

Bronquiolite obliterante pós-infecciosa em crianças: Um destaque para a infecção pelo adenovírus

Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: A highlight on adenovirus infection

Bronquiolitis obliterante post-infecciosa en niños: Un enfoque en la infección por adenovirus

Recebido: 11/07/2024 | Revisado: 18/07/2024 | Aceitado: 19/07/2024 | Publicado: 22/07/2024

Bárbara Salvador Carvalhais

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-7862>
Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Brasil
E-mail: barbarasalvador05@hotmail.com

Maryah Goulart Magalhães Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1233-8265>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: maryahfernandesmed82@gmail.com

Ana Laura Costa Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2958-2395>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: analaauracfmb@hotmail.com

Jordana Fernandes Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8344-5889>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: jordana.almeida@aluno.unifenas.br

Gabriel Starling Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7851-6818>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: Gabriel_costa@cienciasmedicasmg.edu.br

Resumo

Introdução: A Bronquiolite Obliterante pós infecciosa (BOPI) é um distúrbio pulmonar crônico e irreversível que acomete as vias aéreas inferiores. Representa uma afecção rara, que é mais comum em crianças, após um episódio severo de infecção viral, sobretudo pelo Adenovirus. **Objetivo:** Reunir as principais atualizações acerca da BOPI, em seus diversos aspectos, principalmente decorrente da infecção pelo AV. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca das características clínicas gerais sobre das varizes esofagianas. Utilizou-se a estratégia PICO para a elaboração da pergunta norteadora. Ademais, realizou-se o cruzamento dos descritores “Bronquiolite Obliterante”, “Adenovírus”, “Pediatria”; “Criança”, nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Resultados e Discussão:** É essencial atentar-se aos fatores de risco e ao perfil do paciente, que geralmente é um menino, com menos de um ano de idade. A hipoxemia e a necessidade de ventilação mecânica são importantes fatores de risco. Os sintomas que falam a favor da BOPI envolvem taquipneia, tosse, sibilos, intolerância ao exercício e hipoxemia persistente por pelo menos 6 semanas após um quadro de bronquiolite severa ou de pneumonia com insuficiência respiratória. A avaliação dos critérios diagnósticos representa uma ferramenta importante para auxílio da elucidação do caso. **Conclusão:** Ainda faltam conhecimentos específicos que facilitem o reconhecimento precoce, a prevenção e o tratamento da doença, especialmente após infecções pelo adenovírus.

Palavras-chave: Bronquiolite obliterante; Adenovírus; Criança.

Abstract

Introduction: Post-infectious Bronchiolitis Obliterans (BOPI) is a chronic and irreversible pulmonary disorder that affects the lower airways. It represents a rare condition that is more common in children following a severe episode of viral infection, particularly by Adenovirus. **Objective:** To gather the main updates on BOPI in its various aspects, especially resulting from AV infection. **Materials and Methods:** This is an integrative literature review on the general clinical characteristics of esophageal varices. The PICO strategy was used to formulate the guiding question. Additionally, the descriptors "Bronchiolitis Obliterans," "Adenovirus," "Pediatrics," and "Child" were cross-referenced in the National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar, and Virtual Health Library (VHL) databases. **Results and Discussion:** It is essential to pay attention to risk factors and the patient profile, which is generally a boy under one year of age. Hypoxemia and the need for mechanical ventilation are important risk factors. Symptoms suggestive of BOPI include tachypnea, cough,

wheezing, exercise intolerance, and persistent hypoxemia for at least 6 weeks after a severe bronchiolitis episode or pneumonia with respiratory failure. The assessment of diagnostic criteria is an important tool to aid in case elucidation. Conclusion: There is still a lack of specific knowledge to facilitate early recognition, prevention, and treatment of the disease, especially after adenovirus infections.

Keywords: Bronchiolitis obliterans; Adenovirus; Child.

Resumen

Introducción: La Bronquiolitis Obliterante Post-infecciosa (BOPI) es un trastorno pulmonar crónico e irreversible que afecta las vías respiratorias inferiores. Representa una afección rara, que es más común en niños después de un episodio severo de infección viral, particularmente por Adenovirus. **Objetivo:** Reunir las principales actualizaciones sobre la BOPI en sus diversos aspectos, especialmente como resultado de la infección por AV. **Materiales y Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura sobre las características clínicas generales de las vórices esofágicas. Se utilizó la estrategia PICO para la formulación de la pregunta guía. Además, se cruzaron los descriptores “Bronquiolitis Obliterante”, “Adenovirus”, “Pediatría”, “Niño” en las bases de datos National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). **Resultados y Discusión:** Es esencial prestar atención a los factores de riesgo y al perfil del paciente, que generalmente es un niño menor de un año de edad. La hipoxemia y la necesidad de ventilación mecánica son importantes factores de riesgo. Los síntomas que sugieren BOPI incluyen taquipnea, tos, sibilancias, intolerancia al ejercicio e hipoxemia persistente durante al menos 6 semanas después de un episodio de bronquiolitis severa o neumonía con insuficiencia respiratoria. La evaluación de los criterios diagnósticos representa una herramienta importante para ayudar en la elucidación del caso. **Conclusión:** Aún faltan conocimientos específicos que faciliten el reconocimiento precoz, la prevención y el tratamiento de la enfermedad, especialmente después de infecciones por adenovirus.

