton JF (1969). Bronchopneumonia with serious sequelae in children with evidence of adenovirus type 21 infection. *Br Med J*, 73-79.
- Laverty A, Jaffé A, & Cunningham S (2008). Establishment of a web-based registry for rare (orphan) pediatric lung diseases in the United Kingdom: The BPOLD registry. *Pediatr Pulmonol*, 43, 451-456.
- Lebecque P, Desmond K, Swartebroeckx Y, Dubois P, Lulling J, & Coates A (1991). Measurement of respiratory system resistance by forced oscillation in normal children: a comparison with spirometric values. *Pediatr Pulmonol.*, 10, 117-122.
- Lebowitz, M. & Burrows, B. (1977). The Relationship of Acute Respiratory Illness History to the Prevalence and Incidence of Obstructive Lung Disorders. *Am. J. Epidemiol*, 105, 544-554.

Bibliografia

- Lee, H. M., Le, H., Lee, B. T., Lopez, V. A., & Wong, N. D. (2010). Forced vital capacity paired with Framingham Risk Score for prediction of All-Cause Mortality in U.S. adults. *Eur Respir J*, 09031936.
- Lenney, W., Boner, A. L., Bont, L., Bush, A., Carlsen, K. H., Eber, E. et al. (2009). Medicines used in respiratory diseases only seen in children. *Eur Respir J*, 34, 531-551.
- Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, Azevedo I, & Guedes-Vaz L (2007). Bronquiolite obliterante pós-infecciosa na criança. *Rev Port Pneumol*, XIII, 495-509.
- Lodge, C. J., Lowe, A. J., & Dharmage, S. C. (2008). Is Reverse Causation Responsible for the Link between Duration of Breastfeeding and Childhood Asthma? *Am J Respir Crit Care Med*, 178, 994-99.
- Lokke, A., Lange, P., Scharling, H., Fabricius, P., & Vestbo, J. (2006). Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*, 61, 935-939.
- Lowe, A. J., Carlin, J. B., Bennett, C. M., Abramson, M. J., Hosking, C. S., Hill, D. J. et al. (2006). Atopic disease and breast-feeding--cause or consequence? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117, 682-687.
- Lowe, A. J., Carlin, J. B., Bennett, C. M., Hosking, C. S., Abramson, M. J., Hill, D. J. et al. (2008). Do boys do the atopic march while girls dawdle? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121, 1190-1195.
- Lowe, L. A., Simpson, A., Woodcock, A., Morris, J., Murray, C. S., & Custovic, A. (2005). Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 231-237.
- Lucas A, Amaral I, Lopes R, & Marques-Pinto L (1988). Pneumopatias a adenovírus. *Rev Port Pediatr*, 19, 61-66.
- Lum, S., Hulskamp, G., Merkus, P., Baraldi, E., Hofhuis, W., & Stocks, J. (2006). Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol*, 41, 199-214.
- Machado A, Nicolau R, & Dias CM (2009). Consumo de tabaco na população portuguesa retratado pelo Inquérito Nacional de Saúde (2005/2006). *Rev Port Pneumol*, XV, 1005-1027.
- MacIntyre, N., Crapo, R. O., Viegi, G., Johnson, D. C., van der Grinten, C. P. M., Brusasco, V. et al. (2005). Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*, 26, 720-735.
- Macklem, P. T. & Murphy, B. (1974). The forces applied to the lung in health and disease. *The American Journal of Medicine*, 57, 371-377.
- MacLean, J. E., Atenafu, E., Kirby-Allen, M., MacLusky, I. B., Stephens, D., Grasemann, H. et al. (2008). Longitudinal Decline in Lung Volume in a Population of Children with Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 178, 1055-1059.

- Make, B. J. & Martinez, F. J. (2008). Assessment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 5, 884-890.
- Mannino, D. M. (2008a). Coexisting Asthma and COPD. *Chest*, 134, 1-2.
- Mannino, D. M. (2008b). Should we be using statistics to define disease? *Thorax*, 63, 1031-1032.
- Mao Y, Ugnat AM, Semenciw R, Fincham S, & and the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group (2001). Socioeconomic status and lung cancer risk in Canada. *International Journal of Epidemiology*, 30, 809-817.
- Marco R, Accordini S, Cerveri I, Sunyer J, Neukirch F, Künzli N et al. (2004). An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax*, 59, 120-125.
- Markopoulou, K. D., Cool, C. D., Elliot, T. L., Lynch, D. A., Newell, J. D., Jr., Hale, V. A. et al. (2002). Obliterative bronchiolitis: varying presentations and clinicopathological correlation. *Eur Respir J*, 19, 20-30.
- Marra, F., Marra, C. A., Richardson, K., Lynd, L. D., Kozyrskyj, A., Patrick, D. M. et al. (2009). Antibiotic Use in Children Is Associated With Increased Risk of Asthma. *Pediatrics*, 123, 1003-1010.
- Martinez FD, Cline M, & Burrows B (1992). Increased incidence of asthma in Children of Smoking mothers. *Pediatrics*, 89, 21-26.
- Martinez, F. D., Cline, M., & Burrows, B. (1992). Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*, 89, 21-26.
- Martinez, F. D., Wright, A. L., Taussig, L. M., Holberg, C. J., Halonen, M., Morgan, W. J. et al. (1995). Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*, 332, 133-138.
- Martinez, F. D. (2009). The Origins of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Early Life. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 6, 272-277.
- Mascarenhas J, Azevedo A, & Bettencourt P (2010). Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.*, 16, 106-111.
- Massie R & Armstrong D (1999). Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans post respiratory syncytial virus infection: think again. *J Paediatr Child Health*, 35, 497-498.
- Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SSM et al. (2008). Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Jornal de Pediatria* 84, 337-343.
- Mauad T & Dolhnikoff M (2002). Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*, 33, 466-474.

Bibliografia

- Mauad T, van Schadewijk A, Schrupf J, Hack CE, Fernezlian S, Garippo AL et al. (2004). Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*, 38, 233-239.
- McAdams AJ. (1955). Bronchiolitis Obliterans. *American Journal of Medicine* 19, 314-322.
- McFetridge L, McMorrow A, Morrison PJ, & Shields MD (2009). Surfactant Metabolism Dysfunction and Childhood Interstitial Lung Disease (chILD). *Ulster Med J*, 78, 7-9.
- McKenzie, S. A. & Bush, A. (2002). Difficult asthma in children. *Thorax*, 57, 915-916.
- Meqdam MM & Subaih SH (2006). Rapid detection and clinical features of infants and young children with acute lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 47, 129-133.
- Merkus PJ, ten Have-Opbroek AA, & Quanjer PH (1996). Human lung growth: a review. *Pediatr Pulmonol*, 21, 383-397.
- Merkus, P. J. (2003). Effects of childhood respiratory diseases on the anatomical and functional development of the respiratory system. *Paediatr Respir Rev*, 4, 28-39.
- Meyers, D. A., Larj, M. J., & Lange, L. (2004). Genetics of Asthma and COPD*. *Chest*, 126, 105S-110S.
- Midodzi, W. K., Rowe, B. H., Majaesic, C. M., Saunders, L. D., & Senthilselvan, A. (2010). Early Life Factors Associated with Incidence of Physician-diagnosed Asthma in Preschool Children: Results from the Canadian Early Childhood Development Cohort Study. *Journal of Asthma*, 47, 7-13.
- Miller, M. R., Crapo, R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R. et al. (2005a). General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*, 26, 153-161.
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A. et al. (2005b). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 26, 319-338.
- Mizuta, K., Abiko, C., Aoki, Y., Murata, T., Katsushima, N., Sakamoto, M. et al. (2006). A Slow Spread of Adenovirus Type 7 Infection after Its Re-Emergence in Yamagata, Japan, in 1995. *Microbiology and Immunology*, 50, 553-558.
- Mocelin, H. T., Fischer, G. B., Iriar, K. L., & Cunha, L. S. (2004). Evaluacion clinica y funcional de ninos con bronquiolitis obliterante post-infecciosa con seguimiento a largo plazo. *Revista chilena de pediatria*, 75, 12-17.
- Moonnumakal SP & Fan, L. L. (2008). Bronchiolitis obliterans in children. *Current Opinion in Pediatrics* 20, 272-278.
- Moore, W. C., Meyers, D. A., Wenzel, S. E., Teague, W. G., Li, H., Li, X. et al. (2010). Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*, 181, 315-323.

