

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓSGRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM ADOLESCENTES  
E ADULTOS COM BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-  
INFECCIOSA**

**LUIZ FELIPE FRÖHLICH**

Porto Alegre, 2012

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓSGRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM ADOLESCENTES  
E ADULTOS COM BRONQUIOLITE OBLITERANTE PÓS-  
INFECIOSA**

LUIZ FELIPE FRÖHLICH

**Orientadores:** Prof. Dr. Fernando de Abreu e Silva  
Prof. Dr. Danilo C Berton

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas, junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2012

#### CIP - Catalogação na Publicação

Fröhlich, Luiz Felipe  
Avaliação da Capacidade de Exercício em  
Adolescentes e Adultos com Bronquiolite Obliterante  
Pós-Infecciosa / Luiz Felipe Fröhlich. -- 2012.  
81 f.

Orientador: Fernando de Abreu e Silva.  
Coorientador: Danilo Cortozi Berton.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2012.

1. Bronquiolite Obliterante. 2. Teste de Função  
Pulmonar. 3. Teste de Exercício. I. Silva, Fernando  
de Abreu e, orient. II. Berton, Danilo Cortozi,  
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Dedicatória**

A Deus,  
por ter dirigido meus passos até este momento.

A minha esposa Lorrany,  
pelo carinho, paciência e amor,  
Te amo!

## **Agradecimentos**

Aos pacientes e familiares pela confiança e carinho demonstrado no trabalho, também todos aqueles amigos que me ajudaram fazendo parte do grupo controle

Ao Laboratório de Fisiologia do Exercício do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em nome do doutor Jorge Pinto Ribeiro, por ter me aberto as portas para a realização dos testes. Em especial ao Paulinho, pela incansável dedicação e empenho, assim como também pelo grande conhecimento passado a mim.

Ao serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio e auxílio técnico.

Ao meu orientador doutor Fenando Abreu e Silva, pela sua paciência, confiança e principalmente por seus ensinamentos sobre pneumologia.

Ao meu co-orientador doutor Danilo CortoziBerton, pelos seus ensinamentos, e pela sua preciosa colaboração nas coletas dos dados e elaboração do trabalho.

Aos meus pais, Pedro e Olga, pelo amor, carinho e incentivo que sempre me deram para a realização dos meus sonhos.

Em especial, a minha amada esposa Lorrany, por ser a maior incentivadora dos meus sonhos. Por ter passado todos estes momentos ao meu lado, com muita paciência, dedicação e amor. Agradeço a Deus todos os dias por ter alguém como você ao meu lado. Te amo.

## Sumário

<b>Lista de Abreviatura e Sigla</b> .....	vi
<b>Lista de Tabelas</b> .....	viii
<b>Lista de Figuras</b> .....	ix
<b>Resumo</b> .....	x
<b>Abstract</b> .....	xi
<b>1 Introdução</b> .....	1
<b>2 Revisão da Literatura</b> .....	3
2.1 Anatomia das Vias Aéreas .....	3
2.2 Bronquiolite Viral Aguda .....	5
2.3 Bronquiolite Obliterante Pós-Infecçiosa .....	6
2.3.1 Definição .....	6
2.3.2 Histórico .....	7
2.3.3 Epidemiologia .....	8
2.3.4 Etiologia .....	8
2.3.5 Patologia .....	9
2.3.6 Diagnóstico .....	11
2.3.7 Tratamento .....	14
2.3.8 Prognóstico .....	16
2.4 Teste Cardiopulmonar de Exercício .....	16
<b>3 Justificativa</b> .....	21
<b>4 Objetivos</b> .....	22
4.1 Objetivo Geral .....	22

4.2 Objetivos Específicos .....	22
<b>5 Metodologia .....</b>	<b>23</b>
5.1 Delineamento da Pesquisa .....	23
5.2 Pacientes .....	24
5.2.1 Critérios de Inclusão .....	24
5.2.2 Critérios de Exclusão .....	24
5.3 Indivíduos Controles .....	25
5.4 Recrutamento .....	25
<b>6 Medidas e Instrumentos .....</b>	<b>26</b>
6.1 Espirometria .....	26
6.2 Volumes Pulmonares .....	26
6.3 Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono .....	27
6.4 Teste Cardiopulmonar de Exercício (Protocolo de Exercício) .....	28
6.4.1 Teste Incremental .....	29
6.4.2 Variáveis Medidas .....	30
<b>7 Referências da Revisão da Literatura .....</b>	<b>31</b>
<b>8 Artigo .....</b>	<b>37</b>
<b>9 Conclusões .....</b>	<b>62</b>
<b>10 Considerações Finais .....</b>	<b>63</b>
<b>11 Anexos .....</b>	<b>64</b>

## Lista de Abreviaturas e Sigla

BD	Broncodilatador
BO	Bronquiolite Obliterante
BOOP	Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Organizante
BOPI	Bronquiolite Obliterante Pós-Infecçiosa
BTPS	<i>BodyTemperaturePressureSaturated</i>
BVA	Bronquiolite Viral Aguda
CI	Capacidade Inspiratória
CO <sub>2</sub>	Gás Carbônico
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CRF	Capacidade Residual Funcional
CV	Capacidade Vital
CVF	Capacidade Vital Forçada
D <sub>L</sub> CO	<i>CarbonMonoxideLungDiffusionCapacity</i>
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
HCPA	Hospital de Clinicas de Porto Alegre
He	Hélio
IMC	Índice de Massa Corporal
N <sub>2</sub>	Nitrogênio
O <sub>2</sub>	Oxigênio
PA	Pressão Arterial
RER	Razão de Troca Gasosa



RV Reserva Ventilatória  
SBPT Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia  
SpO<sub>2</sub> Saturação de Oxihemoglobina  
STPD *Standart Temperature Pressure and Dry*  
TCAR Tomografia Computadorizada de Alta Resolução  
TCPE Teste Cardiopulmonar de Exercício  
VCO<sub>2</sub> Produção de Gás Carbônico  
VD Espaço Morto  
VE Ventilação Minuto  
VEF<sub>1</sub> Volume Expiratório Forçado no 1º Segundo  
VO<sub>2</sub> Consumo de Oxigênio  
VR Volume Residual  
VSR Vírus Sincicial Respiratório  
VT Volume Corrente  
VVM Ventilação Voluntária Máxima  
W Watts

## Lista de Tabelas

### Dissertação

Tabela 1- Entidades clínicas associadas à Bronquiolite Obliterante .....	9
Tabela 2- Indicações clínicas do Teste Cardiopulmonar de Exercício .....	18
Tabela 3 - Protocolo Incremental .....	29

### Artigo

Table 1 - Baseline characteristics of subjects .....	56
Table 2 - Peak measurements during symptom-limited incremental cardiopulmonary exercise test .....	57
Table 3 - Characteristics of patients with and without reduced aerobic capacity.....	58

## Listas de Figuras

### Dissertação

Figura 1 – Fluxograma da investigação dos pacientes com suspeita de BOPI.....	12
Figura 2: Curvas de fluxo-volume. (A) Normal. (B) Padrões obstrutivos e restritivos.....	14

### Artigo

Figure 1 - Flow chart of patients' inclusion .....	59
Figure 2 - In POB the variables correlated with peak oxygen consumption (peak $\dot{V}O_2$ ) were age, body mass index, lung diffusion capacity (DLCO), and inspiratory capacity/total lung capacity ratio .....	60
Figure 3 - Correlation coefficients between peak oxygen consumption (peak $\dot{V}O_2$ ) and significantly associated variables as well these variables analyzed to each other...	61