Palabras clave: Bronquiolitis obliterante; Adenovirus; Niño.

1. Introdução

A Bronquiolite Obliterante (BO) foi documentada pela primeira vez em 1901, com relatos de tosse persistente, sibilância, intolerância aos exercícios, além da persistência dos sibilos e de estertores à ausculta a longo prazo. Atualmente, sabe-se que a BO é um distúrbio pulmonar crônico e irreversível que acomete as vias aéreas inferiores (Flanagan et al., 2022). A BO representa uma afecção rara, que é mais comum em crianças, após um episódio severo de infecção viral do aparelho respiratório, como nos casos de bronquiolite, de forma que diversas viroses estão associadas à evolução para a BO, mas, especialmente, a infecção pelo Adenovirus (AV) (Colom & Teper, 2018).

O AV tem um papel significante nas infecções do trato respiratório na faixa etária pediátrica, especialmente em casos severos de pneumonia, sendo responsável, ainda, por cerca de 3.5% a 11% das pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) em infantes. (Yuan et al., 2024). A prevalência de diferentes sorotipos do AV varia conforme a as áreas geográficas e a estação do ano, porém sabe-se que até 20% das infecções pelo AV são causadas pelo AV 7, que, em conjunto ao sorotipo 3, representam os principais agentes etiológicos da Bronquiolite Obliterante pós-infecciosa (BOPI). Vírus como o Mycoplasma Pneumoniae também podem desencadear casos de BOPI, porém de maneira menos comum que o AV (Zheng et al., 2022). Outras formas documentadas de BO incluem: BO secundária a transplante, após o transplante de células tronco hematopoiéticas e após transplante pulmonar e também a BO associada a inalação de substâncias tóxicas e de determinadas drogas (Colom & Teper, 2018).

A epidemiologia da BOPI é pouco descrita, uma vez que as notificações e os bancos de dados internacionais a respeito da condição são precários, tornando as informações acerca da frequência desconhecida e possivelmente subnotificada, uma vez que casos leves, usualmente, podem permanecer sem o diagnóstico estabelecido (Jerkic et al., 2020). Do ponto de vista patológico, a BO pode ser classificada como proliferativa ou constritiva; a forma proliferativa acontece quando o lúmen das pequenas vias aéreas é ocluído por pólipos de tecido de granulação, que pode se estender aos alvéolos, evoluindo para a BO com pneumonia em organização (BOOP); já a forma constritiva é caracterizada por fibrose peri-bronquiolar com constrição do lúmen em diversos níveis, sendo a apresentação mais comum na BOPI, com vários graus de inflamação e

oclusão das vias aéreas (Kavaliunaite & Aurora, 2019).

Por se tratar de uma afecção rara, são escassos na literatura trabalhos que sumarizam o curso clínico da BOPI, assim como os protocolos de tratamento, visto que o mesmo é de difícil padronização devido às mudanças no padrão inflamatório da doença com o decorrer do tempo. Além disso, a identificação precoce da BOPI é essencial, uma vez que o diagnóstico, muitas vezes, ocorre quando há fibrose avançada e irreversível, com obliteração das vias aéreas já estabelecida, fazendo com que o tratamento seja complexo e, frequentemente, com evolução desfavorável. Dentre os possíveis padrões de progressão já documentados da BOPI, três se destacam, representados por um início imperceptível seguido de deterioração lenta e constante, deterioração inicial rápida seguida de um período estável ou o padrão de deterioração rápida (Jerkic et al., 2020). Em casos severos, o prognóstico pode ser totalmente desfavorável, enquanto algumas crianças necessitarão, ainda, de internação frequente e oxigenação domiciliar por longos períodos, com impacto direto na qualidade de vida, na vida escolar e na saúde mental (Yuan et al., 2024; Sarria et al., 2017).

Uma vez que o conhecimento acerca da BOPI ainda é escasso e está em constante progresso, o presente trabalho tem como objetivo reunir as principais atualizações acerca da BOPI decorrente da infecção pelo AV, caracterizando a doença, conforme as informações atuais da literatura acerca da epidemiologia, do quadro clínico, do diagnóstico, do tratamento e do prognóstico.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (de Souza, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Quais os aspectos definidores da Bronquiolite Obliterante pós-infecciosa, por adenovírus, em crianças?”. Nela, observa-se o P: “Crianças que desenvolveram BOPI”; I: Não se aplica; C: “Crianças que não evoluíram para BO”; O: “Observar o padrão de evolução da afecção e os aspectos terapêuticos e prognósticos”.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: Bronquiolite Obliterante; Adenovírus; Pediatria; Criança. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

