



Bronquiolite obliterante pós infecciosa

Dra Chalene Guimarães S Mezêncio

Introdução

Entidade patológica caracterizada por fibrose envolvendo VA condução com estreitamento ou obstrução completa

Sintomas de obstrução irreversível das Vias aéreas de curso e desfechos variáveis

Ocorre após dano das VAI por um de vários possíveis fatores incitadores

- Patógenos das VA
- Injúrias inalatórias
- Danos imunomediados ao epitélio da VA

Causa mais comum na criança é a infecciosa.
PIBO/BOPI

Histórico

Lange – 1901

- Série de pacientes com tosse seca e dispneia com evolução grave

1941 → 42000 autópsias - 1 achado de BO

1988 → Hardy et al. → 244 biópsias/lobectomias – 19 casos de BO

1979 → Murtagh et al. → Relato de caso de casos graves após infecções virais → vários relatos de diversos países

Secundários a diversas causas

Transplante medula óssea / Transplante pulmonar / inalantes / infecções virais

Patologia

Lange (1901) – descreveu os achados como : “Bronquiolite proliferativa com formação de pólipos intraluminais “



Consistente com BOOP (BO com pneumonia em organização) → atualmente chamado COP (Cryptogenic organizing pneumonia)



BOPI mais compatível com Bronquiolite constrictiva

Na COP → Bronquíolos distais incluindo ductos alveolares e alvéolos (zona de condução e troca)

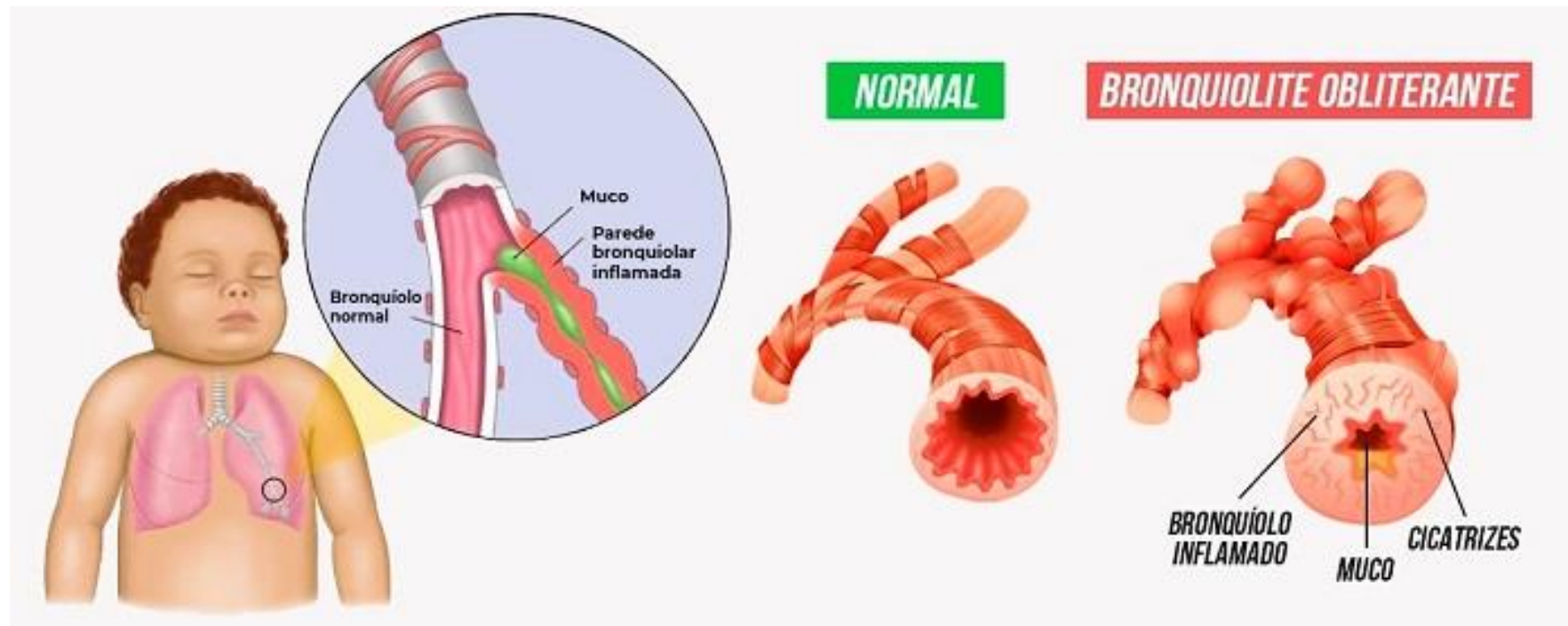


Na BOPI → Bronquíolos de condução – Bronquiolite constrictiva

Natureza da OBLITERAÇÃO é variável

- Heterogênea
- Alguns sem nenhum envolvimento e outros com envolvimento em graus variáveis