## Resumo

**Introdução:** A capacidade de exercício tem sido pouco estudada em pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI). Além disso, há poucos estudos avaliando indivíduos após a infância. **Objetivos:** Avaliar a capacidade aeróbia máxima em pacientes adolescentes e adultos com diagnóstico prévio de BOPI e identificar os mecanismos de limitação ao exercício. **Métodos:** Estudo transversal com recuperação retrospectiva de testes espirométricos de 4-6 anos antes dos atuais. Foram estudados 16 pacientes com BOPI (10-23 anos), acompanhados em um ambulatório de atendimento terciário. Todos os indivíduos realizaram teste de função pulmonar em repouso e teste de exercício cardiopulmonar com pesquisa de broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE). Um grupo composto de 10 indivíduos saudáveis, pareado por sexo, idade e altura, foi usado como controle. **Resultados:** Quando comparados ao grupo controle, os pacientes com BOPI apresentaram pior função pulmonar em repouso, com moderada a grave obstrução ao fluxo de ar e aprisionamento aéreo. Capacidade aeróbica de pico foi significativamente menor nos pacientes ( $\dot{V}O_2$  pico:  $87 \pm 22$  vs  $110 \pm 21\%$  previsto;  $p=0,01$ ), com uma maior proporção de pacientes com capacidade aeróbica abaixo do normal [ $\dot{V}O_2$  pico  $< 84\%$  previsto:  $7/16(44\%)$  vs  $1/10(10\%)$ ;  $p=0,09$ ]. A capacidade aeróbica máxima (expressa tanto em valores absolutos como em % previsto) dos pacientes foi significativamente associada com idade ( $r=0,59$ ,  $p=0,02$ ), índice de massa corpórea (IMC) ( $r=0,55$ ,  $p=0,03$ ), capacidade difusiva pulmonar ( $D_LCO\%$  previsto) ( $r=0,66$ ,  $p=0,01$ ), capacidade inspiratória (CI) / capacidade pulmonar total (CPT) ( $r=0,52$ ,  $p=0,04$ ) e volume residual (RV) / CPT ( $r=-0,56$ ,  $p=0,03$ ). Nenhuma associação foi encontrada, no entanto, entre a  $\dot{V}O_2$  de pico e os valores finais de exercícios e variação da oximetria de pulso ( $SpO_2$ ), relação ventilação de pico/ventilação voluntária máxima ( $\dot{V}E/VVM$ ) e outros valores da função pulmonar em repouso quando expresso em % do previsto. Por outro lado, o volume expiratório forçado no 1ºs ( $VEF_1$ ) foi moderadamente correlacionado com  $D_LCO$  ( $r=0,59$ ,  $p=0,03$ ) e fortemente com CI/CPT ( $r=0,90$ ,  $p=0,00$ ) e VR/CPT ( $r=-0,89$ ,  $p=0,00$ ). Valores espirométricos atuais não foram diferentes dos de 4-6 anos atrás, quando expresso em % do previsto [ $VEF_1$ :  $60 \pm 30$  vs  $60 \pm 22$ ; capacidade vital forçada (CVF):  $73 \pm 22$  vs  $69 \pm 14$ ], embora, quando expresso em litros, valores atuais foram maiores ( $VEF_1$ :  $1,94 \pm 0,93$  vs  $1,14 \pm 0,50$ ; CVF:  $2,79 \pm 0,89$  vs  $1,52 \pm 0,45$ ,  $p < 0,01$ ). **Conclusão:** Pacientes adolescentes e adultos com BOPI apresentaram uma capacidade aeróbia de pico reduzida em comparação com controles saudáveis, sendo que aproximadamente metade dos pacientes tiveram redução da capacidade aeróbica quando expresso em porcentagem do previsto. A capacidade aeróbica de pico foi diretamente relacionada com a idade, a capacidade de difusão pulmonar e os parâmetros de hiperinflação pulmonar e aprisionamento aéreo. Quanto maior a limitação do fluxo de ar (menor  $VEF_1$ ) maior foi a hiperinsuflação e aprisionamento aéreo.

**Palavras-chave:** Bronquiolite Obliterante; Bronquiolite Constrictiva; Bronquiolite Viral Aguda; Teste de Função Pulmonar; Teste de Exercício; Consumo de Oxigênio.

## Abstract

**Introduction:** Repercussion in exercise capacity has been poorly studied in patients with post-infectious bronchiolitis obliterans (PBO). Additionally, studies have mainly evaluated children and a follow-up in older subjects is lacking. **Aims:** Evaluate with maximal incremental cardiopulmonary exercise tests older adolescents and adults with previous diagnosis of PBO and indentify the mechanisms of exercise limitation.

**Methods:** The study has a cross-sectional design with retrospective retrieval of the available spirometric data of 4-6 years ago. We studied 16 patients with POB (10 to 23 yrs old), followed up in an outpatient tertiary care clinic. All subjects underwent resting lung function testing and exercise testing. A control group, composed by sex, age and height, was used containing 10 subjects. **Results:** When compared PBO patients with control group, patients presented worse resting lung function, with moderate-to-severe air flow obstruction and air trapping. Peak exercise capacity was significantly lower in patients (peak  $\dot{V}O_2$ :  $87 \pm 22$  vs  $110 \pm 21\%$  pred;  $P=0.01$ ) with a greater proportion than in patients presenting reduced aerobic capacity [peak  $\dot{V}O_2 < 84\%$  pred:  $7/16(44\%)$  vs  $1/10(10\%)$ ;  $p=0.09$ ]. In correlations analyses, peak aerobic capacity (expressed both as absolute values and %pred) was significantly correlated with age in patients ( $r=0.59$ ,  $p=0.02$ ), body mass index (BMI) ( $r=0.55$ ,  $p=0.03$ ), lung diffusion capacity ( $D_LCO\%$  pred) ( $r=0.66$ ,  $p=0.01$ ), rest inspiratory capacity(IC)/total lung capacity(TLC) ( $r=0.52$ ,  $p=0.04$ ) and residual volume (RV)/TLC ( $r=-0.56$ ,  $p=0.03$ ). No association was found, however, between peak  $\dot{V}O_2$  and final exercise values and change from rest of  $SpO_2$  ( $p=0.79$  and  $0.76$ , respectively) peak ventilation/maximal ventilatory ventilation ratio ( $\dot{V}E/MVV$ ) ( $p=0.82$ ) and other resting lung function values [forced expiratory volume in 1s ( $FEV_1$ ), forced vital capacity (FVC),  $FEV_1/FVC$ , IC, TLC and RV) when expressed as %pred. On the other hand,  $FEV_1$  were moderately correlated with  $D_LCO$  ( $r=0.59$ ,  $p=0.03$ ), and strongly with IC/TLC ( $r=0.90$ ,  $p=0.00$ ) and RV/TLC ( $r=-0.89$ ,  $p=0.00$ ). Current spirometric values were not different from those of 4-6 years ago when expressed as % of pred ( $FEV_1$ :  $60 \pm 30$  vs  $60 \pm 22$ ; FVC:  $73 \pm 22$  vs  $69 \pm 14$ ), although when expressed in liters, current values are greater ( $FEV_1$ :  $1.94 \pm 0.93$  vs  $1.14 \pm 0.50$ ; FVC:  $2.79 \pm 0.89$  vs  $1.52 \pm 0.45$ ;  $p=0.00$  and  $0.00$ , respectively). **Conclusion:** We have shown in a sample of adolescent and adult patients with PBO that peak aerobic capacity is reduced compared to healthy controls and almost half of the patients had reduced aerobic capacity when expressed as percent of predict. Peak aerobic capacity was directly correlated with age, lung diffusion capacity and parameters of rest hyperinflation and air trapping. The greater the air flow limitation (lower  $FEV_1$ ), the greater the hyperinflation and air trapping were.

**Keywords:** Bronchiolitis Obliterans; Constrictive Bronchiolitis; Bronchiolitis, Viral; Respiratory Function Tests; Exercise Test; Oxygen Consumption.