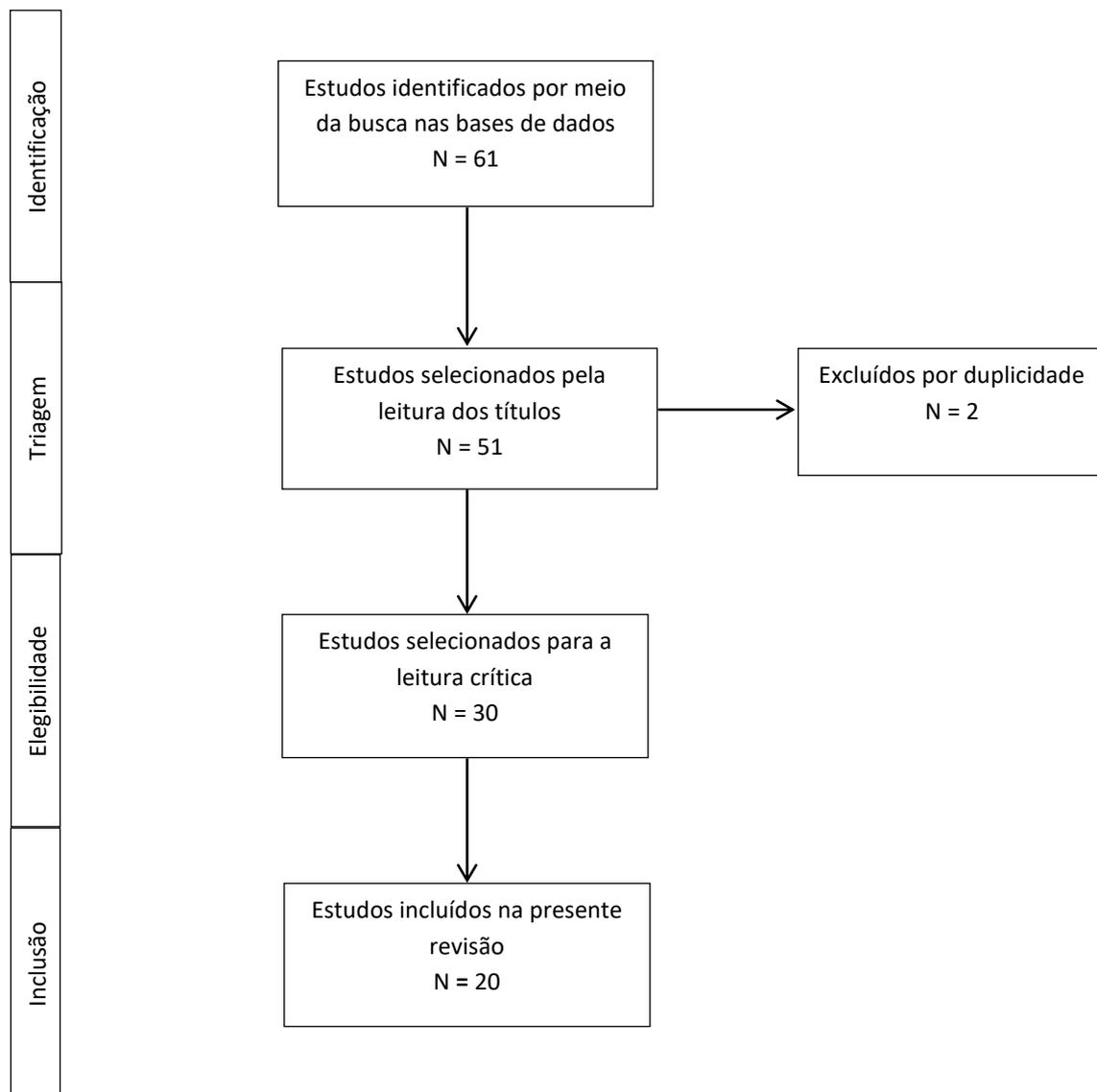
Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada durante os meses de junho e julho do ano de 2024. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e português, publicados nos anos de 2014 a 2024, que abordassem o tema pesquisado, exclusivamente na população pediátrica e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não tiveram enfoque nos aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos e clínicos BOPI ou que

abordassem a BO por outras causas, como após transplante ou por inalação de substâncias tóxicas, portanto, foram excluídos, por não obedecerem ao objetivo do estudo.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 61 artigos, dos quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 51 artigos foram selecionados e 10 excluídos por não contemplarem a temática proposta. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 31 artigos não foram utilizados por não enquadrarem nos critérios de inclusão. Assim, foram selecionados 20 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados. Na Figura 1, pode-se observar um resumo da metodologia adotada.

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

3. Resultados e Discussão

Observa-se, no Quadro 1, a descrição dos principais trabalhos utilizados nesta revisão, evidenciando a metodologia utilizada em cada trabalho que compõe o *Corpus* da pesquisa, o ano de publicação, a autoria e o título do trabalho.

Quadro 1 – Artigos utilizados para compor o corpus da pesquisa.