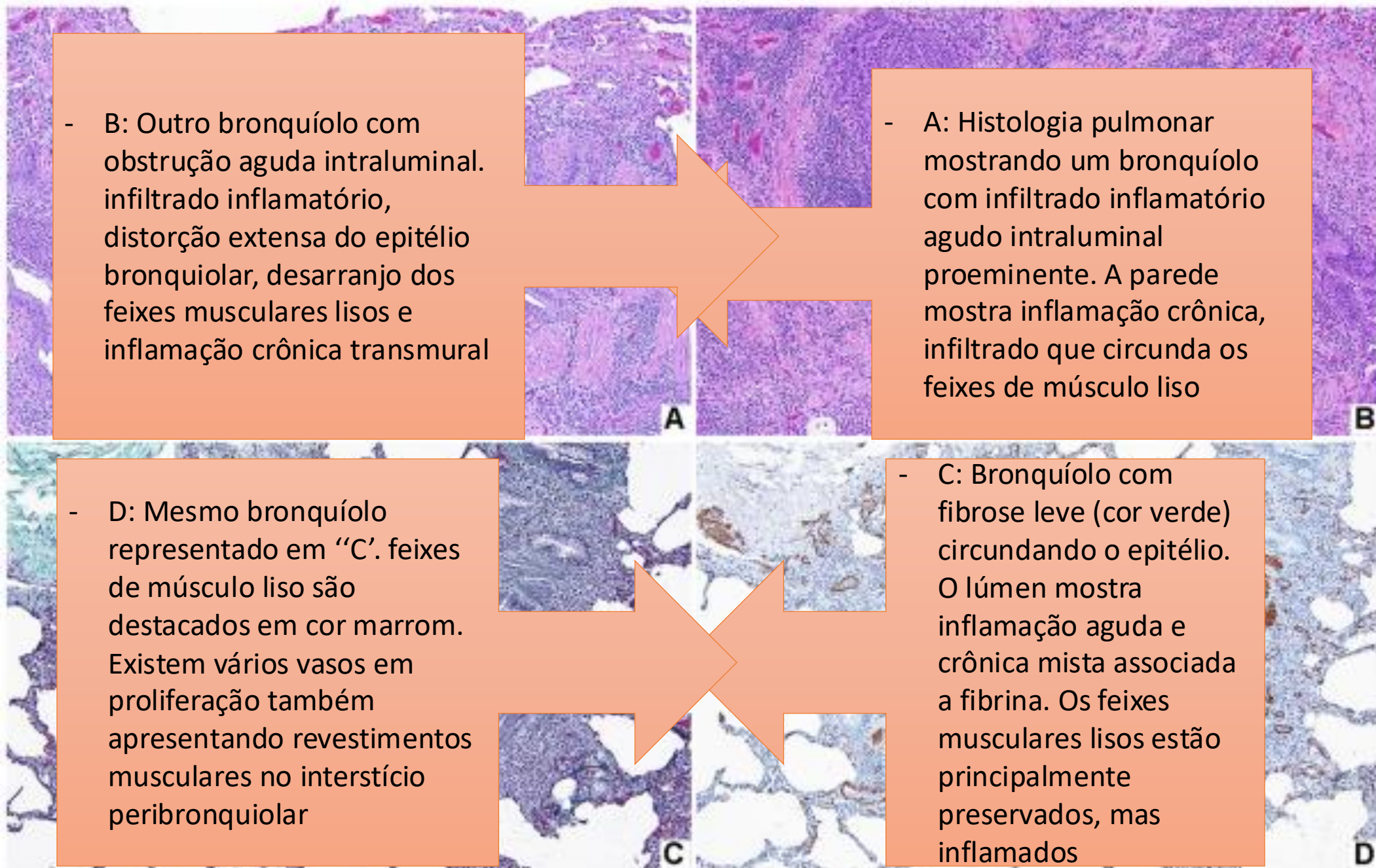
Patologia



Patologia

- Na prática → dificuldade de diagnosticar patologicamente mesmo com biópsias (exceto peças maiores)
- Obliteração completa é rara
- Bronquiolite constrictiva é mais facilmente diagnosticada clinicamente do que por sua patologia.
- Especialmente se biópsia transbrônquica

- Síndrome da BO (Cooper et al) → sem evidência patológica de BO mas clinicamente pode ser diagnosticada

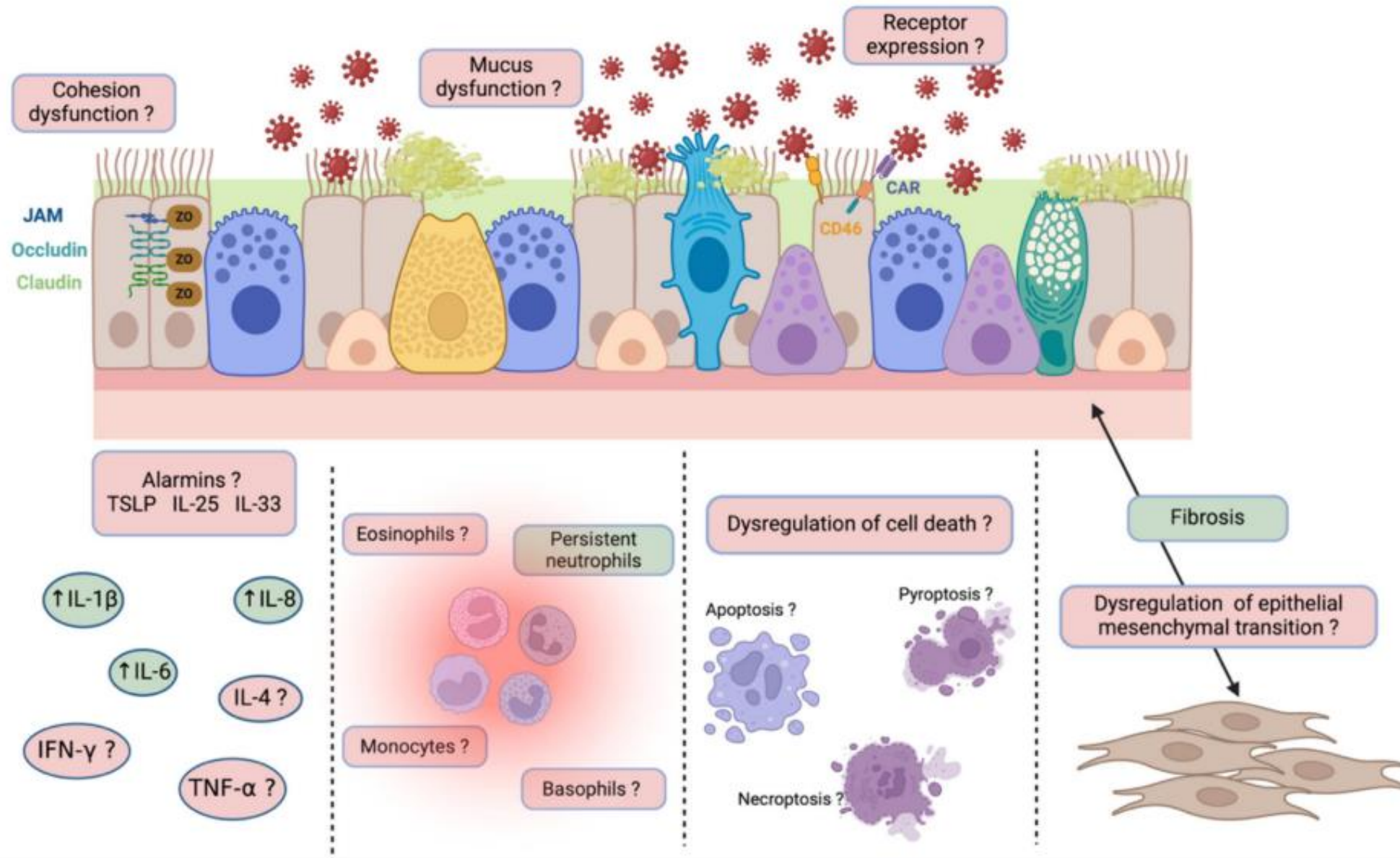
- 
- B: Outro bronquíolo com obstrução aguda intraluminal, infiltrado inflamatório, distorção extensa do epitélio bronquiolar, desarranjo dos feixes musculares lisos e inflamação crônica transmural