- Moran TJ & Hellstrom HR (1958). Bronchiolitis obliterans. An Experimental Study of the Pathogenesis and the Use of Cortisone in Modification of the Lesions. *AMA Archives of Pathology*, 66, 691-707.
- Morens, D., Taubenberger, J., & Fauci, A. (2008). Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness. *The Journal of Infectious Diseases*, 198, 962-970.
- Morgan, W. J., Stern, D. A., Sherrill, D. L., Guerra, S., Holberg, C. J., Guilbert, T. W. et al. (2005). Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-up through Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*, 172, 1253-1258.
- Murtagh P, Giubergia V, Viale D, Bauer G, & Gonzalez-Pena H (2009). Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmonol*, 44, 450-456.
- Murtagh, P., Cerqueiro, C., Halac, A., Avila, M., & Kajon, A. (1993). Adenovirus type 7h respiratory infections: a report of 29 cases of acute lower respiratory disease. *Acta Pediatr*, 82, 557-561.
- Narang I, Baraldi E, Silverman M, & Bush A (2006). Airway Function Measurements and the Long-Term Follow-Up of Survivors of Preterm Birth With and Without Chronic Lung Disease . *Pediatr Pulmonol*, 41, 497-508.
- Nicod, L. P. (2006). Mechanisms of Airway Obliteration after Lung Transplantation. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 3, 444-449.
- Nishimura, K., Izumi, T., Tsukino, M., & Oga, T. (2002). Dyspnea Is a Better Predictor of 5-Year Survival Than Airway Obstruction in Patients With COPD*. *Chest*, 121, 1434-1440.
- Nja, F., Nystad, W., Hetlevik, O., Lodrup Carlsen, K. C., & Carlsen, K. H. (2003). Airway infections in infancy and the presence of allergy and asthma in school age children. *Arch. Dis. Child.*, 88, 566-569.
- Northway, W. H., Moss, R. B., Carlisle, K. B., Parker, B. R., Popp, R. L., Pitlick, P. T. et al. (1990). Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*, 323, 1793-1799.
- Nunes T & Bandeira T (2002). Displasia Broncopulmonar revisitada - dez anos de experiência numa consulta de referência. *Acta Pediatr Port*, 33, 169-179.
- Nunes T, Bandeira T, & Amaral MI (2000). Pensar em tuberculose... isolar o bacilo. Descrição de 5 casos e revisão da literatura sobre a marcha diagnóstica em tuberculose na criança. *Acta Pediatr Port*, 31, 17-22.
- Nystad, W., Samuelsen, S. O., Nafstad, P., Edvardsen, E., Stensrud, T., & Jaakkola, J. J. (2002). Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax*, 57, 1021-1027.
- O'Reilly RC, He Z, Bloedon E, Papsin B, Lundy L, Bolling L et al. (2008). The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children. *Laryngoscope*, 118, 1-9.

Bibliografia

- Oostveen E, Dom S, Desager K, Hagendorens M, De Backer W, & Weyler J (2010). Lung function and bronchodilator response in 4-year-old children with different wheezing phenotypes. *Eur Respir J*, 35, 865-72.
- Oswald, H., Phelan, P. D., Lanigan, A., Hibbert, M., Carlin, J. B., Bowes, G. et al. (1997). Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol*, 23, 14-20.
- Panitch HB, Callahan CW Jr, & Schidlow DV (1993). Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med*, 14, 715-731.
- Patel, A., Hurst, J., & Wedzicha, J. (2010). The Potential Value of Biomarkers in Diagnosis and Staging of COPD and Exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med*, 31, 267-275.
- Paull K, Covar R, Jain N, Gelfand EW, & Spahn JD (2005). Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002. *Pediatr Pulmonol*, 39, 311-317.
- Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R. et al. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, 26, 948-968.
- Pequito M, Branco AS, Pereira L, Barreto C, Lito L, & Bandeira T (2002). Bronquiolite Aguda: atualização de conceitos terapêuticos e profiláticos (Acute bronchiolitis: Present therapeutic and prophylactic concepts). *Acta Pediatr Port*, 33, 93-98.
- Pereira J, Bastardo C, Pereira L, & Bandeira T (2001). Can chronic obstructive lung disease (COPD) criteria be used to manage bronchiectasis and obliterative bronchiolitis in children surviving severe lung infection? Poster com apresentação oral. 2001. In 11th Annual ERS Congress.
- Phelan, P. D., Robertson, C. F., & Olinsky, A. (2002). The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109, 189-194.
- Pichler, M. N. (2000). Severe adenovirus bronchiolitis in children. *Acta Paediatrica*, 89, 1387-1389.
- Pillow, J. J., Frerichs, I., & Stocks, J. (2006). Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: global and regional ventilation inhomogeneity. *Pediatr Pulmonol*, 41, 105-121.
- Pinto-Mendes J (2008). Infecção na modulação da asma. *Rev Port Pneumol*, XIV, 647-675.
- Pinto-Plata, V., Toso, J., Lee, K., Park, D., Bilello, J., Mullerova, H. et al. (2007). Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. *Thorax*, 62, 595-601.
- Postma DS & Boezen, H. M. (2004). Rationale for the Dutch Hypothesis. *Chest*, 126, 96S-104S.
- Pozo J & Argente J (2000). Técnicas auxológicas. *An Esp Ped*, 52, 192-198.
- Prietsch SOM, Fischer GB, César JA, Fabris AR, Mehanna H, Ferreira THP et al. (2002). Acute disease of the lower airways in children under five years of age: role of domestic environment and maternal cigarette smoking. *J Pediatr*, 78, 415-422.

- Pujades-Rodriguez, M., Lewis, S., Mckeever, T., Britton, J., & Venn, A. (2009). Effect of living close to a main road on asthma, allergy, lung function and chronic obstructive pulmonary disease. *Occup Environ Med*, 66, 679-684.
- Quanjer, P. H., Borsboom, G. J., Brunekreff, B., Zach, M., Forche, G., Cotes, J. E. et al. (1995). Spirometric reference values for white European children and adolescents: Polgar revisited. *Pediatr Pulmonol*, 19, 135-142.
- Quintas S, Boto A, Pereira L, Barreto C, Lito L, & Bandeira T (2002). Pneumonia aguda da comunidade na criança - decisão terapêutica. *Acta Pediatr Port*, 33, 85-92.
- Rabe, K. F., Beghe, B., Luppi, F., & FABBRI, L. M. (2007). Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 1222-1232.
- Rasmussen, F., Taylor, D. R., Flannery, E. M., Cowan, J. O., Greene, J. M., Herbison, G. P. et al. (2002). Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV₁/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 1480-1488.
- Ratjen, F. (2009). Update in Cystic Fibrosis 2008. *Am J Respir Crit Care Med*, 179, 445-448.
- Ravikumar, P., Yilmaz, C., Dane, D. M., Johnson, R. L., Jr., Estrera, A. S., Hsia, C. C. W. et al. (2007). Developmental signals do not further accentuate nonuniform postpneumonectomy compensatory lung growth. *Journal of Applied Physiology*, 102, 1170-1177.
- Reddel, H. K., Taylor, D. R., Bateman, E. D., Boulet, L. P., Boushey, H. A., Busse, W. W. et al. (2009). An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations: Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *Am J Respir Crit Care Med*, 180, 59-99.
- Reilly, J. J. (2008). COPD and Declining FEV₁ - Time to Divide and Conquer? *N Engl J Med*, 359, 1616-1618.
- Reina J, Ferres F, Gutiérrez O, Ruiz de Gopegui E, & González-Cárdenas M (2004). Study of the clinical and epidemiological characteristics of respiratory infections caused by adenovirus in a pediatric population (1997-2003). *An Pediatr (Barc)*, 61, 137-142.
- Rennard, S. I. & Vestbo, J. (2008). Natural Histories of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 5, 878-883.
- Riedi CA (2006). Pesquisa De Mutações Cftr Em Crianças E Adolescentes Com Bronquiolite Obliterante Pós-Infecciosa. Curitiba. Dissertação de Doutorado
- Rocholl C, Gerber K, Daly J, Pavia AT, & Byington CL (2004). Adenoviral Infections in Children: The Impact of Rapid Diagnosis. *Pediatrics*, 113, 51-56.
- Rosenthal, M., Bain, S. H., Cramer, D., Helms, P., Denison, D., Bush, A. et al. (1993). Lung function in white children aged 4 to 19 years: I-Spirometry. *Thorax*, 48, 794-802.