Autoria	Título	Metodologia
Castro-Rodriguez et al., 2014	Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: the South American contribution	Revisão de Literatura
Li et al., 2014	Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases	Série de Casos e Revisão de Literatura
Colom et al., 2015	Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up	Estudo longitudinal
Zhao et al., 2017	Mycoplasma pneumoniae Associated Bronchiolitis Obliterans Following Acute Bronchiolitis	Estudo observacional e descritivo
Sarria et al., 2017	Health-related quality of life in patients with bronchiolitis obliterans	Estudo transversal
Jang et al., 2017	Serum YKL-40 levels may help distinguish exacerbation of post-infectious bronchiolitis obliterans from acute bronchiolitis in Young children	
Colom & Teper, 2018	Post-infectious bronchiolitis obliterans	Revisão de Literatura
Kavaliunaite & Aurora, 2019	Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children	Revisão de Literatura
Onay et al., 2019	Postinfectious bronchiolitis obliterans masked by misdiagnosis as asthma	Estudo retrospectivo
Zhong et al., 2020	Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with severe adenovirus pneumonia: a retrospective study with dose-response analysis	Estudo retrospectivo
Jerkic et al., 2020	Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children: Diagnostic Workup and Therapeutic Options: A Workshop Report	Revisão de Literatura
Lee & Young Lee, 2020	Risk factors for the development of post-infectious bronchiolitis obliterans after Mycoplasma pneumoniae pneumonia in the era of increasing macrolide resistance	Estudo retrospectivo
Huang et al., 2021	Clinical analysis of adenovirus postinfectious bronchiolitis obliterans and nonadenovirus postinfectious bronchiolitis obliterans in children	Estudo retrospectivo
Yazan et al., 2021	Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: Clinical and radiological evaluation and long-term results	Estudo descritivo retrospectivo
Lee et al., 2022	Pulmonary Function in Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisão de Literatura e Metanálise
Liu et al., 2022	Risk Factors for Post-infectious Bronchiolitis Obliterans in Children: a Systematic Review and Meta-Analysis	Revisão de Literatura e Metanálise
Flanagan et al., 2022	Post-infectious bronchiolitis obliterans in children	Revisão de Literatura
Zheng et al., 2022	Clinical Analysis and Risk Factors of Bronchiolitis Obliterans After Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia	Estudo retrospectivo
Yuan et al., 2023	Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children after suffering from adenovirus pneumonia	Coorte Retrospectiva
Mazenq et al., 2023	Post viral bronchiolitis obliterans in children: a rare and potentially devastating disease	Revisão de Literatura

Fonte: Autores (2024).

3.1 Fisiopatologia e fatores de risco para BOPI

A BOPI é uma doença crônica que acomete as pequenas vias aéreas, sendo definida por uma oclusão total ou parcial do lúmen dos bronquíolos respiratórios e terminais por tecido inflamatório e fibrose. Ocorre uma resposta inflamatória do hospedeiro na região, que culmina na obliteração das pequenas vias aéreas. Através da análise do escarro, da lavagem broncoalveolar (LBA) e do soro, identificou-se que o padrão inflamatório apresenta predomínio de neutrófilos na LBA e no escarro, redução da relação CD4/CD8 no LBA devido a aumento de células CD8 e aumento de marcadores pró-inflamatório

como IL-1B, IL-6, IL-8 e TNF-a em todas amostras (Colom & Teper, 2018).

Uma vez que o diagnóstico da BOPI ocorre frequentemente de maneira tardia, já com o estabelecimento de fibrose pulmonar irreversível e obstrução das vias aéreas, a identificação de fatores de risco (FR) é importante para que equipes médicas instaurem a hipótese diagnóstica de forma mais eficiente, porém a associação e a força entre os FR ainda são pouco documentados na literatura atual. Liu et al., 2022 em uma meta-análise, identificaram que a presença de hipoxemia representa o fator de risco mais forte para a evolução para a BOPI, com odds ratio (OR) de 21.54, ocorrendo usualmente antes da necessidade da ventilação mecânica, que também representa outro importante fator de risco (OR 14.61). Aliado a isso, a evolução clínica marcada por sibilos, taquipneia, dispneia e tosse persistentes por semanas a meses após a infecção inicial representam outros fatores de risco. Por outro lado, a avaliação radiológica com achados como consolidações, atelectasias e efusão pleural parecem estar pouco relacionados a evolução para a BOPI, sendo a pavimentação em mosaico o achado mais comum em crianças com BOPI. Outros dois fortes fatores delimitados são o sexo masculino e idade abaixo de um ano, o que corresponde ao perfil mais comum de paciente acometido pela BOPI (Chen et al., 2020; Liu et al., 2022).