- A: Histologia pulmonar mostrando um bronquíolo com infiltrado inflamatório agudo intraluminal proeminente. A parede mostra inflamação crônica, infiltrado que circunda os feixes de músculo liso

- D: Mesmo bronquíolo representado em "C". feixes de músculo liso são destacados em cor marrom. Existem vários vasos em proliferação também apresentando revestimentos musculares no interstício peribronquiolar

- C: Bronquíolo com fibrose leve (cor verde) circundando o epitélio. O lúmen mostra inflamação aguda e crônica mista associada a fibrina. Os feixes musculares lisos estão principalmente preservados, mas inflamados

Patogênese comprovada e provável da BOPI infantil pós-infecção por adenovírus: a hipótese de dano epitelial



Gras D. Post viral bronchiolitis obliterans in children: A rare and potentially devastating disease, Paediatric respiratory reviews. 2024

Epidemiologia e Fatores de risco

Adenovírus

Principal causador

Chile → + 900 crianças internadas →
3% adenovírus confirmado (Ad 7h –
cepa com casos mais graves)

Arg/Chile → Internações por Ad, 10-
15% óbito e 30-40% evoluindo com
BOPI

- **Principais Fatores de risco**
 - Alta prevalência do vírus
 - Baixo poder sócio-econômico
 - Higiene precária
 - Condições sanitárias ruins
 - Fumo em casa
 - Aglomeração nas moradias
 - Risco de alelos pré definidos
 - Desregulação imune
 - Polimorfismo gene MBL2
 - Distribuição racial
 - Argentina → Ameríndios
 - RS → Caucasianos

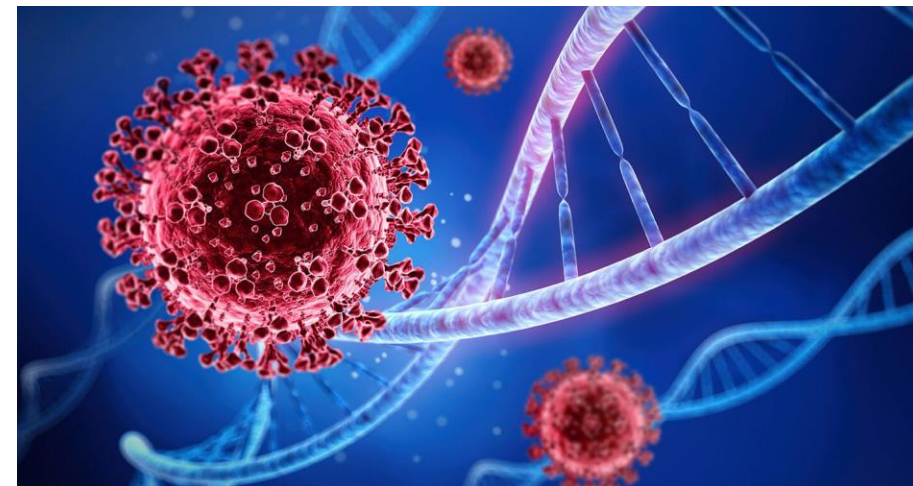
Liu D, Liu J, Zhang L, Chen Y and Zhang Q (2022) Risk Factors for Post-infectious Bronchiolitis Obliterans in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Pediatr

Epidemiologia e Fatores de risco

Gravidade da infecção respiratória
Maior tempo de suporte ventilatório
Uso de Ventilação mecânica