## 1 Introdução

A Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa (BOPI) é uma doença pulmonar obstrutiva crônica do fluxo aéreo que ocasiona diversos graus de comprometimento pulmonar. O diagnóstico da doença está baseado em aspectos clínicos, radiológicos e funcionais, em alguns casos de dúvida, usa-se o exame anatomopatológico, através da biópsia pulmonar.<sup>1</sup>

Ainda são poucos os dados existentes sobre a função pulmonar nestes pacientes, principalmente com relação à capacidade de exercício. Os estudos que abordam a avaliação do exercício nesses indivíduos realizaram predominantemente testes submáximos, sendo as informações objetivas sobre limitação ao exercício máximo raras.<sup>2</sup>

Considerando na avaliação funcional, que a alteração básica em repouso destes pacientes é a limitação não totalmente reversível do fluxo aéreo expiratório, seria esperado que estes pacientes tivessem um comportamento fisiopatológico de limitação ao exercício similar aos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) secundária ao hábito tabágico. A intolerância ao exercício físico, comumente associada à dispnéia, é a característica clínica principal da DPOC.<sup>3-5</sup>

Uma interpretação aceitável para a limitação ao exercício em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas seria que os desarranjos da mecânica tóraco-pulmonar secundários à limitação do fluxo aéreo causariam consequências perceptivas (dispnéia) e fisiopatológicas (hiperinsuflação pulmonar com consequente aumento do trabalho respiratório) que poderiam modular a oferta energética para a musculatura periférica.<sup>6</sup>

Recentemente, foi caracterizado que a BOPI não necessariamente apresenta uma evolução de curso rápido e fatal como se acreditava inicialmente, variando sua evolução de forma não uniforme entre os pacientes. Cada vez mais a expectativa de vida desses pacientes está aumentando e muitas vezes, ao invés de morrer no primeiro ano de vida, estão chegando à adolescência e até à idade adulta.<sup>7</sup> Dessa forma, surge a necessidade de investigar a capacidade máxima de exercício nesses pacientes e determinar os mecanismos fisiopatológicos de limitação ao exercício, bem como a relação das variáveis funcionais de repouso com a capacidade aeróbia máxima.

## 2 Revisão da Literatura

### 2.1 Anatomia das Vias aéreas

O sistema respiratório tem como principal objetivo executar a troca gasosa, permitindo ao oxigênio ( $O_2$ ) passar do ar atmosférico para o sangue venoso e o dióxido de carbono ( $CO_2$ ) sair. Além disso, também é responsável por outras funções. Metabolizar alguns compostos, filtrar materiais indesejáveis da circulação e atuar como reservatório de sangue.<sup>8</sup>

Os pulmões são normalmente divididos em três lobos no lado direito (superior, médio e inferior) e dois no esquerdo (superior e inferior). Ao lobo referimos como sendo uma porção sistematizada do pulmão, coberta em quase toda sua superfície por pleura e ventilada por brônquio principal ou seu equivalente aerodinâmico. No entanto, de maior importância clínica são segmentos pulmonares, os quais são subdivisões dos lobos pulmonares anteriormente descritos.<sup>9</sup>

Os grandes brônquios são puramente tubos condutores de ar, os quais se dividem repetidamente, em um processo que se inicia com uma divisão dicotômica simples que origina dois brônquios primários distalmente à laringe, a partir da traquéia. O brônquio principal direito é mais curto e mais calibroso, o esquerdo é mais longo e mais estreito. Eles dividem-se em brônquios lobares, três a direita (lobo superior, médio e inferior) e 2 a esquerda (lobo superior e inferior). Os brônquios lobares se dividem em brônquios segmentares, 10 a direita e 9 a esquerda.<sup>9</sup>

Os brônquios segmentares se dividem em brônquios cada vez menores até se constituírem em bronquíolos. Os bronquíolos dividem-se sucessivamente e, da



sua última divisão, originam-se os bronquíolos terminais, que são a última parte do que chamamos de “Zona de Condução”. Até os bronquíolos terminais, a árvore brônquica serve apenas como via aérea condutora, sua função consiste na filtração, umidificação e aquecimento do ar inalado.<sup>8,9</sup>

Da divisão dos bronquíolos terminais surgem os bronquíolos respiratórios, os quais têm, ocasionalmente, alvéolos em suas paredes. Os bronquíolos respiratórios fazem a ligação entre a via aérea condutora e as estruturas de troca gasosa do pulmão.<sup>8,9</sup>

No final da ramificação da árvore brônquica, surgem os ductos alveolares, que são inteiramente revestidos com os alvéolos. Nos alvéolos, ocorre o processo de troca gasosa, seu número dentro de cada pulmão atinge aproximadamente 300 milhões, com uma superfície total de 140 m<sup>2</sup>. Essa região alveolada do pulmão, onde ocorre a troca gasosa, é conhecida como “Zona Respiratória”.<sup>8,9</sup>

Deve-se salientar que as vias aéreas dos lactentes são diferentes das crianças maiores e dos adultos, possuindo as seguintes características anatomofisiológicas.<sup>10-13</sup>

- o diâmetro das vias aéreas, principalmente das pequenas vias aéreas, é desproporcionalmente menor;
- a resistência das pequenas vias aéreas contribui como uma porção maior à resistência total das vias aéreas;
- as vias aéreas contêm um número maior de glândulas mucosas;
- a ventilação colateral é menos desenvolvida;
- a retração elástica do pulmão é menor;

- o fechamento das vias aéreas ocorre no volume pulmonar mais alto.

Essas características anatomofisiológicas determinam que o mesmo grau de alterações patológicas possa causar uma maior gravidade da doença nos lactentes do que nas crianças maiores ou adultos.

## **2.2 Bronquiolite Viral Aguda**

É doença infecciosa do trato respiratório inferior mais comum em lactentes (1 a 8 meses de idade), ocorrendo com maior frequência nos meses de inverno. É de etiologia predominantemente viral, caracterizada por comprometer as vias aéreas de pequeno calibre (bronquíolos), através de um processo inflamatório agudo, levando a um quadro respiratório do tipo obstrutivo com graus variáveis de intensidade.<sup>14</sup>

A Bronquiolite Viral Aguda (BVA) é uma doença de evolução benigna; entre os lactentes hígidos, apenas 0,5% a 2% necessitam hospitalização, dos quais 15% necessitam cuidados intensivos, e destes apenas 3 a 8% desenvolvem insuficiência ventilatória necessitando de ventilação mecânica. A mortalidade está em torno de 1% dos pacientes internados.<sup>14</sup>

O quadro clínico caracteriza-se por febre baixa ou ausente, coriza, tosse inicialmente seca e irritabilidade. Progressivamente, o lactente torna-se taquipneico, com acessos de tosse e sibilância. Os lactentes menores e prematuros, por vezes, apresentam também crises de apnéia e cianose, evoluindo o quadro para insuficiência respiratória aguda. Radiologicamente, a obstrução generalizada das

vias aéreas manifesta-se por pulmões hiperinsuflados e com presença de atelectasias.<sup>14</sup>

A recuperação da BVA ocorre em 5 a 10 dias. Em casos graves, sibilos e tosse permanecem por 2 a 3 semanas e a frequência respiratória acima do normal por até 1 mês. O agente etiológico principal é o Vírus Sincicial Respiratório (VSR), mas pode ter outras etiologias virais (adenovírus, parainfluenza, influenza) e, com menor prevalência *Mycoplasma*, *Ureaplasma* e *Pneumocystis*. Se a infecção é por adenovírus, os sintomas podem se prolongar por mais de 3 semanas e, assim, a doença poderá evoluir para um quadro inflamatório crônico, recebendo a denominação de Bronquiolite Obliterante (BO). Estima-se que cerca de 1% dos pacientes com BVA podem desenvolver a BOPI.<sup>15</sup> O adenovírus associa-se mais frequentemente ao aparecimento da Bronquiolite Obliterante pós-infecciosa, estando também associado aos casos mais graves.<sup>7,16</sup>

## **2.3 Bronquiolite Obliterante Pós-Infecciosa**

### **2.3.1 Definição**

A Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa é uma doença pulmonar obstrutiva crônica do fluxo aéreo associada à lesão inflamatória das pequenas vias aéreas. Caracteriza-se por obstrução variável de vias aéreas por tecido fibroso. Ocorre lesão das pequenas vias aéreas, com discreto envolvimento do parênquima pulmonar. A mucosa bronquiolar é lesada e seu lúmen é ocupado por tecido fibroso, produzindo obstrução parcial ou completa de bronquíolos terminais.<sup>17-19</sup>