Avaliando os fatores de risco, Zhong et al., 2020, evidenciaram, em um estudo retrospectivo, envolvendo 34 casos de BOPI e 105 casos que não evoluíram para a BO, que a taxa de evolução para a BOPI após uma pneumonia severa por adenovirus foi de 24.5%, sendo que os fatores de risco destacados, que delimitam o perfil do paciente, foram: criança com pneumonia grave por adenovirus, febre de duração maior que 10.5 dias, dispneia e necessidade de ventilação mecânica invasiva na fase aguda da doença. Já Yuan et al., 2020, em outro estudo retrospectivo, identificaram que a taxa de progressão para BOPI foi de 25% após pneumonia por AV, sendo a necessidade de ventilação mecânica, sibilância prolongada e níveis elevados de LDH, fatores independentes para o desenvolvimento da BO. A elevação dos níveis de LDH sugere lesão pulmonar grave, que pode induzir ao reparo excessivo e anormal do tecido, desempenhando papel na patogênese da BO.

3.2 Quadro Clínico e radiológico da BOPI

O perfil dos pacientes afetados pela BOPI tipicamente envolve crianças com menos de dois anos de idade, predominantemente do sexo masculino. A idade média na ocasião da infecção aguda é de 7,2 meses, com o diagnóstico sendo estabelecido em média aos 17,5 meses, com um intervalo médio de 8,5 meses entre a infecção inicial e o diagnóstico. A necessidade de ventilação mecânica durante a primeira infecção é um forte indicador para o desenvolvimento subsequente de BOPI. Os sintomas característicos incluem tosse persistente, produção de escarro, sibilância e dispneia. A respeito dos achados radiológicos, a literatura atual evidencia que os principais e mais frequentes achados à tomografia computadorizada são o padrão em mosaico, espessamento peribronquico, o aprisionamento aéreo e a bronquiectasia, contudo, não existem padrões patognomônicos (Castro-Rodriguez et al., 2014; Yazan et al., 2021; Colom et al., 2015; Jang et al., 2017).

O quadro clínico inicial geralmente é marcado pela obstrução bronquial com hipoxemia, sendo necessária ventilação mecânica em vários casos. O exame físico geralmente é inespecífico, mas que pode ser marcado pela ausculta apresentando sibilos disseminados e estertores em ambos pulmões. A hipótese de BO deve ser levantada em todos os casos que o quadro de bronquiolite não melhora em três semanas, porém, outros pacientes evoluem para a BOPI a partir de uma pneumonia inicial (Colom & Teper, 2018). Onay et al., 2020, em um estudo retrospectivo, identificaram que o quadro inicial que evoluiu para BOPI foi pneumonia em 64.1% dos casos e bronquiolite em 35.9% dos casos, durante a análise de 64 pacientes.

A atopia pode estar presente em diversos casos, o que faz com que a diferenciação da BOPI com a asma grave seja difícil em alguns casos. Yazan et al., 2021, identificaram que 20% dos pacientes acometidos pela BOPI tinham histórico de atopia. Por se tratar de duas entidades com quadros clínicos semelhantes (sibilos recorrentes e tosse crônica), o diagnóstico errôneo de asma, ao invés da BOPI, chega a acontecer em até 34.4% dos casos. É fundamental que na presença de doença

respiratória grave, histórico de acometimento das vias aéreas inferiores por AV, uma resposta ruim a B2-agonistas e ao tratamento com corticoesteroides inalatórios, histórico de ventilação mecânica e necessidade de suporte com oxigênio devem levantar a suspeita de BOPI, a qual muitas vezes não é incluída pelos médicos nas hipóteses diagnósticas e culmina no atraso para o diagnóstico da BOPI, favorecendo a evolução para fibrose peribrônquica irreversível (Onay et al., 2019; Wang et al., 2015).

Em crianças com BOPI, a etiologia mais comum é o adenovírus, seguido do *Mycoplasma Pneumoniae* (MP) em até 20% dos casos, sendo ambas responsáveis por um quadro clínico e radiológico bastante semelhantes (Zheng et al., 2022; Lee & Young Lee, 2020). Li et al., 2014, avaliaram 42 casos de BOPI, sendo 21 por AV, 10 por MP e 11 por outros agentes etiológicos, identificando, através da tomografia computadorizada, padrão em mosaico em 97.6% dos casos, bronquiectasias em 83.3% e espessamento brônquico em 66.7%, sendo que a necessidade de oxigênio a longo prazo foi observada em 6 casos (4 deles por AV), com elevada média permanência hospitalar observada na BOPI por AV, com meninos sendo a grande maioria acometida em todas etiologias, sem diferenças significantes na faixa etária e com todos pacientes apresentando dispneia e sibilos persistentes desde o estabelecimento da infecção inicial.

Avaliando a diferença etiológica da BOPI, Huang et al., 2020, evidenciaram que a idade, o gênero, o histórico de atopia, o histórico familiar de asma, a história prévia de sibilância, as manifestações clínicas e os sinais após a comparação entre os grupos BOPI-AV e BOPI por outra etiologia, não apresentaram diferenças significantes. No entanto, a duração da internação hospitalar, o tempo de uso do ventilador e a incidência de pneumonia multifocal foram mais incidentes no grupo que sofreu pela BOPI por AV em comparação ao não AV, assim como os marcadores inflamatórios (LDH, IL-8 e IFN- γ) apresentaram elevação mais proeminente no grupo BOPI-AV, o que sugere que a infecção pelo AV pode culminar em um quadro de BOPI com maior potencial de gravidade.