Hospitalização prolongada (>30 dias)
Hipercapnia
Pneumonia multifocal

**Qualquer vírus pode ser
responsável**

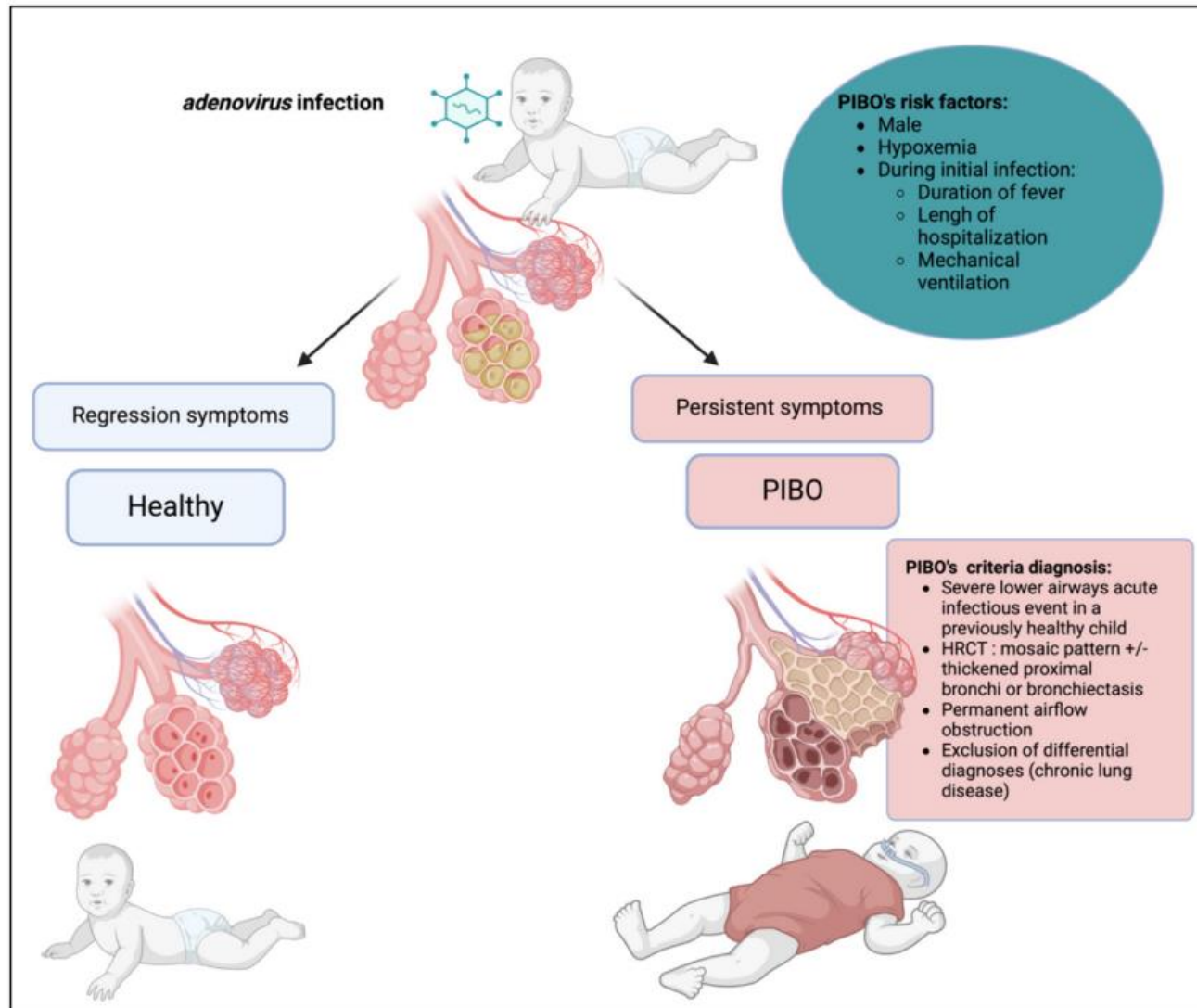


Fatores de risco

<u>Associated Lower Respiratory Tract Insults</u>	
<u>Infections</u>	<u>Immunologic Dysfunction</u>
Adenovirus 3, 7 & 21 Influenza Parainfluenza Measles Respiratory Syncytial Virus (RSV) Varicella Human Metapneumovirus Mycoplasma Pneumonia Bordetella Pertussis C. Pneumoniae Legionella COVID19	Post solid organ transplantation Post bone marrow transplantation Connective tissue disease (RA, SLE, Sjogren's) Immunosuppressive medications Steven's Johnson Syndrome -Infection -Medications -Idiopathic
<u>Inhalation Injury</u>	<u>Aspiration</u>
Nitrogen dioxide Ammonia Hydrochloric acid Mustard gas Nitric acid Phosgene Sulfuric acid Talcum powder Thermal injury Zinc chloride Cocaine Mold Avian antigens Possibly vaping	Gastric refluxate Foreign body Charcoal Lipids

F. Flanagan, A. Casey, M. Reyes-Múgica et al., Post-infectious bronchiolitis obliterans in children, Paediatric Respiratory Reviews, 2022

Fatores de risco



Gras D. Post viral bronchiolitis obliterans in children: A rare and potentially devastating disease, Paediatric respiratory reviews. 2024