### 2.3.2 Histórico

A primeira referência a Bronquiolite Obliterante (BO) foi feita por Raynaud em 1835, não sendo mencionada novamente até 1901, quando Lange descreveu 2 pacientes com doença pulmonar idiopática, com sintomas de tosse seca e dispnéia de evolução tardia. O exame patológico destes dois pacientes mostrou que o lúmen bronquiolar e os alvéolos estavam preenchidos pelo mesmo tecido de granulação da parede bronquiolar.<sup>17,20,21</sup>

Anos mais tarde, em 1941, foi publicado um estudo retrospectivo de 42.000 autopsias de adultos realizadas na Universidade de Minnesota, em um período de 42 anos, onde foi encontrado apenas um paciente com bronquiolite obliterante. Na radiografia de tórax deste paciente, foram observadas pequenas opacidades bilaterais, e na biópsia, havia obliteração do lúmen bronquiolar por fibrina e exsudato.<sup>1,22</sup>

Em 1973 Gosink e colegas aplicaram o termo "bronquiolite constrictiva" a um grupo heterogêneo de pacientes, alguns dos quais tinham fibrose submucosa e peribronquiolar resultando em estreitamento extrínseco e obliteração do lúmen bronquiolar referido como bronquiolite constrictiva. Porém este termo não foi aceito na prática clínica e se tornou quase que exclusivamente um termo histopatológico.<sup>21,23</sup>

Em 1983, Epler e Colby propuseram o termo Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Organizante (BOOP), referindo-se exclusivamente aos casos de bronquiolite obliterante com envolvimento alveolar, em que o tecido de granulação

dentro dos bronquíolos se estendia até os ductos alveolares e alvéolos. Desde então, a BOOP tem sido aceita como termo clínico na literatura.<sup>20,24</sup>

Hardy e col, em 1988, publicaram um estudo realizado no Hospital Infantil Saint Christopher, na Filadélfia, durante um período de 25 anos, com 2.897 autópsias e 244 biopsias pulmonares e lobectomias, sendo confirmado 19 casos de BO.<sup>22</sup>

Nos anos seguintes após estes estudos, o termo "bronquiolite obliterante" tem sido usado para uma variedade de condições clinicopatológicas.

### **2.3.3 Epidemiologia**

Não existem dados epidemiológicos sobre a Bronquiolite Obliterante. A literatura revela diferentes prevalências em distintas partes do mundo. Na Europa e nos Estados Unidos, a maioria dos casos são secundários ao transplante de medula óssea e pulmonar, já no hemisfério sul, como Argentina, Chile, Brasil, Nova Zelândia, Turquia, Austrália e Coreia por exemplo, os casos são secundários a infecções pulmonares, principalmente pelo Adenovírus.<sup>16,21,25</sup>

### **2.3.4 Etiologia**

Os principais agentes infecciosos que desencadeiam o processo de fibrose na BOPI são os vírus da influenza, parainfluenza, sarampo, adenovírus e o VSR

(Tabela 1). Teoricamente, todas as infecções das vias aéreas inferiores podem causar a BOPI, mas a BVA é a doença precursora mais frequente.<sup>7,16,21</sup>

Dentre os agentes virais que podem estar associados à BOPI, o Adenovírus é o agente infeccioso mais frequente e o que ocasiona danos pulmonares mais graves.<sup>21,26</sup>

Tabela 1 - Entidades clínicas associadas à Bronquiolite Obliterante

Transplante	Doença enxerto contra hospedeiro pós-transplante de medula óssea	
	Rejeição crônica pós-transplante pulmonar	
Infecções	Vírus	Adenovírus: 3, 5, 7h, 21
		Influenza
		Parainfluenza
		Sarampo
		<i>Mycoplasma</i>
Outros	Doenças do tecido conjuntivo	
	Inalação de Gases Tóxicos (NH <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> )	
	Inalação de Pós minerais	
	Uso de drogas	
	Aspiração	

Traduzido de Colom and Teper, 2009<sup>1</sup>

### 2.3.5 Patologia

A Bronquiolite Obliterante, patologicamente, se caracteriza por oclusão parcial ou total do lúmen dos bronquíolos respiratórios e terminais por tecido inflamatório e fibrose.<sup>27</sup> Myers e col. propuseram uma classificação histopatológica em dois tipos de lesão bronquiolar, denominados bronquiolite proliferativa e bronquiolite constrictiva.<sup>28</sup>

Bronquiolite proliferativa é caracterizada por obstrução do lúmen da pequena via aérea por tufos polipóides constituídos de tecido de granulação. Acomete predominantemente os bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares e os alvéolos. Nos casos em que os tecidos de granulação se estendem para os alvéolos, a lesão se denomina Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Organizante (BOOP), mais comum em adultos. Em crianças, pode não haver a formação de massa polipóide. Apesar da presença de tecido de granulação intraluminal, as alterações funcionais são do tipo restritivo.<sup>24</sup>

O lúmen dos bronquíolos respiratórios e de alguns bronquíolos terminais da segunda e terceira geração acaba sendo preenchida por este exsudato intraluminal que irá se depositar dentro da via aérea, formando então uma massa polipóide de tecido de granulação fibroblástico, com o restante do lúmen persistindo como uma fenda estreita de passagem aérea limitada.<sup>29</sup>

Bronquiolite constrictiva é caracterizada por um padrão distinto de fibrose peribronquiolar resultando na cicatrização completa do lúmen bronquiolar. O achado anatomopatológico predominante é a lesão de bronquíolos membranosos. As alterações histopatológicas incluem um espectro de anormalidades mínimas até a completa obliteração dos bronquíolos, começa com necrose do epitélio bronquiolar e infiltração inflamatória da mucosa, da submucosa, da área peribronquiolar e do lúmen bronquiolar, predominantemente nos bronquíolos terminais.<sup>19</sup>

O processo inflamatório fibrosante circunda, em vez de preencher o lúmen, resultando em compressão extrínseca e obliteração das vias respiratórias. A BOPI se caracteriza principalmente por um padrão de BO constrictiva, com diferentes graus de inflamação e obliteração da via aérea.

### 2.3.6 Diagnóstico

O diagnóstico da BOPI baseia-se nos dados clínicos. Quando a evolução esperada da BVA não ocorrer, e tanto os sintomas e sinais respiratórios persistirem, seu diagnóstico deve ser cogitado (Figura 1). Clinicamente se expressa por tosse, sibilância, crepitações e hipoxemia, que persistem além do período clínico médio de uma BVA. Em crianças maiores, no diagnóstico de BOPI, observa-se intolerância ao exercício e, frequentemente, baqueteamento digital.<sup>7,21</sup>

No diagnóstico diferencial, as doenças que podem causar obstrução crônica do fluxo aéreo, tais como refluxo gastroesofágico, fibrose cística, tuberculose pulmonar, imunodeficiência e deficiência de alfa1-antitripsina, devem ser excluídas através das informações clínicas, radiológicas e laboratoriais.<sup>21</sup>

As investigações diagnósticas incluem radiografia de tórax, cintilografia pulmonar, tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR), provas de função pulmonar e biópsia pulmonar.<sup>1,17</sup>