3.3 Diagnóstico e manejo da BOPI

O diagnóstico é estabelecido após avaliação clínica, radiológica, do histórico médico e testes de função pulmonar, excluindo outras condições por meio de exames como teste de cloro no suor, teste de puntura (prick test), prova tuberculínica, níveis de imunoglobulina e ecocardiograma. Embora a biópsia e a histopatologia sejam consideradas o padrão-ouro para o diagnóstico (Jerkic et al., 2020; Yazan et al., 2021).

Os sintomas que falam a favor da BOPI envolvem taquipneia, tosse, sibilos, intolerância ao exercício e hipoxemia persistente por pelo menos 6 semanas após um quadro de bronquiolite severa ou de pneumonia com insuficiência respiratória. Outros sinais inespecíficos que falam a favor do diagnóstico são estertores e hiperinsuflação do tórax (Jerkic et al., 2020).

Sabe-se que a BOPI é responsável por obstrução permanente das vias aéreas, não responsiva a terapia broncodilatadora, com a imagem evidenciando envolvimento das pequenas vias aéreas, porém não existe uma definição única e completamente aceita a respeito do diagnóstico. Duas maneiras para o estabelecimento do diagnóstico envolvem a avaliação de certos critérios. A primeira leva em consideração a presença de quatro critérios: (1) histórico de infecção respiratória grave em paciente previamente saudável (geralmente na primeira infância); (2) evidência de obstrução das vias aéreas que não responde ao tratamento com corticoide sistêmico e broncodilatadores, com base nos sintomas clínicos e/ou testes de função pulmonar; (3) padrão em mosaico e/ou aprisionamento aéreo na tomografia computadorizada; (4) exclusão de outras afecções pulmonares crônicas, como asma grave, fibrose cística, discinesia ciliar primária, imunodeficiência, aspiração crônica, displasia broncopulmonar e deficiência de alfa-1-antitripsina (Kavaliunaite & Aurora, 2019; Mazonq et al., 2023).

A segunda forma, proposta por Colom & Teper em 2009, envolve critérios que não necessitam de análise histopatológica, formando um escore que varia de 0 a 11, de forma que a pontuação maior ou igual a 7 prediz o diagnóstico de

BOPI com especificidade de 100% e sensibilidade de 61%. Além disso, é importante salientar que a pontuação menor que 7 não exclui definitivamente o diagnóstico de BO (Colom & Teper, 2018). As variáveis e a pontuação analisadas pelo score podem ser observadas no Quadro 2.

Quadro 2 – Score para o diagnóstico da Bronquiolite Obliterante pós-infecciosa.

Variáveis	Especificações	Pontuação
História clínica típica	Paciente previamente saudável, com histórico de bronquiolite severa e hipoxemia (Sat O ₂ < 92%) crônica subsequente por mais de 60 dias	4
Infeção por Adenovirus	-	3
Padrão em mosaico observado na tomografia computadorizada de alta resolução	-	3

Fonte: Adaptado de Colom e Teper (2009); Colom e Teper (2018).

A espirometria geralmente revela um distúrbio ventilatório obstrutivo com pouca ou nenhuma resposta aos broncodilatadores inalatórios, mas em algumas vezes com uma diminuição da obstrução das vias aéreas e aprisionamento aéreo por até 24 horas após uma única dose de Tiotrópio, sem melhora clínica. A literatura mostra redução de VEF1, CVF e da capacidade de difusão do monóxido de carbono. Contudo, a avaliação através da espirometria não é viável em crianças pequenas com BOPI, devido a cooperação limitada (Mazenq et al., 2023; Lee et al., 2022).

Uma vez que a BOPI se trata de uma doença rara, que promove obstrução pulmonar crônica e irreversível, as opções para tratamento ainda não estão totalmente elucidadas, sem um protocolo totalmente aceito, bem como ainda existem diferenças nas condutas tomadas em diversos centros. Além disso, muito do que se sabe acerca do tratamento da BO, é advindo da experiência com pacientes que passaram pela BO após transplante, por relatos de casos e estudos pequenos não controlados (Jerkic et al., 2020).

O uso de corticoesteroides é a terapia anti-inflamatória mais utilizada para a BOPI, sendo que após a suspeita ou o diagnóstico ter sido concluído, representa a terapia que oferece alternativa para a não evolução para a fibrose. Idealmente, os corticoesteroides devem ser iniciados rapidamente e antes que a evolução da doença estabeleça a fibrose das vias aéreas. A dosagem da pulsoterapia de corticoide varia entre 10 a 30mg/kg/dia de metilprednisolona (dose máxima de 1g/dia), sendo utilizada durante três dias por mês, durante 3 a 6 meses, a depender da resposta clínica. O tratamento com pulso de metilprednisolona tem sido associado, na literatura, com redução das exacerbações de sibilância e hospitalizações, melhora na saturação de oxigênio, melhora no desenvolvimento/crescimento da criança, redução da necessidade do uso de oxigênio suplementar e capacidade de desmame do tratamento diário com esteroides orais. É importante salientar que o uso de corticoesteroides orais por tempo prolongado deve ser evitado, devido aos efeitos adversos importantes e por complicações como fraturas ósseas e mortalidade por infecções (Flanagan et al., 2022).