Bibliografia

- Rossi, U. G. & Owens, C. M. (2005). The radiology of chronic lung disease in children. *Arch. Dis. Child.*, 90, 601-607.
- Ryu, J. H., Myers, J. L., & Swensen, S. J. (2003). Bronchiolar Disorders. *Am J Respir Crit Care Med*, 168, 1277-1292.
- S.Lum, J.Stocks, R.Castile, S.Davies, M.Henschen, M.Jones et al. (2005). ATS/ERS Statement: Raised Volume Forced Expirations in Infants: Guidelines for Current Practice. *Am J Respir Crit Care Med*, 172, 1463-1471.
- Saglani, S., Papaioannou, G., Khoo, L., Ujita, M., Jeffery, P. K., Owens, C. et al. (2006). Can HRCT be used as a marker of airway remodelling in children with difficult asthma? *Respiratory Research*, 7, 46.
- Saglani, S., Payne, D. N., Zhu, J., Wang, Z., Nicholson, A. G., Bush, A. et al. (2007). Early Detection of Airway Wall Remodeling and Eosinophilic Inflammation in Preschool Wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*, 176, 858-864.
- Saianda A, Gouveia R, & Bandeira T. (2004). Bronquiolite aguda. Auditoria de 3 anos de internamento. *Sessão Clínica (dados não publicados)*.
- Saianda A, Gouveia R, Nunes T, Pereira L, Barreto C, & Bandeira T. (2005). Acute bronchiolitis in hospitalised patients: inappropriate use of corticosteroids. *ERS Congress Abstract* acessível em <http://www.ers-education.org/pages/default.aspx?id=335>.
- Saianda, A. & Bandeira T (2009). Estudo funcional respiratório do lactente - estado da arte e aplicabilidade clínica. (Infant lung function: state of the art and clinical application). *Acta Pediatr Port*, 40, 168-174.
- Salvi, S. S. & Barnes, P. J. (2009). Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *The Lancet*, 374, 733-743.
- Sampaio I, Constant C, Fernandes R, Bandeira T, & Trindade JC (2010). Abordagem diagnóstica e terapêutica da sibilância em idade pré-escolar. *Acta Pediatr Port*, submetido para publicação.
- Santos RV, Rosário NA, & Ried CA (2004). Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças. *J Bras Pneumol*, 30, 20-25.
- Scholtens, S., Wijga, A. H., Brunekreef, B., Kerkhof, M., Hoekstra, M. O., Gerritsen, J. et al. (2009). Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study. *Thorax*, 64, 604-609.
- Sears, M. R., Greene, J. M., Willan, A. R., Wiecek, E. M., Taylor, D. R., Flannery, E. M. et al. (2003). A Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. *N Engl J Med*, 349, 1414-1422.
- Shaheen, S. O. & Barker, D. J. P. (1994). Early lung growth and chronic airflow obstruction. *Thorax*, 49, 533-536.

- Shaya, F. T., Dongyi, D., Akazawa, M. O., Blanchette, C. M., Wang, J., Mapel, D. W. et al. (2008). Burden of Concomitant Asthma and COPD in a Medicaid Population*. *Chest*, 134, 14-19.
- Sheehan, R. E., Wells, A. U., Copley, S. J., Desai, S. R., Howling, S. J., Cole, P. J. et al. (2002). A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J* , 20, 581-587.
- Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, & Burrows B (1991). Smoking and symptom effects on the curves of lung function growth and decline. *Am Rev Respir Dis*, 144, 17-22.
- Sherrill DL, Martinez FD, Lebowitz MD, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP et al. (1992). Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand Children. *Am Rev Respir Dis*, 145, 1136-1141.
- Siafakas, N. M., Vermeire, P., Pride, N. B., Paoletti, P., Gibson, J., Howard, P. et al. (1995). Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* , 8, 1398-1420.
- Sibtain NA & Padley SPG (2004). HRCT in small and large airways diseases. *Eur Radiol*, 14, L31-L43.
- Sigurs, N., Gustafsson, P. M., Bjarnason, R., Lundberg, F., Schmidt, S., Sigurbergsson, F. et al. (2005). Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy and Asthma and Allergy at Age 13. *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 137-141.
- Silverman, E. K., Spira, A., & Pare, P. D. (2009). Genetics and Genomics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 6, 539-542.
- Silvestri, I. C., Pereira, C. A. d. C., & Rodrigues, S. C. S. (2008). Comparação da variação de resposta ao broncodilatador através da espirometria em portadores de asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica. *J Bras Pneumol*, 34, 675-682.
- Sin, D. D. & Vestbo, J. (2009). Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 6, 543-545.
- Singer JD & Willett JB (2003). *Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurrence*. New York: Oxford University Press.
- Sly PD, Soto-Quiros ME, Landau LI, Hudson I, & Newton-John H (1984). Factors predisposing to abnormal pulmonary function after adenovirus type 7 pneumonia. *Arch. Dis. Child.*, 59, 935-939.
- Sly, P. D., Boner, A. L., Bjornsdottir, U. S., Bush, A., Custovic, A., Eigenmann, P. A. et al. (2008). Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *The Lancet*, 372, 1100-1106.
- Smith, K. J. & Fan, L. L. (2006). Insights into post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Thorax*, 61, 462-463.

Bibliografia

- Smyth, A. R., Barbato, A., Beydon, N., Bisgaard, H., de Boeck, K., Brand, P. et al. (2010). Respiratory Meds for children: current evidence, unlicensed use and research priorities. *Eur Respir J*, 35, 247-265.
- Soriano, J. B., Davis, K. J., Coleman, B., Visick, G., Mannino, D., & Pride, N. B. (2003). The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*, 124, 474-481.
- Spahn, J. D., Cherniack, R., Paull, K., & Gelfand, E. W. (2004). Is Forced Expiratory Volume in One Second the Best Measure of Severity in Childhood Asthma? *Am J Respir Crit Care Med*, 169, 784-786.
- Stanojevic S, Wade A, Stocks J, & et al (2008). All Age Reference Ranges for Spirometry. http://www.ich.ucl.ac.uk/ich/academicunits/growinglungs/CustomMenu_06.
- Stanojevic, S., Wade, A., Cole, T. J., & Stocks, J. (2007). Population-specific reference equations? *Eur Respir J*, 29, 215.
- Stanojevic, S., Wade, A., Cole, T. J., Lum, S., Custovic, A., Silverman, M. et al. (2009). Spirometry Centile Charts for Young Caucasian Children: The Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*, 180, 547-552.
- Stanojevic, S., Wade, A., Stocks, J., Hankinson, J., Coates, A. L., Pan, H. et al. (2008). Reference Ranges for Spirometry Across All Ages: A New Approach. *Am J Respir Crit Care Med*, 177, 253-260.
- Stein, C. E., Kumaran, K., Fall, C. H. D., Shaheen, S. O., Osmond, C., & Barker, D. J. P. (1997a). Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax*, 52, 895-899.
- Stein, R. T., Holberg, C. J., Morgan, W. J., Wright, A. L., Lombardi, E., Taussig, L. et al. (1997b). Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*, 52, 946-952.
- Stein, R. T., Holberg, C. J., Sherrill, D., Wright, A. L., Morgan, W. J., Taussig, L. et al. (1999). Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life. *Am J Epidemiol*, 149, 1030-1037.
- Stern, D. A., Morgan, W. J., Halonen, M., WRIGHT, A. L., & Martinez, F. D. (2008). Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *The Lancet*, 372, 1058-1064.
- Stern, D. A., Morgan, W. J., WRIGHT, A. L., Guerra, S., & Martinez, F. D. (2007). Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *The Lancet*, 370, 758-764.
- Stern, E. J., Swensen, S. J., Hartman, T. E., & Frank, M. S. (1995). CT mosaic pattern of lung attenuation: distinguishing different causes. *Am. J. Roentgenol*, 165, 813-816.