Incidência

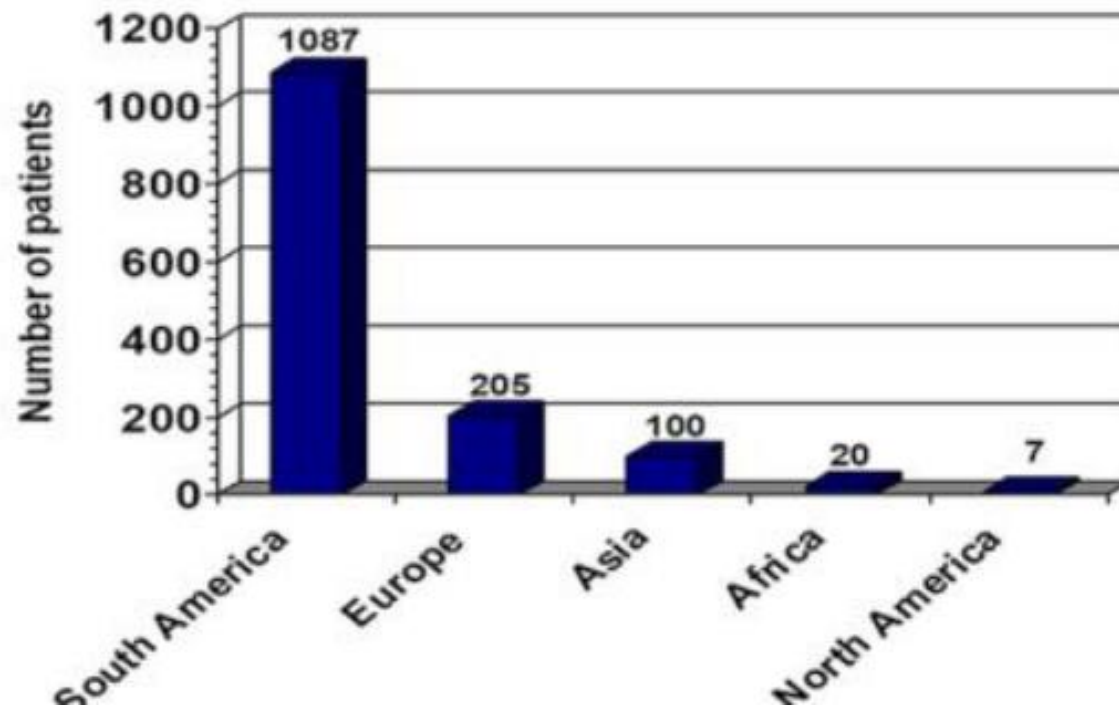
Incidência real difícil de avaliar

1% das BVA internadas

Am. Latina → maior descrição de casos

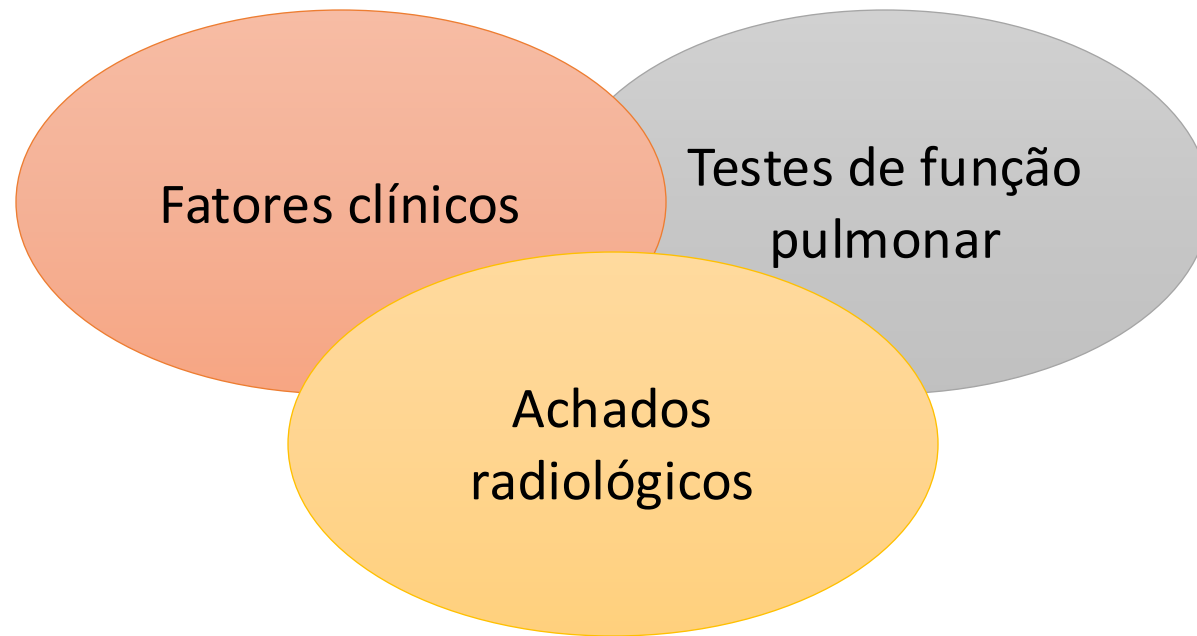
Coréia do Sul, Malásia, Taiwan, China, Hong Kong

Incidência



QUANTIDADE DE PUBLICAÇÕES ENCONTRADAS
DE PUBLICAÇÕES MUNDIAIS ENCONTRADOS NO
MEDLINE ENTRE 2008-2018 SOBRE O TEMA

Diagnóstico



Excluir: fibrose cística, asma grave, displasia broncopulmonar, aspiração de corpo estranho, pneumonia aspirativa associada a refluxo gastroesofágico, traqueomalácia, tuberculose, AIDS e outras doenças da imunodeficiência.

Padrão ouro → BIÓPSIA
PULMONAR

Tempo médio entre início da
doença e diagnóstico → 15,4
– 87 meses

Diagnóstico

Predictor Variable	Value (Present)	Value (Absent)
Typical Clinical record	4	0
Adenovirus history	3	0
Mosaic pattern in HRCT	4	0
• Score range 0-11		

Especificidade 67%
Sensibilidade 100%

* Score foi baseado em casos graves de doença obstrutiva → pode potencialmente não diagnosticar casos leves

Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. Pediatr Pulmonol 2009

Diagnóstico

Diagnosis criteria of post-infectious bronchiolitis obliterans in children

Severe lower airways acute infectious event in a previously healthy child.

Non-reversible airway obstruction.

High resolution computed tomography (with expiratory views if possible): mosaic pattern $\pm$ thickened proximal bronchi or real bronchiectasis.