A utilização da Azitromicina é uma alternativa que visa controlar a inflamação neutrofílica e os níveis locais de IL-8, além de melhorar a função pulmonar, como ocorre em outras doenças, como na Síndrome da Bronquiolite Obliterante e na Fibrose Cística. Embora os estudos não sejam conclusivos, a administração de azitromicina 10mg/kg três vezes por semana é recomendada, com base em estudos acerca de outras doenças pulmonares obstrutivas (Jerkic et al., 2020). Outras opções incluem a combinação da azitromicina com corticoesteroides orais ou com corticoesteroides inalatórios e um inibidor de leucotrieno. De forma semelhante, outra combinação disponível para alternativa terapêutica envolve o uso de imunoglobulina intravenosa (IGIV) em conjunto com os pulsos de esteroides. No entanto, a eficácia da utilização da IGIV ainda não foi totalmente comprovada, nem seus efeitos adversos integralmente avaliados. A dose típica utilizada de IGIV é de 1g/kg/dia por

dois dias (dose máxima de 50g/dia) mensalmente até a estabilização, em um período de teste de 3 a 6 meses (Kavaliunaite & Aurora, 2019; Flanagan et al., 2022).

A utilização de oxigênio deve ser empregada em pacientes com hipoxemia, reforçada pelo fato de que esses pacientes possuem maior risco de hipoxemia noturna, visando obter valores acima de 92% ou 94%, a depender da presença de hipertensão pulmonar associada. O transplante de pulmão continua sendo uma alternativa para crianças com doença pulmonar em estágio terminal devido à BO e elevado risco de morte (Kavaliunaite & Aurora, 2019; Mazenq et al., 2023). Além disso, prevenir futuros insultos ao pulmão é indispensável para essas crianças, como a exposição, direta ou indireta, ao cigarro ou aos cigarros eletrônicos, além dos familiares estarem sempre com a vacinação em dia e, no caso de infecções virais futuras, terapias antivirais devem ser instauradas de acordo com as indicações (Flanagan et al., 2022).

4. Conclusão

A bronquiolite obliterante pós infecciosa é uma complicação conhecida de infecções graves do trato respiratório, tendo como principal agente etiológico o Adenovirus, seguido pelo Mycoplasma Pneumoniae. Apesar dos avanços significativos no entendimento da BOPI nas últimas décadas, ainda faltam conhecimentos específicos que facilitem o reconhecimento precoce, a prevenção e o tratamento da doença, especialmente após infecções pelo adenovírus. É fundamental que a hipótese e o diagnóstico sejam firmados precocemente, com auxílio da identificação dos fatores de risco e do quadro clínico e radiológico típicos, com o objetivo de evitar danos irreversíveis e melhor resposta ao tratamento.

O desenvolvimento de ensaios clínicos é dificultado pela compreensão limitada da história natural e dos mecanismos da doença, predisposições genéticas e ambientais, a raridade do distúrbio e a falta de padronização nos critérios diagnóstico e acerca do tratamento. Terapias potenciais, como a pulsoterapia de corticoesteroides, podem ajudar a minimizar lesões pulmonares e melhorar o prognóstico, especialmente quando aplicadas precocemente.

O escore clínico-radiológico permite a suspeita segura do diagnóstico de BOPI, e a evidência de obstrução fixa das vias aéreas por testes de função pulmonar pode evitar a necessidade de biópsia pulmonar na maioria dos casos. Quando o dano já está instalado, o tratamento é principalmente de suporte, com o transplante pulmonar reservado para pacientes com doença grave e com risco de morte. Pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa geralmente apresentam uma doença crônica, mas não progressiva, resultando em um prognóstico mais favorável.

Diversos esforços ainda são necessários para esclarecer os mecanismos subjacentes, identificar biomarcadores, desenvolver métodos de monitoramento e protocolos de tratamento claros. Estudos multicêntricos adicionais são indispensáveis para melhor compreender a epidemiologia, patogênese, manejo e resultados a longo prazo da PIBO. Estudos em modelos animais, reprodutíveis e de baixo custo também seriam extremamente úteis para o avanço na compreensão da BOPI.