- Stocks, J., Henschen, M., Hoo, A.-F., Costeloe, K. C., & Dezateux, C. A. (1997). Influence of ethnicity and gender on airway function in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*, 156, 1855-1862.
- Stocks, J. & Hislop, A. A. (2001). Structure and function of the respiratory system: Developmental aspects and their relevance to aerosol therapy. In H.Bisgaard, C. O'Callaghan, & G. C. Smaldone (Eds.), *Drug Delivery to the Lung: Clinical Aspects*. (pp. 47-104). New York: Marcel Dekker, Inc.
- Stocks, J. & Lum, S. (2005). Applications and future directions of infant pulmonary function testing. In J.Hammer & E. Eber (Eds.), *Paediatric Pulmonary Function Testing: (1st ed., pp. 78-93)*. Karger, Basel.
- Stocks, J., Sly, P. D., Tepper, R. S., & Morgan, W. J. (1996). *Infant Respiratory Function Testing. (1 ed.)* New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Strachan, D. P. & Cook, D. G. (1997). Parental smoking and lower respiratory illness in early childhood. *Thorax*, 52, 905-914.
- Strachan, D. P., Butland, B. K., & Anderson, H. R. (1996). Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BR MED J* , 312, 1195-1199.
- Subbarao, P., Lebecque, P., Corey, M., & Coates, A. L. (2004). Comparison of spirometric reference values. *Pediatr Pulmonol*, 37, 515-522.
- Svanes, C., Omenaas, E., Jarvis, D., Chinn, S., Gulsvik, A., & Burney, P. (2004). Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*, 59, 295-302.
- Tashkin, D. P., Altose, M. D., Connett, J. E., Kanner, R. E., Lee, W. W., & Wise, R. A. (1996). Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 153, 1802-1811.
- Taubenberger JK & Morgan WJ (2008). The Pathology of Influenza Virus Infections. *Annu Rev Pathol*, 3, 499-522.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, & Martinez FD (2003). Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111, 661-675.
- Taussig, L. M., Wright, A. L., Holberg, C. J., Halonen, M., Morgan, W. J., & Martinez, F. D. (2003). Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*, 111, 661-675.
- Taussig, L. M., Wright, A. L., Morgan, W. J., Harrison, R. H., Ray, C. G., & The Group (1989). The Tucson children's respiratory study. I Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. *American Journal of Epidemiology*, 129, 1219-1231.

Bibliografia

- Taussig, L. M., Wright, A. L., Morgan, W. J., Harrison, H. R., Ray, C. G., & The Group (1989). The Tucson Children's Respiratory Study: I. Design And Implementation of a Prospective Study of Acute and Chronic Respiratory Illness In Children. *129*, 1219-1231.
- Teper A, Fischer GB, & Jones MH (2002). Respiratory sequelae of viral diseases: from diagnosis to treatment. *Jornal de Pediatria*, 78 (Suppl. 2), S187-S194.
- Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, & Vidaurreta SM (1999). Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr*, 134, 730-733.
- Teper AM, Marcos SY, heiler G, Colom AJ, & Fainboim L. (2004). Association between HLA and the Incidence of Bronchiolitis Obliterans (BO) in Argentina. *Am J Respir Crit Care Med* 169, A382.
- Thais Mauad, Annemarie van Schadewijk, Jasmijn Schruppf, Erik Hack, Sandra Fernezlian, Ana L.Garippo et al. (2004). Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*, 38, 233 - -239.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group (2000). Long-Term Effects of Budesonide or Nedocromil in Children with Asthma. *N Engl J Med*, 343, 1054-1063.
- Tiewsoh, K., Lodha, R., Pandey, R., Broor, S., Kalaivani, M., & Kabra, S. (2009). Factors determining the outcome of children hospitalized with severe pneumonia. *BMC Pediatrics*, 9, 15.
- Tsai, V. & Oman, J. (2008). Stevens-Johnson Syndrome after Mycoplasma Pneumoniae Infection. *Journal of Emergency Medicine*, In Press, Corrected Proof.
- Turner, S. W., Khoo, S. K., Laing, I. A., Palmer, L. J., Gibson, N. A., Rye, P. et al. (2004). beta2 adrenoceptor Arg16Gly polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children. *Clin Exp Allergy*, 34, 1043-1048.
- Turner, S. W., Palmer, L. J., Rye, P. J., Gibson, N. A., Judge, P. K., Young, S. et al. (2002a). Infants with flow limitation at 4 weeks: outcome at 6 and 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 1294-1298.
- Turner, S. W., Young, S., Landau, L. I., & Le Souëf, P. N. (2002b). Reduced lung function both before bronchiolitis and at 11 years. *Arch. Dis. Child.*, 87, 417-420.
- Twiss, J., Stewart, A. W., & Byrnes, C. A. (2006). Longitudinal pulmonary function of childhood bronchiectasis and comparison with cystic fibrosis. *Thorax*, 61, 414-418.
- Ulrik, C. S. & Backer, V. (1998). Longitudinal Determinants of Bronchial Responsiveness to Inhaled Histamine. *Chest*, 113, 973-979.
- Vale MC & Oliveira G (2009). Consentimento Informado em Menores. http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/Documentos/DOCUMENTOS_REFLEXAO, acedido pela última vez em Out 2009.

- van den Nieuwenhof, L., Schermer, T., Heijdra, Y., Bottema, B., Akkermans, R., Folgering, H. et al. (2008). Are asymptomatic airway hyperresponsiveness and allergy risk factors for asthma? A longitudinal study. *Eur Respir J*, 32, 70-76.
- Vestbo J & Prescott E (1998). Update on the "Dutch hypothesis" for chronic respiratory disease. *Thorax*, 53, S15-S19.
- Viegi, G., Scognamiglio A, Baldacci, S., Pistelli, F., & Carrozzi, L. (2001). Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiration*, 68, 4-19.
- Visscher, D. W. & Myers, J. L. (2006). Bronchiolitis: The Pathologist's Perspective. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 3, 41-47.
- Vlaardingerbroek, H., van Goudoever, J. B., & van den Akker, C. H. P. (2009). Initial nutritional management of the preterm infant. *Earl Hum Devel*, 85, 691-695.
- Vollmer, W. M., Gislason, T., Burney, P., Enright, P. L., Gulsvik, A., Kocabas, A. et al. (2009). Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J*, 34, 588-597.
- Vrijlandt, E. J. L. E., Gerritsen, J., Boezen, H. M., Grevink, R. G., & Duiverman, E. J. (2006). Lung Function and Exercise Capacity in Young Adults Born Prematurely. *Am J Respir Crit Care Med*, 173, 890-896.
- Wachowski, O., Demirakoa, S., Muller, K. M., & Scheurlen, W. (2003). *Mycoplasma pneumoniae* associated organising pneumonia in a 10 year old boy. *Arch. Dis. Child.*, 88, 270-272.
- Waites, K. B. & Talkington, D. F. (2004). *Mycoplasma pneumoniae* and Its Role as a Human Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 17, 697-728.
- Wang, X., Mensinga, T. T., Schouten, J. P., Rijcken, B., & Weiss, S. T. (2004). Determinants of Maximally Attained Level of Pulmonary Function. *Am J Respir Crit Care Med*, 169, 941-949.
- Wanger, J., Clausen, J. L., Coates, A., Pedersen, O. F., Brusasco, V., Burgos, F. et al. (2005). Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*, 26, 511-522.
- Warner JO & Marshall WC (1976). Crippling lung disease after measles and adenovirus infection. *Br J Dis Chest*, 70, 89-94.
- Weiss, S. T. (2010). What Genes Tell us about the Pathogenesis of Asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 181, 1170-1173.
- Wenman, W. M., Pagtakhan, R. D., Reed, M. H., Chernick, V., & Albritton, W. (1982). Adenovirus bronchiolitis in Manitoba: epidemiologic, clinical, and radiologic features. *Chest*, 81, 605-609.
- Wenzel, S. E. & Covar, R. (2006). Update in Asthma 2005. *Am J Respir Crit Care Med*, 173, 698-706.