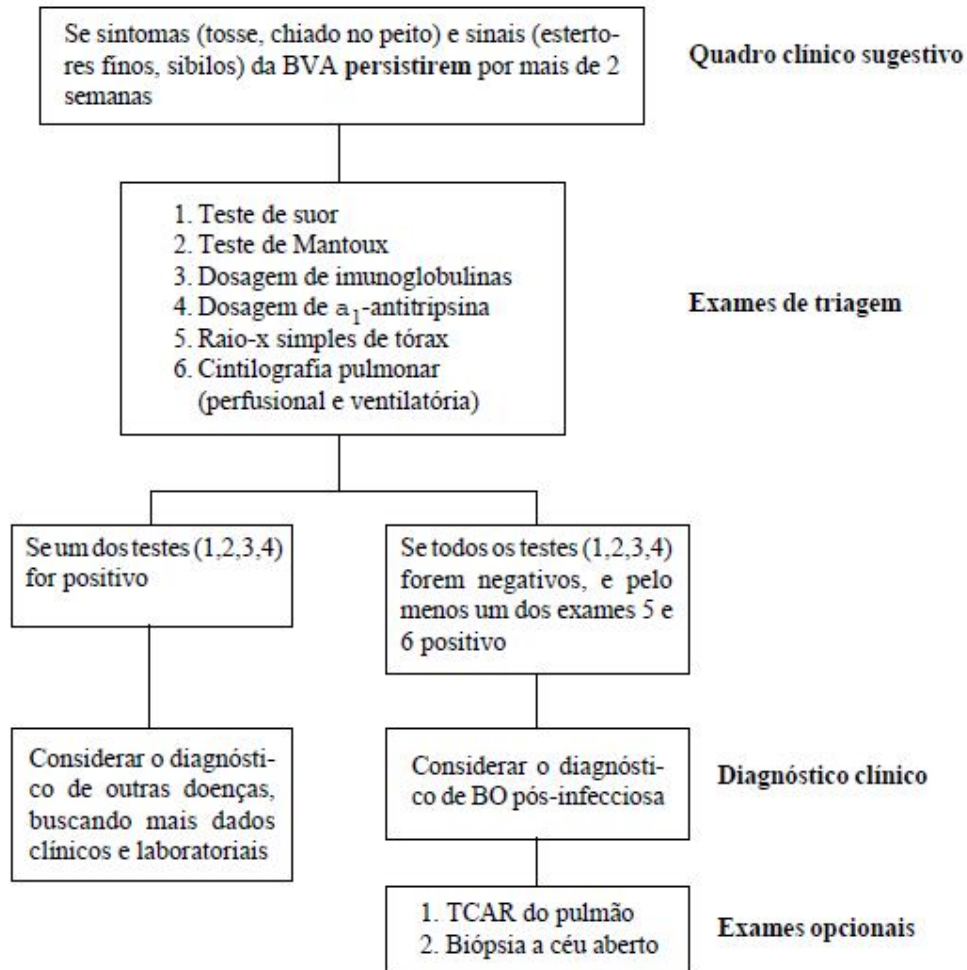


Figura 1 – Fluxograma da investigação dos pacientes com suspeita de BOPI.<sup>21</sup>

A biópsia pulmonar a céu aberto, considerada como “padrão ouro”, geralmente é dispensável no diagnóstico da BOPI. Os principais motivos que levaram ao abandono da técnica foram por esse ser um método invasivo e não preciso para a confirmação do diagnóstico devido à distribuição difusa e irregular da doença. Além disso, com os avanços nas técnicas de imagem, o diagnóstico pode ser baseado nos achados clínicos e radiológicos, apoiados pelos testes de função pulmonar.<sup>21,22,30,31</sup>

Na radiografia simples de tórax, os achados característicos não são específicos, visto que, frequentemente, são encontrados graus variáveis de hiperinsuflação pulmonar, espessamento dos feixes broncovasculares, hiperlucência, bronquiectasias e atelectasias.<sup>16,32,33</sup>

A cintilografia pulmonar mostra defeitos perfusionais. Alterações de perfusão e ventilação pulmonar estão quase sempre presentes nessa doença. Comparando com a radiografia de tórax, a cintilografia pulmonar é mais acurada para definir a extensão e localização das lesões broncopulmonares.<sup>7,30</sup>

Atualmente, o exame que melhor descreve as alterações pulmonares é a TCAR. É um método não invasivo e apresenta uma maior precisão e especificidade que as outras técnicas (radiografia de tórax, broncografia) para detectar alterações ao nível da via aérea de pequeno calibre.<sup>18,34,35</sup> Os sinais encontrados neste exame são: espessamento brônquico, bronquiectasias, atelectasias, padrão em mosaico e alçaponamento aéreo.<sup>32,33</sup>

Os testes de função pulmonar proporcionam medidas objetivas das alterações provocadas pela BOPI, permitindo a complementação do diagnóstico da doença e acompanhamento de sua evolução. A avaliação funcional pulmonar no repouso destes pacientes evidencia uma limitação ao fluxo aéreo, caracterizando um distúrbio ventilatório obstrutivo, geralmente grave e irreversível, sem resposta ao broncodilatador, como também aumento dos volumes pulmonares.<sup>30,36</sup>

A espirometria é a medida do ar que entra e sai dos pulmões. É um teste que auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios.<sup>37</sup> É o exame de função pulmonar mais utilizado na avaliação dos

pacientes com doença pulmonar devido a sua viabilidade. As manobras expiratórias forçadas dos pacientes com BOPI apresentam a curva fluxo-volume típica de obstrução caracterizada por marcada convexidade na porção expiratória, sobretudo nos mesofluxos, com a porção inspiratória sem alterações (Figura 2).<sup>7</sup>

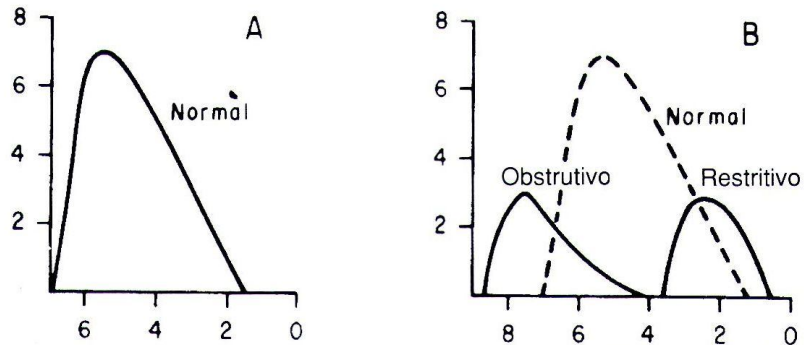


Figura 2: Curvas de fluxo-volume. (A) Normal. (B) Padrões obstrutivos e restritivos.<sup>8</sup>

As avaliações funcionais do sistema respiratório por meio dos exames de função pulmonar permitem a observação das características visco-elásticas e fluxo-resistivas do sistema respiratório, proporcionando um maior entendimento das condições fisiopatológicas e a gravidade de suas alterações nos pacientes portadores de BOPI.

### 2.3.7 Tratamento

O tratamento na BOPI ainda não está bem estabelecido na literatura. Seu manejo básico é de suporte clínico, por não haver um método terapêutico efetivo. Na prática clínica, a maioria dos centros de pneumologia pediátrica utiliza uma

combinação de corticóides inalados e broncodilatadores, além de outras medidas de suporte. De preferência, os pacientes devem ser assistidos por uma equipe multidisciplinar mínima, composta por médico, fisioterapeuta, nutricionista, psicólogo e assistente social.<sup>7,25</sup>

Quanto à corticoterapia sistêmica, ainda não existe ensaio clínico que avalie seu efeito nos pacientes com BOPI. O uso de corticosteróide baseia-se no estudo de Moran, onde foi demonstrado que a administração precoce dessa droga impedia o surgimento da BO induzida pela instilação intratraqueal de ácido nítrico em coelhos.<sup>38</sup> Existem também alguns estudos que demonstram o efeito significativo de corticosteróides neste grupo de pacientes, sugerido pela redução do nível de neutrófilos no lavado broncoalveolar e pela melhora da função pulmonar.<sup>39,40</sup> Porém devido à falta de evidências convincentes sobre seu efeito terapêutico e ao alto índice de efeitos colaterais, o uso sistêmico de corticosteróides deve ser muito cauteloso nos pacientes com BOPI.<sup>21</sup>