Exclusion of differential diagnoses (chronic lung disease): severe asthma, cystic fibrosis, ciliary deficiency, bronchopulmonary dysplasia, immune deficiency or α 1-antitrypsin deficiency.

Fatores clínicos típicos

Previamente hígido com infecção respiratória grave (Hospitalização, UTI e sintomas prolongados)

Queixas respiratórias persistentes, infecções de repetição, dificuldade na recuperação da doença resp inicial

Tosse, sibilância e esforço respiratório contínuos

Ausculata com crepitações ou sibilos difusos

Desnutrição proteico-calórica: maior gasto energético pelo trabalho respiratório ou hipoxemia

Diagnóstico radiológico

RX tórax

Achados inespecíficos,
espessamento peribrônquico
e hiperinsuflação

Hiperluscência unilateral
(Sind Swyer James)



Diagnóstico radiológico

TCAR

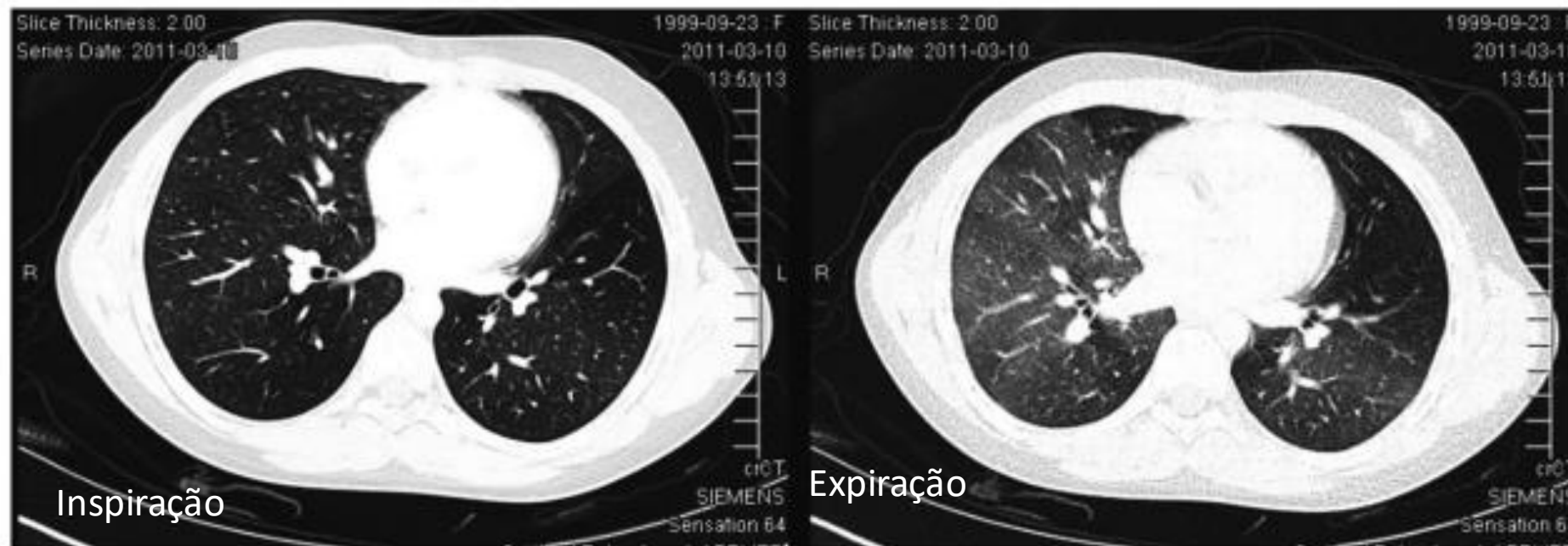
Método mais sensível se
feito em ins e expiração