Bibliografia

- Wetter, D. A. & Camilleri, M. J. (2010). Clinical, Etiologic, and Histopathologic Features of Stevens-Johnson Syndrome During an 8-Year Period at Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*, 85, 131-138.
- Wong, P. M., Lees, A. N., Louw, J., Lee, F. Y., French, N., Gain, K. et al. (2008). Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*, 32, 321-328.
- Wood, R. E. & Fink, R. J. (1978). Applications of Flexible Fiberoptic Bronchoscopes in Infants and Children. *Chest*, 73, 737-740.
- Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, & Myers J (1992). Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis*, 146, 240-262.
- Wunsch Filho, Victor; Antunes, José Leopoldo Ferreira; Boing, Antonio Fernando And Lorenzi, Ricardo Luiz. Perspectivas da investigação sobre determinantes sociais em câncer. *Physis* [online]. 2008, vol.18, n.3, pp. 427-450
- Xu, X., Golden, J. A., Dolganov, G., Jones, K. D., Donnelly, S., Weaver, T. et al. (2005). Transcript Signatures of Lymphocytic Bronchitis in Lung Allograft Biopsy Specimens. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 24, 1055-1066.
- Yalcin E, Dogru D, Haliloglu M, & et al (2003). Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration*, 70, 371-375.
- Yamaguti WPS, Shibao S, Chammas JMS, Ribeiro M, Cukier A, & Carvalho CRF (2008). Air trapping: The major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology*, 13. 138/144.
- Yang, T. O., Lunt, I., & Sylva, K. (2009). Peer Stress-Related Coping Activities in Young Adolescents' Asthma Management. *Journal of Asthma*, 46, 613-617.
- Yoo, Y., Yu, J., Kim, D. K., Choi, S. H., Kim, C. K., & Koh, Y. Y. (2006). Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J*, 27, 36-41.
- Yu-Yu Chuang, Cheng-Hsun Chiu, Kin-Sun Wong, Joyce-Guei Huang, Yhu-Chering Huang, Luan-Yin Chang et al. (2003). Severe adenovirus infection in children. *J Microbiol Immunol Infect*, 36, 37-40.
- Zemanick, E. T., Harris, J. K., Conway, S., Konstan, M. W., Marshall, B., Quittner, A. L. et al. (2010). Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. *Journal of Cystic Fibrosis*, 9, 1-16.
- Zenteno, A., Puppo, G., Gonzalez, V., Pavën, T., Vera, U., Torres, C. et al. (2008). Test de marcha de seis minutos en niños con bronquiolitis obliterante postviral: Correlación con espirometria. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 24, 15-19.
- Zeskind, J. E., Lenburg, M. E., & Spira, A. (2008). Translating the COPD Transcriptome: Insights into Pathogenesis and Tools for Clinical Management. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 5, 834-841.

- Zhang L, Irion K, da Silva Porto N, & Abreu e Silva F. (1999). High resolution computed tomography in pediatric patients with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J.Thorac.Imaging* 14, 85-89.
- Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, Silva Porto N et al. (2000). Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*, 29, 341-350.

ANEXOS**Anexo 1 – Ficha de extracção de dados dos processos clínicos
Doentes com BO**

Identificação					
NID		sexo		data nascim.	
Nome					
Contacto					
Antecedentes pessoais/familiares					
Idade gestacional		peso nasc.		local parto	
OMA anterior		pieira ant.		peso actual	
Outras patologias					
Internamento					
data internamento		Data alta		Unidade	
clínica à entrada					
polipneia/FR		SPO2		tiragem	
apneia		pieira		febre	
obstrução nasal		tosse		pert.alimen	
	não	sim	duração (dias)		
UCIPED					
ventilação					
oxigénio				débito/modo	
atrovent					
salbutamol					
	não	sim	Inalados/sistémicos	quais	
corticoides					
	não	sim	quais	razão/OMA	
antibióticos		data			
outras terapêuticas					

Anexos

	não	sim	data	bactérias	virus
ex. das secreções					
	data	PCR	leucocitos	neutrofilos	plaquetas
análises					
	não	sim	data	alterações	
rx torax					
alta					
clínica (sintom/assintomat)					

Anexo 2 – Carta informativa ao próprio ou às famílias

AVALIAÇÃO EM DOENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA - BRONQUIOLITE OBLITERANTE / ASMA GRAVE

Caros Pais, (ou ao Próprio)

Como Responsável por uma Criança/Jovem com uma das situações acima, gostaríamos de o convidar a participar num estudo que tem como objectivo contribuir para um melhor conhecimento sobre os mecanismos que conduzem a doença pulmonar crónica na criança.

A maior parte dos estudos que lhe propomos são estudos que ou já foram realizados pelo seu filho / sua filha ou são habitualmente efectuados para um melhor esclarecimento da situação clínica. No entanto, um estudo como este, envolve uma padronização de critérios que poderá conduzir à repetição de alguns estudos que já tenha realizado, sobretudo se existirem dúvidas relativamente aos resultados desses estudos ou se forem estudos que se modificam com o tempo e portanto a reavaliação for igualmente importante para o seu filho / sua filha (p.e. os testes de alergia e de função respiratória).

O nosso objectivo é que a realização destes testes seja o mais agradável possível. Naturalmente serão reembolsados pelos custos da viagem e subsistência essencial, no dia da consulta.

Qual a razão pela qual este estudo está a ser efectuado?

Estamos a estudar a evolução clínica e funcional dos doentes com doença obstrutiva crónica das vias aéreas. Este estudo está a ser elaborado para que possamos compreender melhor o que é que desencadeia e como evolui uma criança que apresenta desde cedo um padrão obstrutivo com tosse, sibilância, crises de falta de ar e intolerância ao esforço. Algumas destas crianças manifestam esta sintomatologia até à idade adulta, enquanto que outras evoluem praticamente sem alterações. Estamos a tentar compreender porque é que algumas crianças melhoram com o tempo e outras não e os mecanismos que podem estar subjacentes a esta evolução.

O que é que esta avaliação envolve?

A data e a hora da visita serão combinados previamente consigo e confirmados pelo telefone. No dia da visita será preenchido um inquérito para complementar e actualizar a informação clínica já disponível. Serão determinados o peso e a altura, será efectuada colheita de sangue e testes de função respiratória. Caso exista necessidade de repetir a TAC torácica será informado previamente.

A colheita de sangue será efectuada após aplicação de um analgésico local e servirá para determinar o hemograma e medir os mecanismos imunológicos de defesa e alergia do seu filho / da sua filha e determinação do padrão de resposta inflamatória às infecções. Algum sangue ficará guardado num frigorífico a baixa temperatura, no caso de haver necessidade de repetição destes testes ou no caso de se decidir testar outro componente que pareça importante no esclarecimento da evolução destes doentes. No caso de isto acontecer, caso deseje, ser-lhe-á comunicada previamente esta decisão.