Nos pacientes que apresentam infecções respiratórias frequentes e bronquiectasias, o emprego de antibióticos é muitas vezes utilizado. Nas crianças maiores, é recomendado o exame bacterioscópico e a cultura de escarro para orientar na indicação do antibiótico. Nas crianças menores, o lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal podem ajudar na investigação da etiologia.<sup>7</sup>

Os broncodilatadores devem ser indicados nos pacientes que apresentam resposta evidenciada através do estudo da função pulmonar e/ou avaliação clínica. Geralmente, a resposta ao uso dos broncodilatadores é imprevisível nos pacientes com BOPI. Estima-se que 25% dos pacientes possam beneficiar-se desse tratamento.<sup>27</sup>

A fisioterapia respiratória é parte integrante no tratamento. Além de ser útil nos pacientes com bronquiectasias, cujas funções mucociliares estão prejudicadas pela alteração inflamatória da árvore brônquica, ela também auxilia no condicionamento cardio-respiratório e metabólico desses pacientes.<sup>21</sup>

### **2.3.8 Prognóstico**

Os resultados de série de casos demonstram que a evolução da BOPI é variável. Na maioria dos casos, ela parece ter um curso crônico, não progressivo, ao contrário da BO pós síndrome *Stevens-Johnson* ou pós transplante de medula óssea. A maioria dos pacientes com BOPI apresenta tendência à melhora lenta e progressiva, no entanto, essa melhora clínica pode estar relacionada ao crescimento das vias aéreas, sem necessariamente significar resolução do processo inflamatório. Além disso, essa melhora é parcial para a maior parte dos pacientes e eles continuam apresentando sintomas leves, especialmente aos exercícios físicos, e alterações ao exame clínico.<sup>25,41</sup>

### **2.4 Teste cardiopulmonar de exercício**

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) compreende o estudo simultâneo das respostas dos sistemas cardiovascular e ventilatório diante de uma carga imposta de exercício incremental até o limite máximo dos sintomas tolerados pelo paciente.<sup>42</sup>

A intolerância ao esforço constitui um aspecto clínico essencial a uma ampla faixa de doenças, notadamente as cardiorrespiratórias, estando intimamente associada à deterioração da qualidade de vida e elevada morbimortalidade.<sup>37</sup>

Testes de exercício são utilizados em uma grande variedade de situações clínicas, fornecendo informações que não podem ser obtidas a partir de testes de função pulmonar de repouso.<sup>42</sup>

As medidas das trocas gasosas nas vias aéreas (consumo de oxigênio e liberação de gás carbônico) são acompanhadas por aferições ventilatórias [frequências respiratória (FR), volume corrente (VT) e ventilação minuto (VE)], cardíacas [frequências cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e eletrocardiográficas] e avaliação da saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso (SpO<sub>2</sub>).<sup>42</sup>

Uma avaliação usando a escala categórica de Borg dos sintomas que limitam o exercício também é realizada. Mais, recentemente disponibilizadas na prática clínica, podem ser feitas medidas seriadas da capacidade inspiratória (CI) durante o exercício para a avaliação dos volumes pulmonares operantes, técnica hoje utilizada no diagnóstico de hiperinsuflação pulmonar dinâmica.<sup>42</sup>

As indicações para testes de exercício clínico estão listados na Tabela 2.

Tabela 2 - Indicações clínicas do Teste Cardiopulmonar de Exercício

<b>A. Avaliação da presença e etiologia da intolerância ao esforço</b> Investigação da dispnéia crônica de origem indeterminada Discriminação dos mecanismos proponderantes em indivíduos com múltiplas causas possíveis
<b>B. Quantificação da intolerância ao esforço na doença cardiorrespiratória</b>
<b>C. Avaliação da indicação e resposta a intervenções terapêutica</b> Drogas com ação cardiovascular e/ou pulmonar Oxigenioterapia
<b>D. Análise prognóstica</b> Insuficiência Cardíaca Crônica Doença Respiratória Crônica
<b>E. Risco pré-operatório e avaliação pós-operatória</b> Cirurgia torácica ressectiva Cirurgia redutora do volume pulmonar Cirurgia abdominal alta ou eletiva de grande porte
<b>F. Transplante cardíaco</b> Indicação Avaliação longitudinal pós-transplante
<b>G. Transplante pulmonar e cardiopulmonar</b> Avaliação da tolerância ao exercício pré e pós-transplante Indicação
<b>H. Prescrição a acompanhamento de treinamento físico</b> Reabilitação Cardiovascular Reabilitação Pulmonar
<b>I. Diagnóstico da broncoconstrição induzida pelo exercício</b>
<b>J. Quantificação da intolerância ao esforço na doença pulmonar ocupacional</b> Avaliação da disfunção e incapacidade

Pereira and Neder, 2002.<sup>37</sup>

O TCPE tem sido classicamente avaliado através de protocolos incrementais (pequenos e progressivos incrementos de carga realizado em cicloergômetros ou esteiras).<sup>2</sup>

O parâmetro comumente usado para avaliar a capacidade aeróbia máxima é o volume de oxigênio consumido ( $VO_2$ ), que é o resultado da demanda celular de oxigênio para uma dada carga de trabalho. É determinado pelo fluxo sanguíneo e pela extração de oxigênio pelos tecidos. A capacidade aeróbica mensurada por meio do  $VO_2$  depende dos componentes respiratórios, cardiovasculares, hematológicos e de mecanismos oxidativos do músculo em exercício. Normalmente, a medida que o  $VO_2$  aumenta com a carga de trabalho crescente, um ou mais dos fatores que determinam o  $VO_2$  atingem seu limite e, então, a taxa de  $VO_2$  *versus* trabalho começa a formar um platô. A obtenção de um evidente platô no  $VO_2$  a despeito de contínua carga crescente de trabalho, tem sido tradicionalmente usada como evidência para a obtenção do  $VO_2$  máximo ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ). Ou seja, é o valor mais alto de  $O_2$  medido durante um teste de intensidade progressiva. Este é o melhor índice de capacidade aeróbia e considerado o “padrão ouro” para a avaliar a aptidão cardiorrespiratória.<sup>42</sup>

Existem também outras variáveis-chave obtidas no TCPE, como: 1) O pulso de oxigênio, obtido pela relação entre  $VO_2$  e a FC, reflete a quantidade de oxigênio consumida em cada batimento cardíaco. 2) A reserva ventilatória (RV), que reflete a relação entre a demanda e a capacidade ventilatória máxima (normalmente estimada pela manobra de ventilação voluntária máxima - VVM), é a maneira tradicional de se fazer a verificação de limitação ventilatória ao exercício.<sup>42</sup>

Em pacientes com BOPI há uma verdadeira escassez de estudos que utilizam testes de exercício máximo como método de avaliação diagnóstica, para estimar o prognóstico, assim como mensurar a capacidade funcional dos pacientes. Eles



refletem, de maneira global e integrada, a capacidade dos sistemas respiratório, cardiovascular, neuromuscular e metabólico de responderem ao esforço.<sup>43</sup>

### **3 Justificativa**

A BOPI é uma forma rara de doença pulmonar obstrutiva crônica cujas alterações na função pulmonar em repouso já são bem caracterizadas. As repercussões destas alterações na capacidade de exercício, porém, têm sido pouco estudadas. Além disso, todos os estudos nesta área avaliaram exclusivamente crianças e adolescentes, não avaliando pacientes em idade mais avançada.

Visto que a expectativa de vida destes pacientes está aumentando nos últimos anos, surge a necessidade de determinar os mecanismos fisiopatológicos de limitação ao exercício, bem como a relação das variáveis funcionais de repouso com a capacidade aeróbia máxima.

## **4 Objetivos**

### **4.1 Objetivo Geral**

Avaliar a capacidade aeróbia máxima de pacientes com Bronquiolite Obliterante pós-infecciosa, bem como os mecanismos fisiopatológicos limitantes ao exercício.