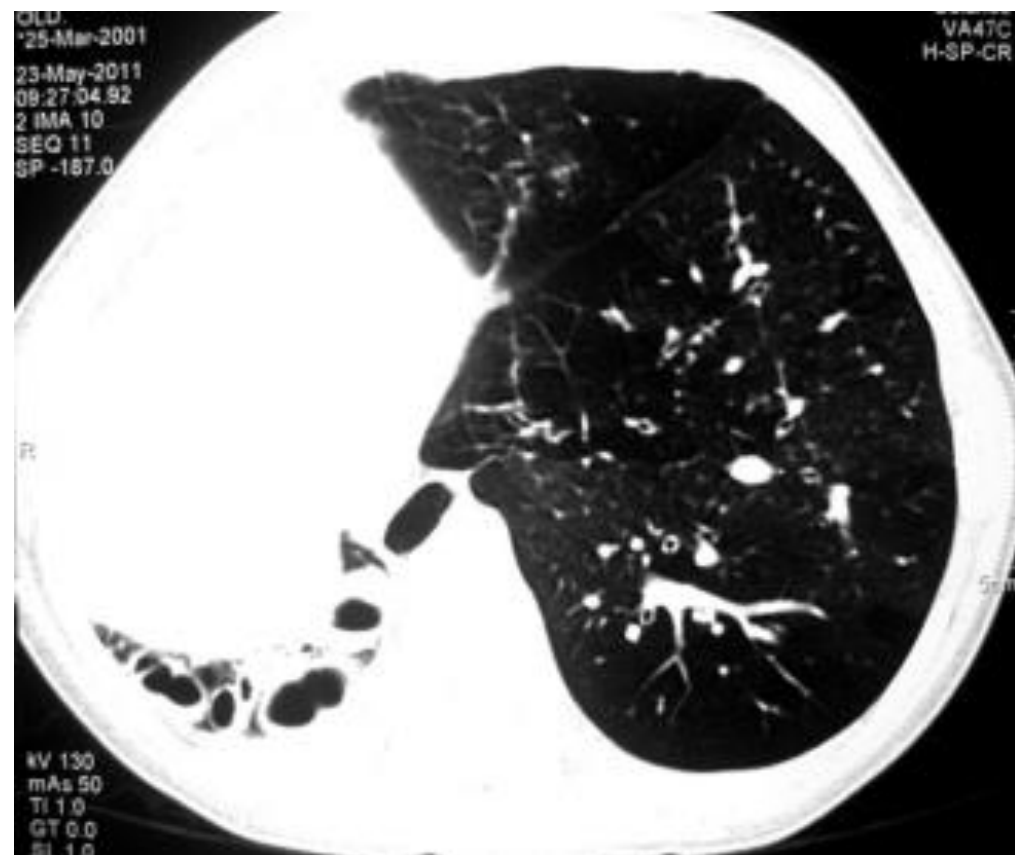
Perfusão em mosaico

Bronquiectasias e
espessamento parede
brônquica → em até 100%

Fischer et al → 250 crianças →

- 88% mosaico
- 92% aprisionamento aéreo
- 78% espessamento parede brônquico
- 96% bronquiectasia
- 66% atelectasia
- 58% plugs de muco







TC de tórax de menina de 8 meses com história de bronquiolite e insuficiência respiratória aguda aos 4 meses, que manteve desconforto respiratório e internações recorrentes. Nas imagens, notam-se áreas de aprisionamento aéreo e oligemia predominando no pulmão direito, além de espessamento difuso de paredes brônquicas bilaterais. Associado ao quadro clínico, os achados são compatíveis com BO. **Vale destacar que o exame, indicado para avaliar a presença de alterações crônicas, foi realizado com protocolo de ultrabaixa dose de radiação, em decúbitos laterais direito e esquerdo para avaliar inspiração e expiração, totalizando uma dose equivalente a três radiografias de tórax (frente e perfil)**

Diagnóstico

Novas tecnologias de imagem :

- Mapeamento de resposta paramétrica → avaliação quantitativa das lesões
- Dual-energy computed technology → avalia perfusão pulmonar
- RNM pulmonar → com gases hiperpolarizados para avaliar lesão em peq vias aéreas

- **Broncoscopia com BAL:**
- Para descartar outros diagnósticos como infecções
- Neutrofilia é um achado mas é inespecífico
- Não deve ser usado para confirmar o diagnóstico

- **Biópsia pulmonar e histologia:**
- Padrão ouro mas pode ser problemática
- Áreas saudáveis e áreas lesadas
- Melhor biópsia aberta ou por vídeo do que transbrônquica
- Em geral não é realizada pelo risco em cças graves e score +

Testes de função pulmonar

Baixa disponibilidade de
PFP do lactente

Obstrução irreversível e
grave
Aprisionamento aéreo
(VR/CPT aumentado)
redução da complacência

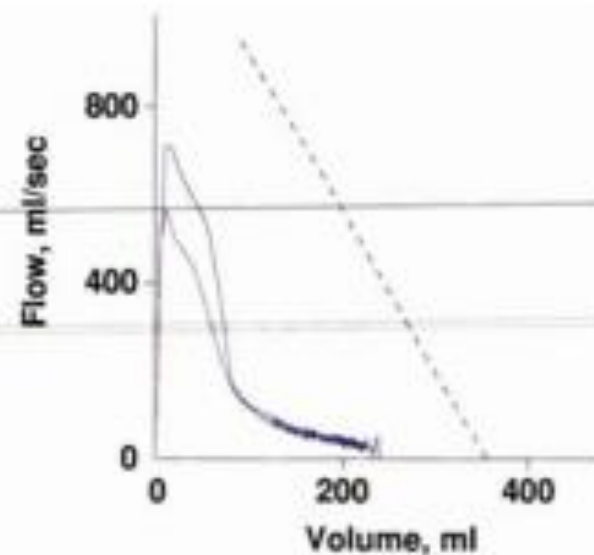
Aos 4-5 anos →
DVO leve a grave sem
resposta B2

FEF25-75 < 30% → bom
preditor de PIBO

Pletismografia →
aprisionamento aéreo
(aumento VR, Aumento
VR/CPT, aumento CRF. CPT
normal e aumenta com
agravamento da doença)

Técnicas de washout -
marcador de distribuição
não homogênea da
ventilação → bom preditor
diagnóstico, de
exacerbação e progressão

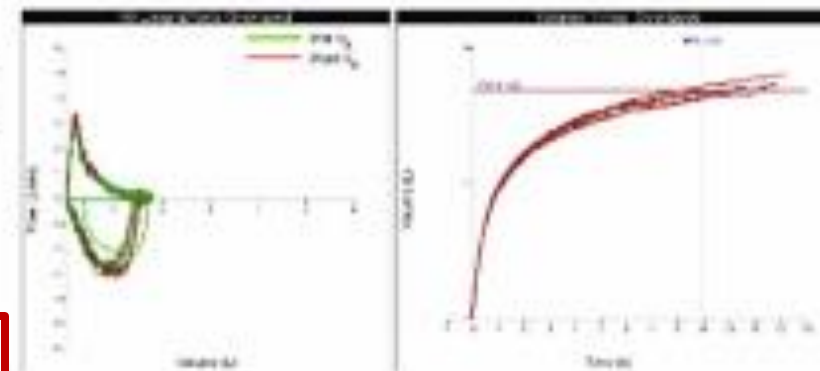
	Pre	Post	Z score	% Change
FVC, ml	241	234	-2.43	-2.9%
FEV 0.5, ml	118	110	-5.79	-6.8%
FEV 0.5/FVC	0.49	0.47	-5.99	-4.1%
FEF 25, ml/sec	464	302		-34.9%
FEF 50, ml/sec	97	87	-9.03	-10.3%
FEF 75, ml/sec	44	47	-6.8	6.8%
FEF 85, ml/sec	33	34	-5.25	3%
FEF 25-75, ml/sec	89	84	-8.94	-5.6%