Os testes de função respiratória consistirão na determinação dos valores de sopro forçado e na determinação dos volumes pulmonares, antes e após a administração de um broncodilatador. Estes testes serão efectuados numa cabine transparente e será necessária a utilização de uma pinça nasal. Será ainda determinada a transferência de gases através da membrana dos alvéolos por inalação CO numa dose que naturalmente não desencadeia prejuízo para o seu filho / a sua filha. Todos estes testes serão repetidos três a quatro vezes para obter os melhores valores possíveis.

Em seguida serão efectuados testes cutâneos para determinação da alergia do seu filho / da sua filha a substâncias comuns.

A execução de todo este protocolo demorará em média 3 a 3h30min.

Os exames agora propostos são maioritariamente sobreponíveis aos que se efectuam na prática clínica diária. Não se espera que nenhuma criança faça algum procedimento que ele/a ou os pais recusem efectuar. A criança e a família são livres de interromper o protocolo na altura em que decidirem.

Esta avaliação será efectuada numa altura que for conveniente e as despesas de deslocação e subsistência serão pagas. Estes exames são efectuados na rotina clínica diária, pelo que o tratamento de alguma complicação será efectuado de acordo com os procedimentos clínicos habituais.

Toda a informação recolhida durante este estudo será mantida estritamente confidencial, e as crianças/jovens não serão identificados em quaisquer documentos relacionados com o tratamento de dados. Os resultados deste estudo serão apresentados e publicados por razões científicas. Em nenhum dos casos aparecerá a identificação do seu filho / da sua filha. Os resultados deste estudo serão muito importantes no esclarecimento dos

Anexos

mecanismos de doença pulmonar obstrutiva da criança e permitirão eventualmente ajudar a decidir o emprego de tratamentos dirigidos ou de medidas de prevenção.

Será elaborado um relatório clínico dos resultados dos exames agora efectuados e esse relatório poderá ser enviado ao seu médico ou discutido com a família numa altura a combinar, caso esse seja o vosso desejo.

O que fazer no caso de querer participar?

Esperamos que tenha interesse em participar neste estudo. Se quiser falar com alguém antes de decidir não hesite em contactar-nos no telefone 217805042 e pedir para falar com a Dra. Teresa Bandeira.

Este estudo tem a aprovação das Comissões de Ética do Hospital de Santa Maria e da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Obrigada pela sua atenção, contactá-lo-emos em breve.

Anexo 3 – Inquérito Respiratório

Estudo nº	
Data	

Questionário geral DPOC PED

(responder nos espaços brancos, sff)

	Preencher cada espaço
Nome:	
1 - Data de Nascimento:	
2 - Sexo:	Rapaz / Rapariga (envolver num círculo, sff)
Morada:	
Código postal	
Telef. casa/ telemóvel:	
Nome do medico assistente:	
Morada do médico assistente:	
Telef. consultório/ Centro Saúde:	
Pessoa que responde ao questionário: Mãe / Pai / Investigador (envolver num círculo, sff)	
Se investigador, nome: _____	
Data: _____	

História parental

	MÃE	PAI		
Nome:				
3 - Data de Nascimento:				
4 - Ocupação:	GG 1 <input type="text"/> <input type="text"/> ; 2 <input type="text"/> <input type="text"/> ; 3 <input type="text"/> <input type="text"/> ; 4 <input type="text"/> <input type="text"/> ; 5 <input type="text"/> <input type="text"/> 6 <input type="text"/> <input type="text"/> 7 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 8 <input type="text"/> <input type="text"/> anos	GG 1 <input type="text"/> <input type="text"/> ; 2 <input type="text"/> <input type="text"/> ; 3 <input type="text"/> <input type="text"/> ; 4 <input type="text"/> <input type="text"/> ; 5 <input type="text"/> <input type="text"/> 6 <input type="text"/> <input type="text"/> 7 <input type="text"/> <input type="text"/> 8 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> anos		
Classificação Nacional de Profissões de acordo com o Instituto de Emprego e Formação Profissional	<table border="1"> <tr> <td>GG</td> <td> 1. Quadros Superiores da Administração Pública, Dirigentes e Quadros Superiores 2. Especialistas das Profissões Intelectuais e Científicas 3. Técnicos e Profissionais de Nível Intermédio 4. Pessoal Administrativo e Similares 5. Pessoal dos Serviços e Vendedores 6. Agricultores e Trabalhadores Qualificados da Agricultura e Pescas 7. Operários, Artífices e Trabalhadores Similares 8. Operadores de Instalações e Máquinas e Trabalhadores de Montagem 9. Trabalhadores Não Qualificados </td> </tr> </table>		GG	1. Quadros Superiores da Administração Pública, Dirigentes e Quadros Superiores 2. Especialistas das Profissões Intelectuais e Científicas 3. Técnicos e Profissionais de Nível Intermédio 4. Pessoal Administrativo e Similares 5. Pessoal dos Serviços e Vendedores 6. Agricultores e Trabalhadores Qualificados da Agricultura e Pescas 7. Operários, Artífices e Trabalhadores Similares 8. Operadores de Instalações e Máquinas e Trabalhadores de Montagem 9. Trabalhadores Não Qualificados
GG	1. Quadros Superiores da Administração Pública, Dirigentes e Quadros Superiores 2. Especialistas das Profissões Intelectuais e Científicas 3. Técnicos e Profissionais de Nível Intermédio 4. Pessoal Administrativo e Similares 5. Pessoal dos Serviços e Vendedores 6. Agricultores e Trabalhadores Qualificados da Agricultura e Pescas 7. Operários, Artífices e Trabalhadores Similares 8. Operadores de Instalações e Máquinas e Trabalhadores de Montagem 9. Trabalhadores Não Qualificados			
5 - Escolaridade:				
	1. Não frequentou escola; 2. <9 A; 3. 9 – 12 A; 4. 13 – 15 a 4. ≥ 16 A			
6 - Origem étnica: * (marcar a caixa certa, sff)	<input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Oriental <input type="checkbox"/> Outro <hr/> (especificar sff)	<input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Oriental <input type="checkbox"/> Outro <hr/> (especificar sff)		
Tel. do emprego:				
Tel. Móvel:				
Endereço e-mail:				
Contactos e detalhes				

História pessoal

SNS/ADSE/Outro no: _____ Método de recrutamento (especificar): _____		
História neonatal 7 - Gestação: _____ semanas _____ dias 8 - Peso ao nascer: _____ gramas 9 - No. nascimentos no parto: isolado / gémeos / trigémeos (colocar círculo, sff) 10 - Duração da amamentação exclusiva: _____ semanas		
	Por favor, marcar a caixa apropriada	
11 - Foi internado na Unidade de Cuidados Especiais? Se Sim , porquê? _____ Idade (dias) na data de internamento: _____	SIM	NÃO
12 - PROBLEMAS respiratórios?	SIM	NÃO
13 - Ventilado / Suporte respiratório / Utilização de equipamento de suporte de vida? (Por favor, marcar a caixa apropriada) <input type="checkbox"/> Invasiva <input type="checkbox"/> Não- invasiva (p.e. CPAP) No. de dias em ventilação: _____	SIM	NÃO

Antecedentes pessoais e familiares		
14 - No. de irmãos: _____		
15 - No. de irmãos mais velhos: _____		
16 - Idade da criança na entrada da Escola: _____ meses		
17 - Tipo de Escola: (Por favor, marcar a caixa apropriada)		
<input type="checkbox"/> Infantário; <input type="checkbox"/> Creche <input type="checkbox"/> >3 crianças		