### **4.2 Objetivos Específicos:**

- Determinar quais variáveis antropométricas, funcionais de repouso e durante o exercício estão associadas com a capacidade aeróbia máxima;
- Comparar a função pulmonar em repouso e capacidade de exercício de pacientes com BOPI e controles saudáveis;
- Investigar a presença de hiperresponsividade brônquica induzida pelo exercício nos pacientes com BOPI.
- Comparar os valores espirométricos atuais com os mensurados 4-6 anos antes dos atuais, neste grupo de pacientes.

## **5 Metodologia**

### **5.1 Delineamento da pesquisa**

A pesquisa é caracterizada como um estudo transversal, realizado com uma amostra de conveniência, no período de março de 2010 a dezembro de 2011.

O protocolo de pesquisa foi previamente submetida à avaliação da Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), sendo obtido Termo de Consentimento Livre Esclarecido de todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos (Anexo 1) ou dos responsáveis nos pacientes com idade menor que 18 anos (Anexo 2).

Foram planejadas 2 visitas para a coleta dos dados:

- Visita 1: Assinatura do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido. Avaliação clínica e Funcional de Repouso (espirometria, volumes pulmonares e difusão de monóxido de carbono) realizada no Serviço de Pneumologia do HCPA;

- Visita 2: Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE) incremental até o limite da tolerância. Realizado no Laboratório de Fisiopatologia do Exercício (LAFIEX) do HCPA.

## **5.2 Pacientes**

### **5.2.1 Critérios de inclusão**

Pacientes com idade igual ou maior que 10 anos, com diagnóstico de BOPI já estabelecidos através de dados clínicos (história de BVA no passado e persistência de sibilância, tosse e dispnéia por mais de três semanas após o episódio), de imagem (TCAR apresentando espessamento brônquico, bronquiectasias, atelectasias, padrão de perfusão em mosaico e/ou alçapamento aéreo) e anormalidades de função pulmonar (espirometria evidenciando padrão ventilatório obstrutivo não completamente reversível). Os pacientes estavam ou já estiveram em acompanhamento no ambulatório de pneumologia pediátrica do HCPA, estavam estáveis clinicamente, sem piora nas 2 semanas que antecederam os exames, e que após os esclarecimentos devidos, aceitaram participar do estudo.

### **5.2.2 Critérios de exclusão**

Pacientes cuja gravidade clínica não permitiu realizar os testes exigidos na pesquisa e aqueles que apresentaram alguma doença concomitante que causou intolerância ao exercício.

### **5.3 Indivíduos controles**

Um grupo controle composto por 10 indivíduos saudáveis com idade e gênero pareados conforme nossa amostra de pacientes foi utilizado para comparação das variáveis obtidas no exercício.

### **5.4 Recrutamento**

Primeiramente, antes de incluir os pacientes na pesquisa, foi realizada, junto com o médico responsável pelo Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HCPA, uma revisão dos prontuários para confirmar o diagnóstico de BOPI, e excluir pacientes com outras patologias como: cardiopatia, neuropatias, problemas motores que pudessem impossibilitar a realização dos exames ou alterar os resultados.

Os pacientes com diagnóstico confirmado foram convidados a participar do estudo (Anexo 3), através do contato ambulatorial e telefônico, assinando Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O grupo controle foi selecionado através de escolas e comunidade.

## **6 Medidas e Instrumentos**

### **6.1 Espirometria**

A espirometria é a medida do ar que entra e sai dos pulmões. É um teste que auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios.<sup>37</sup> O teste foi realizado na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA. As curvas fluxo-volume foram realizadas em equipamentos da marca Jaeger (*Master Screen Body, Erich Jaeger, Germany*), de acordo com as normas técnicas padronizadas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,<sup>37</sup> utilizando-se os valores previstos de Crapo e Zapletal.<sup>44,45</sup> Foram analisados os seguintes parâmetros: Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>) e da relação VEF<sub>1</sub>/CVF antes e após o uso de broncodilatador (BD).

### **6.2 Volumes Pulmonares**

O Volume Residual (VR), a Capacidade Residual Funcional (CRF) e a Capacidade Pulmonar Total (CPT) foram obtidos por plestimografia de corpo inteiro, em equipamentos da marca Jaeger (*Master Screen Body, Erich Jaeger, Germany*), utilizando-se os previstos de Crapo<sup>44</sup> e seguindo normas padronizadas pela SBPT.<sup>37</sup>

### 6.3 Capacidade de difusão do monóxido de carbono

O teste de difusão do monóxido de carbono consiste na medida de transferência do gás monóxido de carbono (CO) através da membrana alvéolo-capilar pulmonar. Esta medida foi realizada pela manobra da respiração única, com o paciente em repouso, sendo o equipamento da marca Jaeger (*Master Screen Body, Erich Jaeger, Germany*). O procedimento foi previamente explicado e demonstrado por um técnico responsável pelo teste. Os pacientes realizaram a manobra com um clipe nasal e em posição sentada.

Para a realização do teste, o paciente foi orientado a respirar normalmente uma mistura de gás (0,3%CO, 10%He, 21%O<sub>2</sub>, balanço N<sub>2</sub>) e, após estabilização do volume corrente (VT), foi solicitado que o mesmo expira-se todo o ar dos pulmões de forma lenta, até atingir o VR. No momento em que o computador detectou o fluxo expiratório zero, a válvula do sistema, automaticamente, foi fechada e o paciente realizou uma inspiração máxima com a mistura gasosa supracitada rapidamente até atingir a CPT, devendo, então, manter um tempo de apnéia aproximado de 10 segundos. No final do tempo de apnéia, a válvula novamente se abriu e o paciente realizou uma manobra expiratória rápida para a coleta da amostra de gás alveolar (mínimo de 750mL), a qual foi avaliada por um analisador múltiplo de gases. Através do gráfico da voltagem de cada gás da mistura exalada em função do tempo (traçado cromatográfico), estimou-se a quantidade de CO exalado e, com isso, a diferença em relação à concentração inalada previamente conhecida indicou o total que se difundiu pela membrana alvéolo-capilar. Os critérios de aceitabilidade e valores de normalidade foram os recomendados por Neder, 1999.<sup>46</sup>



#### **6.4 Teste Cardiopulmonar de Exercício (Protocolo de Exercícios)**

O TCPE possibilita o estudo das variáveis respiratórias, metabólicas e cardiovasculares medidas simultaneamente durante o exercício e expressa os índices de avaliação funcional.<sup>47</sup>

Foi utilizado o sistema Oxycon Delta (*CPX System, VIASYS GmbH – Erich Jaeger, Hoechber, Germany, D 97204*). Este sistema é composto de um módulo analisador de gases, acoplado a um módulo de fluxo/analizador de ondas e um microcomputador. Acessoriamente foi usado um microcomputador independente acoplado ao sistema para captação eletrocardiográfica de doze derivações e frequência cardíaca

O cicloergômetro utilizado foi o ER 900 Ergoline (*VIASYS GmbH – Erich Jaeger, Hoechber, Germany, D 97204*) composto por sistema de frenagem eletromagnética. Seu modo de operação é de potência regulada, com ajuste automático do trabalho realizado. A carga ou potência aplicada em W (Joules/segundo) é obtida a partir de modificações no campo magnético do mecanismo controlador dos pedais. Os sinais do cicloergômetro são captados e microprocessados diretamente na placa-mãe do microcomputador, sendo coordenados diretamente pelo programa durante a realização do teste.

### 6.4.1 Teste incremental

Uma análise clínica prévia do paciente foi feita em repouso, constando de ausculta pulmonar e cardíaca, monitorização pressórica sistêmica, eletrocardiográfica e oximetria de pulso, pelo médico clínico assistente. Utilizou-se o protocolo incremental de 1-minuto, do tipo rampa (incrementos lineares contínuos), que foi composto de: uma fase de repouso (2-3 minutos ou mais), no qual verifica-se a ausência de hiperventilação antes de iniciar o teste; um período de aquecimento em carga zero (2-3 minutos); um período de incrementação (8-12 minutos) e um período de recuperação ativa na carga zero (3-6 minutos). A taxa de incremento a cada minuto foi selecionada de acordo com a limitação referida para atividades diárias e as alterações funcionais (Tabela 3).