	Pre	Post	% Pred.	% Change
TLC, ml	645		121%	0
FVC, ml	231		60%	
ERV, ml	52	0	97%	0
FRCpleth, ml	466		227%	
RV, ml	414		283%	0
RV/TLC	0.64		223%	
FRC/TLC	0.72			



<u>Spirometry (BTPS)</u>		Predicted	Pre Bronchodilator		Post Bronchodilator		Percent
Parameter		Value	Actual	% Pred	Actual	% Pred	Change
FVC	L	2.14	1.80	84	1.72	80	-4
FEV ₁	L	1.85	0.98	53	0.98	53	0
FEV ₁ / FVC	%	91	54	---	57	---	---
PEFR	L/s	4.88	2.91	60	3.35	69	15
FEF ₅₀	L/s	2.77	0.49	18	0.65	23	33
FEF ₇₅	L/s	1.33	0.08	6	0.15	11	88
FEF ₂₅₋₇₅	L/s	2.20	0.34	15	0.41	19	21
SVC	L	2.14	1.78	83	---	---	---
MVV	L/m	98.8	---	---	---	---	---
<u>Lung Volumes (Box)</u>		Predicted	Pre Bronchodilator				
Parameter		Value	Actual	% Pred			
TLC	L	2.79	2.80	100			
VC	L	2.14	1.80	84			
FRC	L	1.44	1.50	104			
RV	L	0.72	1.00	139			
RV/TLC	%	26	36	---			



Espirometria pré e pós broncodilatador de uma menina de 10 anos com bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

Testes de exercício

Determinar tolerância ao exercício e suplementação de O₂ durante exercício

Seguimento longitudinal

Teste da caminhada de 6 min → barato, acessível, prático e fácil de reproduzir

Teste de exercício cardiopulmonar → mais sensível mas menos disponíveis

Redução da capacidade de exercício → redução da distância total percorrida e redução do consumo máximo de O₂

Tratamento

Suporte de oxigênio e ventilatório na fase aguda e crônica

Sempre buscar HP → avaliação cardiológica de rotina

Manter alvo de satO2 > 94%

Nutrição

Prevenir insultos a via aérea → Fumo e vaping tanto ativo quanto passivo / **Vacinação** / evitar infecções

Se bronquiectasias → tratamento agressivo das infecções respiratórias e clearance da via aérea adequado

Se respondedores a B2 → uso durante exacerbações e exercício

Estudos com Tiotrópio → melhora de vários parâmetros comparado ao placebo

Exercício físico deve ser encorajado

Benefício da **reabilitação da pulmonar**

Transplante de pulmão nos casos graves ou fulminantes

Tratamento

Estudos confirmando a eficácia dos corticosteroides na BO não existem

Quadros mais graves justificam a realização da tomografia e o uso de corticosteroides orais ou em pulsoterapia

Mediadores inflamatórios sugerem perfil de resposta mediado imunologicamente

Qual a melhor forma de usar o corticóide?

Tratamento – Corticóide oral

Precisam ser usados a longo prazo, mas iniciar redução assim que houver controle clínico do quadro.

Muitas vezes são a única opção: aumento da frequência dos quadros.

Dose 1mg/kg/dia, dado pela manhã, diariamente ou em dias alternados, após controle do quadro.

Procurar utilizar pelo menor período possível

Azitromicina ou corticóide inalatório podem ser associados mas com resultados pouco expressivos.

Tratamento – Corticóide inalatório

Raríssimos trabalhos demonstrando boa resposta a esse tratamento

Lesões com poucos sinais de desorganização na TC e pouco comprometimento periférico

Sem dependência de oxigênio e com dispnéia leve ou moderada

Presença de sinais de hiper-reatividade brônquica

História familiar de asma ou alergia

Estudo mostra tratamento a muito longo prazo (1-3 anos), mantendo inclusive broncodilatadores

Tratamento – Pulsoterapia com corticóide

Maior experiência prática

10-30mg/kg/dia, 3 dias → 3-6 meses e as vezes mais tempo quando há resposta

Poucos estudos sem controle → redução frequência de exacerbações e hospitalizações, melhora satO₂, melhora do crescimento, redução uso de O₂ e redução corticoide diário

Inconvenientes: criança precisa ser internada ou fazer em hospital dia, por 3 dias seguidos.

Necessidade de punção venosa.

Carência de leitos ou locais onde realizar.

Tratamento

Azitromicina

- Efeito imunomodulatório
- Dados de eficácia não comprovada em BO pós transplante medula e pulmão
- Redução neutrofilia, IL-8 e crescimento bacteriano
- Sem dados que suportem o uso

Antiinflamatórios

- Relatos de casos
- IVIG
- Hidroxicloroquina
- Inibidor de TNF
- Terapia anti-IL 6
- Minimizar Progressão???

Prognóstico

Sibilância repetição, pneumonias, atelectasias

Melhora clínica gradual com crescimento mesmo sem melhora radiológica

Declínio da função pulmonar mais rápido na vida adulta

Quanto mais grave a doença na sua apresentação, pior a FP e seu declínio

Prognóstico

- O atraso no reconhecimento da BOPI é o maior determinante de falta de resposta ao tratamento
- Estudos em animais demonstraram alterações precoces pós adenovírus – até antes de 28 dias após infecção inicial
- Objetivo principal deve ser diagnóstico precoce e início de terapêutica o mais rápido possível
- Este atraso leva a mudanças fibróticas irreversíveis envolvendo as pequenas vias aéreas