18 - A mãe fumou durante a gravidez?	SIM	NÃO
Se Sim , _____ cigarros por dia		
19 - A mãe fuma no presente?	SIM	NÃO
Se Sim , _____ cigarros por dia		
Se deixou de fumar, diga quando: Ano <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
20 - O pai fuma no presente?	SIM	NÃO
Se Sim , _____ cigarros por dia		
Se deixou de fumar, diga quando: Ano <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
21 - Nº total de fumadores no domicílio: _____		
22 - Habitação: a <input type="text"/> <input type="text"/> ; b <input type="text"/> <input type="text"/> ; c <input type="text"/> <input type="text"/> ; d <input type="text"/> ; e <input type="text"/>		
a. Quantas divisões existem em casa/apartamento (sem casas de banho e cozinha)?		
b. Quantas pessoas vivem na sua casa?		
c. Quantas pessoas dormem no quarto da criança? Quarto próprio (QP); nº pessoas		
d. Alguma das pessoas do quarto fuma? A Sim; B. Não		
e. A criança tem cama própria? A Sim; B. Não		
23 - Esteve exposto a fumo do tabaco?	SIM	NÃO
24 - Está habitualmente exposto a fumo de tabaco fora de casa?	SIM	NÃO

Casa

25 - Vive numa quinta? Não Sim

26 - Vive na cidade? Não Sim

27 - Mora próximo de aeroportos, eixos viários principais? Não Sim

28. Como é aquecida a sua casa?

- 1. Caldeira de água quente
- 2. Lareira
- 3. Aquecimento eléctrico de parede
- 4. Aquecimento a óleo
- 5. Não é aquecida

29. Como cozinha em casa?

- 1. Carvão/lenha
- 2. Gás de cidade/botija
- 3. Electricidade
- 4. Petróleo
- 5. Outro

Especifique _____

30. Tem ar condicionado, humidificador ou filtros de ar na sua casa?

- 1. Não
- 2. Ar condicionado
- 3. Humidificador
- 4. Filtros de ar
- 5. Desumidificador

Animais de estimação

31. Tem animais em casa? Não Sim: gato cão outro

32. Teve animais durante a gravidez? Não Sim: gato cão outro

HISTÓRIA FAMILIAR:				
Alguma vez lhe foi diagnosticada uma das situações abaixo, por um médico? (assinale, sff)				
	Mãe	Pai	Irmão	Meio-irmão
32. Asma				
33. Sibilância				
34. Eczema				
35. Rinite				
36. Alergia / Atopia				
37. Algum familiar (p.e pais, irmãos, avós, tia, tio, primo) tem Fibrose Quística? Se Sim , por favor, forneça detalhes_____			SIM	NÃO
HISTÓRIA CLÍNICA DA CRIANÇA/JOVEM:				
38. O seu filho/ a teve uma infecção respiratória baixa? Se Sim , adicione detalhes (febre, tosse, falta de ar, RXT, internamento, corticóides, oxigénio, ventilação, tempo de internamento)			SIM	NÃO
Desde o nascimento (i.e. alguma vez)? (Se sim, por favor complete detalhes)			Internamento hospitalar? (assinale, sff)	
39. Asma	Idade no 1º diagnóstico		SIM	NÃO
40. Sibilância	Idade(s)		SIM	NÃO
41. Bronquiolite	Idade		SIM	NÃO
42. Pneumonia	Idade		SIM	NÃO
43. Tosse persistente (> 3 sem)	Idade(s)		SIM	NÃO

Teve mais algum episódio? (Se sim, por favor complete detalhes)		Internamento hospitalar? (assinale, sff)	
44. Asma	Data (mês/ano)	SIM	NÃO
45. Sibilância	Data (mês/ano)	SIM	NÃO
46. Bronquiolite	Data (mês/ano)	SIM	NÃO
47. Pneumonia	Data (mês/ano)	SIM	NÃO
48. Tosse persistente	Data (mês/ano)	SIM	NÃO
49. Outros problemas respiratórios? (Se Sim, por favor assinale os que se aplicam e forneça detalhes, incluindo data de diagnóstico, médico e hospital) <input type="checkbox"/> Obstrução alta / Apneia obstrutiva do sono <input type="checkbox"/> Perturbação do sono <input type="checkbox"/> Anomalia esquelética <input type="checkbox"/> Doença neuromuscular <input type="checkbox"/> Outro _____		SIM	NÃO

Alguma vez foi submetido a cirurgia? Se Sim , por favor forneça detalhes <u>50. CIRURGIA TORÁCICA</u> Data do internamento: _____ Duração do internamento: _____ <u>51. CIRURGIA NÃO-TORÁCICA</u> Data do internamento: _____ Duração do internamento: _____	SIM	NÃO
52. Alguma vez esteve ventilado? Idade: _____ Data: _____ Invasiva (nº de dias): _____ dias Não-invasiva (nº de dias): _____ dias	SIM	NÃO

Tosse:

53. Antes do internamento/ep. agudo tinha tosse?

Sim Não

54. Dp do internamento/ep. agudo tem tosse com mais frequência?

Sim Não

55. Costuma ter tosse quando está constipado ou com infecções respiratórias?

Sim Não

56. Costuma ter tosse fora de constipações ou infecções respiratórias?

Sim Não

57. Teve alguma vez tosse após o exercício, enquanto brincava ou com o riso?

Sim Não

SE RESPONDEU SIM NAS PERGUNTAS ANTERIORES:

<p>58. Tosse a maior parte dos dias (4 ou mais dias/ sem), durante pelo menos 3 meses do ano?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/></p>
<p>59. Há quantos anos tem esta tosse?</p>	<p>Número de anos <input type="text"/><input type="text"/> Não sabe <input type="checkbox"/></p>
<p>60. Ao longo do tempo há 1 - melhoria, 2 - agravamento ou 3 - estabilidade destes sintomas? Especifique:</p>	

Falta de ar ou farfalheira:

61. Tem falta de ar ou farfalheira nas constipações ou com infecções respiratórias?

Sim Não

62. Tem falta de ar ou farfalheira sem estar constipado?

Sim Não

63. Teve alguma vez falta de ar ou farfalheira após o exercício, enquanto brincava ou com o riso?

Sim Não

64. Sente falta de ar quando realiza exercício ou tarefas semelhantes aos seus colegas?

Sim Não

SE RESPONDEU SIM NAS PERGUNTAS ANTERIORES:

65. Tem falta de ar, farfalheira, expectoração ou secreções na maior parte dos dias? (4 ou mais dias/ sem durante pelo menos 3 meses do ano)	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
66. Há quantos anos tem falta de ar, farfalheira, expectoração ou secreções?	Número de anos <input type="text"/> <input type="text"/>

Pieira:

67. Teve alguma vez pieira (gatinhos no peito, piadeira) quando está constipado ou com infecções respiratórias?

Sim Não

68. Teve alguma vez pieira (gatinhos no peito, piadeira) sem estar constipado ou com infecções respiratórias?

Sim Não

69. Teve alguma vez episódios de pieira após o exercício, enquanto brincava ou com o riso?

Sim Não

SE RESPONDEU SIM NAS PERGUNTAS ANTERIORES

<p>70. Teve já 2 ou mais episódios de pieira (gatinhos no peito, piadeira)?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/></p>
<p>71. Tem pieira (gatinhos no peito, piadeira) a maior parte dos dias ou noites?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/></p>
<p>72. Tem febre na maior parte dos episódios de pieira?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/></p>
<p>73. Quantos episódios de pieira (gatinhos no peito, piadeira) teve nos últimos 6 meses?</p>	<p>Nº de episódios <input type="text"/><input type="text"/> Não sabe <input type="checkbox"/></p>
<p>74. Alguma vez necessitou de broncodilatadores?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/></p>

75. Alguma vez necessitou de corticóides?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
76. Faz medicação ou tratamentos regulares para a pieira?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
77. A sua respiração é ou era completamente normal entre os episódios de pieira (gatinhos no peito, piadeira)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
78. Depois do internamento necessitou de ir à urgência hospitalar para tratamento por episódio de pieira (gatinhos no peito, piadeira)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>