Referências

- Castro-Rodriguez, J. A., Giubergia, V., Fischer, G. B., Castaños, C., Sarria, E. E., Gonzalez, R., Mattiello, R., Vega-Briceño, L. E., & Murtagh, P. (2014). Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: the South American contribution. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992), 103(9), 913–921. <https://doi.org/10.1111/apa.12689>
- Chen, I-Chen., Hsu, J.-S., Chen, Y.-W., Liu, Y.-C., Wu, Y.-H., Hsu, J.-H., Cheng, Y.-F., & Dai, Z.-K. (2020). Post-infectious Bronchiolitis Obliterans: HRCT, DECT, Pulmonary Scintigraphy Images, and Clinical Follow-up in Eight Children. *Frontiers in Pediatrics*, 8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.622065>
- Colom, A. J., & Teper, A. M. (2018). Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatric Pulmonology*. <https://doi.org/10.1002/ppul.24221>
- Colom, A. J., Maffey, A., Garcia Bournissen, F., & Teper, A. (2015). Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up. *Thorax*, 70(2), 169–174. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205328>
- Flanagan, F., Casey, A., Reyes- Múgica, M., & Kurland, G. (2022). Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatric Respiratory Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2022.01.007>

- Huang, F., Ma, Y.-C., Li, Y.-N., & Wang, F. (2021). Clinical analysis of adenovirus postinfectious bronchiolitis obliterans and nonadenovirus postinfectious bronchiolitis obliterans in children. *Lung India*, 38(2), 117. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_374_20
- Jerkic, S.-P., Brinkmann, F., Calder, A., Casey, A., Dishop, M., Griese, M., Kurland, G., Niemitz, M., Nyilas, S., Schramm, D., Schubert, R., Tamm, M., Zielen, S., & Rosewich, M. (2020). Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children: Diagnostic Workup and Therapeutic Options: A Workshop Report. *Canadian Respiratory Journal*, 2020, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2020/5852827>
- Kavaliunaite, E., & Aurora, P. (2019). Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 13(5), 481–488. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1586537>
- Lee, E., & Young Lee, Y. (2020). Risk factors for the development of post-infectious bronchiolitis obliterans after Mycoplasma pneumoniae pneumonia in the era of increasing macrolide resistance. *Respiratory Medicine*, 175, 106209. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106209>
- Lee, E., Park, S., & Yang, H.-J. (2022). Pulmonary Function in Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*, 11(12), 1538. <https://doi.org/10.3390/pathogens11121538>
- Li, Y.-N., Liu, L., Qiao, H.-M., Cheng, H., & Cheng, H.-J. (2014). Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases. *BMC Pediatrics*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-238>
- Liu, D., Liu, J., Zhang, L., Chen, Y., & Zhang, Q. (2022). Risk Factors for Post-infectious Bronchiolitis Obliterans in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 881908. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.881908>
- Onay, Z. R., Ramasli Gursay, T., Aslan, A. T., Sismanlar Eyuboglu, T., Kibar, B. S., Pekcan, S., Hangul, M., Kose, M., Budakoglu, I. I., & Gokturk, B. (2020). Postinfectious bronchiolitis obliterans masked by misdiagnosis as asthma. *Pediatric Pulmonology*, 55(4), 1007–1011. <https://doi.org/10.1002/ppul.24690>
- Sarria, E. E., Mundstock, E., Denise Cantarelli Machado, Helena Teresinha Mocelin, Gilberto Bueno Fischer, Furlan, S. P., Carlos, I., Stein, R., & Mattiello, R. (2017). Health-related quality of life in patients with bronchiolitis obliterans. 94(4), 374–379. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.07.021>
- Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo), 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- Wang, Z., Liu, C., Wang, M., Zhang, Y., Li, H., & Liu, G. (2015). Clinical features of post-infectious bronchiolitis obliterans in children undergoing long-term azithromycin treatment. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 9(6), 2379–2383. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2418>
- Yazan, H., Khalif, F., Shadfaan, L. A., Bilgin, S., Nursoy, M., Cakir, F. B., Cakin, Z. E., Uzuner, S., & Cakir, E. (2021). Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: Clinical and radiological evaluation and long-term results. *Heart & Lung*, 50(5), 660–666. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.05.001>
- Yoon Young Jang, Hye Jin Park, & Hai Lee Chung. (2017). Serum YKL-40 levels may help distinguish exacerbation of post-infectious bronchiolitis obliterans from acute bronchiolitis in young children. *European Journal of Pediatrics*, 176(7), 971–978. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2940-x>
- Yuan, J., Wei, M., Chen, M., Wang, R., Diao, J., Tian, M., Zhao, D., & Chen, M. (2023). Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children after suffering from adenovirus pneumonia. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1335543. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1335543>
- Zheng, H.-Q., Ma, Y.-C., Chen, Y.-Q., Xu, Y.-Y., Pang, Y.-L., & Liu, L. (2022). Clinical Analysis and Risk Factors of Bronchiolitis Obliterans After Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia. *Infection and Drug Resistance*, Volume 15, 4101–4108. <https://doi.org/10.2147/idr.s372940>
- Zhong, L., Lin, J., & Dai, J. (2020). Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with severe adenovirus pneumonia: A retrospective study with dose-response analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(12), 3093–3099. <https://doi.org/10.1002/jmv.25703>