79. Alguma vez o médico lhe diagnosticou **asma**?

Sim Não

SE RESPONDEU SIM NA PERGUNTA ANTERIOR

80. Em que idade iniciou a asma?	Idade em anos <input type="text"/> <input type="text"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
81. Teve crises de asma no último ano?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>

Anexos

82. Faz medicação ou tratamentos regulares para a asma?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
83. Se não teve crises de asma último ano, com que idade teve a última crise de asma?	Idade em anos <input type="text"/> <input type="text"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
84. Se não teve crises de asma último ano, com que idade teve a última crise de asma?	Idade em anos <input type="text"/> <input type="text"/> Não sabe <input type="checkbox"/>

85. Teve mais algum internamento por **falta de ar ou pieira/asma?**

Sim Não

SE RESPONDEU SIM NA PERGUNTA ANTERIOR

86. Quantos internamentos teve? Nº <input type="checkbox"/>	1º ano <input type="text"/> <input type="text"/> 2º ano <input type="text"/> <input type="text"/> > 2 anos <input type="text"/> <input type="text"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
87. Nestes internamentos teve febre?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
88. Em algum esteve ventilado?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
89. Em algum precisou de O2?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>

90. Teve episódios de aumento de **falta de ar, sibilância, expectoração ou tosse, com duração superior a 24 horas, no último ano?**
(Agudização)(Pinto-Plata et al., 2007)

Sim Não

SE RESPONDEU SIM NA PERGUNTA ANTERIOR

91. Quantos episódios teve? Nº <input type="checkbox"/>	Último ano <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 6 m <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
92. Nestes episódios teve febre?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
93. Em algum necessitou antibiótico?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
94. Em algum precisou de corticóide ?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>

Outras doenças

95. Alguma vez o médico lhe diagnosticou eczema?

Sim Não

96. Tem ou teve otites médias agudas frequentes?

Entre os 0 e os 2 anos de idade? Sim Não

Entre os 2 e os 5 anos de idade? Sim Não

97. Alguma vez um médico lhe disse que tinha uma alergia a alimentos?

Sim Não

98. Alguma vez um médico lhe diagnosticou alergia a pólenes ou pó?

Sim Não

99. Alguma vez um médico lhe diagnosticou rinite?

Sim Não

100. Alguma vez um médico lhe diagnosticou sinusite?

Sim Não

Actividade Física

100. Pratica com regularidade algum desporto?

Sim Não

SE RESPONDEU SIM NA PERGUNTA ANTERIOR

101. Com que periodicidade por semana pratica? N ^o <input type="checkbox"/>	Último ano <input type="checkbox"/> > 2 anos <input type="checkbox"/> > 5 anos <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
102. Pratica essencialmente na Escola?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/>
103. Qual? Especifique _____	
104. Escolaridade: que ano/curso frequenta?	

Sintomas Respiratórios no Teste (Data ___/___/___)

<u>Nos últimos 7 dias</u> , teve tosse ou sibilância? (por favor assinale o que se aplica)	SIM	NÃO
<u>Nos últimos 7 dias</u> , esteve constipado? (por favor assinale o que se aplica)	SIM	NÃO
Alguma vez lhe prescreveram um broncodilatador? (p.ex.. MDI+CE, nebulizador, etc)	SIM	NÃO
Tomou um broncodilatador nas últimas 12 horas? Se sim , complete o n ^o de horas: _____ horas desde o broncodilatador.	SIM	NÃO

Exame Objectivo

Peso (kg/P):

Comp./Altura (cm/P):

IMC (Kg/m²):

Otoscopia:

Fossas Nasais:

Pólipos nasais:

Deformação cranio-facial:

Conformação torácica:

Hipocratismo digital:

AP:

MV mantido e simétrico	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	
Aumento do tempo expiratório	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	
Sibilos dispersos	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	
Sibilos localizados	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	Onde?
Fervores dispersos	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	
Fervores localizados	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	Onde?
Diminuição do MV	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	
Diminuição do MV localizado	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	Onde?
Outros ruídos adventícios?	_____		

Abdómen:

Circulação superficial

TA (S/P; D/P):

Tipo de prova, ordem da prova e colaboração:

Teste	Ordem	Hora de início	Hora de finalização	Colaboração (assinale o adequado)
DLCO				Adequada / Pobre tecnicamente / Recusou / Pouco interesse
Raw				Adequada / Pobre tecnicamente / Recusou / Pouco interesse
Volumes estáticos				Adequada / Pobre tecnicamente / Recusou / Pouco interesse
Espirometria				Adequada / Pobre tecnicamente / Recusou / Pouco interesse
Prova de Broncodilatação (salbutamol 400 mcg; especificar se outro)				Adequada / Pobre tecnicamente / Recusou / Pouco interesse
Prova de 6 min marcha				Adequada / Pobre tecnicamente / Recusou / Pouco interesse
Testes cutâneos				

Protocolo cumprido?

SIM **NÃO**

(por favor assinale)

A família concordou com entrega de relatório posterior ao médico assistente?

SIM **NÃO**

Investigadores: _____

Anexo 4 – Aprovação pela Comissão de Ética da FML



FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA

Comissão de Ética

Exma. Senhora

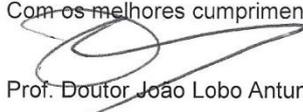
Dr.^a Teresa Isabel Crisóstomo de Campos Bandeira

Assunto: Parecer da Comissão de Ética da FMUL

Data: 12 de Maio de 2008

Informamos que foi dado parecer favorável para a realização do estudo "Contribuição para o estudo das origens pediátricas da doença pulmonar obstrutiva crónica do adulto: bronquiolite obliterante pós-infecciosa" apresentado por V.^a Ex.^a a esta Comissão.

Com os melhores cumprimentos,


Prof. Doutor João Lobo Antunes
Presidente da Comissão de Ética
Faculdade de Medicina de Lisboa

Anexo 5 - Aprovação pela Comissão de Ética da Administração do CHLN

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



Exma. Senhora
Dra. Teresa Bandeira
Serviço de Pediatria do
Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

Refª DIRCLN - 15.ABR.2008 - 0072

Assunto: Projecto “Contribuição para o estudo das origens pediátricas da doença pulmonar obstrutiva crónica do adulto: bronquiolite abliterante pós-infecciosas”.

Tenho o prazer de informar V. Exa. que o projecto em epígrafe foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHLN, e autorizado pelo Conselho de Administração em 10 de Abril de 2008.

Com os melhores cumprimentos,

O Director Clínico

Dr. J. A. Correia da Cunha

CONSELHO DE
ADMINISTRAÇÃO

Av. Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
Tel: 217 805 000 – Fax: 217 805 610

www.chln.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001 LISBOA
Tel: 217 548 000 – Fax: 217 548 215

www.chln.pt

Anexo 6 – Folha de consentimento

Número do Estudo:

Nome e Idade do Doente:

Identificação do doente neste estudo:

CONSENTIMENTO

Título do Projecto: Contribuição para o estudo das origens pediátricas da doença pulmonar crónica do adulto.

Bronquiolite obliterante pós infecciosa.

Nome do Investigador: Dra. Teresa Bandeira

Por favor assinale em cada caixa

1. Confirmando que li e compreendi a informação que me foi enviada no dia (.....) sobre o estudo supracitado e que tive oportunidade de me esclarecer.
2. Compreendo que a participação do meu filho / minha filha é voluntária e que posso desistir em qualquer momento, sem ter de justificar e sem que exista qualquer compromisso ou repercussão sobre os cuidados que são ministrados ao meu filho. ·
3. Dou a minha autorização para a participação do meu filho / minha filha neste estudo.

Nome do Pai/ Tutor legal

Data

Assinatura

Investigador

Data

Assinatura