Tabela 3 - Protocolo Incremental

<b>Aptidão Física/ Limitação ao Fluxo Aéreo</b>	<b>Cicloergômetro Carga</b>
<b>Baixa Aptidão e/ou Limitação Acentuada</b>	10W.min <sup>-1</sup>
<b>Aptidão e/ou Limitação Moderados</b>	15W.min <sup>-1</sup>
<b>Boa Aptidão e/ou Limitação Leve/Moderada</b>	20W.min <sup>-1</sup>

Por questões de segurança, o teste poderia ser interrompido pelo médico responsável pelo exame na presença dos seguintes critérios: (1) relato de dor torácica sugestiva de isquemia, tontura ou pré-síncope; (2) alterações no ECG

sugestivas de isquemia, batimentos ectópicos complexos ou bloqueios cardíacos de 2° ou 3° graus; (3) queda na pressão arterial sistólica de 20 mmHg do maior valor obtido durante o teste ou hipertensão significativa (sistólica  $\geq$  250 mm Hg e diastólica  $\geq$  120 mm Hg); (4) perda da coordenação, confusão mental ou qualquer alteração que pudesse colocar em risco a integridade do paciente.

Os princípios gerais de realização e critérios de contra-indicação para testes de exercício seguiram as recomendações clássicas de consensos específicos sobre TECP.<sup>37,47</sup> Todos os testes foram acompanhados por equipe multiprofissional treinada na realização de testes de exercício, com material recomendado para atendimento de reanimação cardiopulmonar avançada.

#### **6.4.2 Variáveis Medidas**

As seguintes variáveis foram medidas respiração-a-respiração e expressas como média de 15 segundos: consumo de oxigênio ( $VO_2$ , mL.min<sup>-1</sup> STPD); produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ , mL.min<sup>-1</sup> STPD); taxa de trocas gasosas (RER); ventilação minuto (VE, L.min<sup>-1</sup> BTPS); volume corrente (VT, L) e frequência respiratória (f, rpm). A frequência cardíaca (FC, bpm) foi determinada usando intervalo R-R do eletrocardiograma de 12 derivações (*Cardiofax V ECG-1500 series, Nihon Kohden Corporation, Nishiochiai, Shinjuku-ku, Tokyo, 161-8560, Japan*) e a saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso ( $SpO_2$ , %).

Os valores de referência para o consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2max}$ ) usados foram os descritos por Neder, 1999.<sup>48</sup>

## 7 Referências da revisão da Literatura

1. Colom AJ, Teper AM. [Postinfectious bronchiolitis obliterans]. Arch Argent Pediatr. Apr 2009;107(2):160-167.
2. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, et al. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. J Pediatr (Rio J). Jul-Aug 2008;84(4):337-343.
3. Aliverti A, Macklem PT. The major limitation to exercise performance in COPD is inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles. J Appl Physiol. Aug 2008;105(2):749-751; discussion 755-747.
4. Debigare R, Maltais F. The major limitation to exercise performance in COPD is lower limb muscle dysfunction. J Appl Physiol. Aug 2008;105(2):751-753; discussion 755-757.
5. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. J Appl Physiol. Aug 2008;105(2):753-755; discussion 755-757.
6. Neder JA. The major limitation to exercise performance in COPD is inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles vs. lower limb muscle dysfunction vs. dynamic hyperinflation. Interpretation of exercise intolerance in COPD requires an integrated, multisystemic approach. J Appl Physiol. Aug 2008;105(2):758-759.
7. Teper A, Fischer GB, Jones MH. [Respiratory sequelae of viral diseases: from diagnosis to treatment]. J Pediatr (Rio J). Nov-Dec 2002;78 Suppl 2:S187-194.
8. West JB. Fisiopatologia Pulmonar Moderna. 4ª ed1996.

9. Hochhegger B. Anatomia do Tórax. In: Silva, L.C.C. (Org.) Pneumologia: Princípios e Prática. Porto Alegre 2012.
10. Wohl ME, Chernick V. State of the art: bronchiolitis. Am Rev Respir Dis. Oct 1978;118(4):759-781.
11. Hogg JC, Williams J, Richardson JB, Macklem PT, Thurlbeck WM. Age as a factor in the distribution of lower-airway conductance and in the pathologic anatomy of obstructive lung disease. N Engl J Med. Jun 4 1970;282(23):1283-1287.
12. Mansell A, Bryan C, Levison H. Airway closure in children. J Appl Physiol. Dec 1972;33(6):711-714.
13. Matsuba K, Thurlbeck WM. A morphometric study of bronchial and bronchiolar walls in children. Am Rev Respir Dis. Jun 1972;105(6):908-913.
14. Rubin FM, Fischer GB. [Clinical and transcutaneous oxygen saturation characteristics in hospitalized infants with acute viral bronchiolitis]. J Pediatr (Rio J). Sep-Oct 2003;79(5):435-442.
15. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. Pediatr Pulmonol. May 2000;29(5):341-350.
16. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. Thorax. Jun 2006;61(6):503-506.
17. McLoud TC, Epler GR, Colby TV, Gaensler EA, Carrington CB. Bronchiolitis obliterans. Radiology. Apr 1986;159(1):1-8.
18. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. Am J Respir Crit Care Med. Dec 1 2003;168(11):1277-1292.

19. Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis.* Jul 1992;146(1):240-262.
20. Epler GR, Colby TV. The spectrum of bronchiolitis obliterans. *Chest.* Feb 1983;83(2):161-162.
21. Zhang L, Silva FA. [Bronchiolitis obliterans in children]. *J Pediatr (Rio J).* May-Jun 2000;76(3):185-192.
22. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest.* Mar 1988;93(3):460-466.
23. Gosink BB, Friedman PJ, Liebow AA. Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* Apr 1973;117(4):816-832.
24. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med.* Jan 17 1985;312(3):152-158.
25. Champs NS, Lasmar LM, Camargos PA, Marguet C, Fischer GB, Mocelin HT. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *J Pediatr (Rio J).* May-Jun 8 2011;87(3):187-198.
26. Sly PD, Soto-Quiros ME, Landau LI, Hudson I, Newton-John H. Factors predisposing to abnormal pulmonary function after adenovirus type 7 pneumonia. *Arch Dis Child.* Oct 1984;59(10):935-939.
27. Kim CK, Kim SW, Kim JS, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest.* Oct 2001;120(4):1101-1106.

28. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med*. Dec 1993;14(4):611-622.
29. Garg K, Lynch DA, Newell JD, King TE, Jr. Proliferative and constrictive bronchiolitis: classification and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol*. Apr 1994;162(4):803-808.
30. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. Nov 2009;44(11):1065-1069.
31. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. Jun 2002;33(6):466-474.
32. Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*. Jan 1998;28(1):23-29.
33. Santos RVd, Rosário NA, Ried CA. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2004;30:20-25.
34. Lynch DA, Brasch RC, Hardy KA, Webb WR. Pediatric pulmonary disease: assessment with high-resolution ultrafast CT. *Radiology*. Jul 1990;176(1):243-248.
35. Yalcin E, Dogru D, Haliloglu M, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration*. Jul-Aug 2003;70(4):371-375.

36. Mattiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol*. Jul-Aug 2010;36(4):453-459.
37. Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para Teste de Função Pulmonar. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal de Pneumologia*. 2002;28:1-221.
38. Moran TJ, Hellstrom HR. Bronchiolitis obliterans: an experimental study of the pathogenesis and the use of cortisone in modification of the lesions. *AMA Arch Pathol*. Dec 1958;66(6):691-707.
39. Dorinsky PM, Davis WB, Lucas JG, Weiland JE, Gadek JE. Adult bronchiolitis. Evaluation by bronchoalveolar lavage and response to prednisone therapy. *Chest*. Jul 1985;88(1):58-63.
40. Kindt GC, Weiland JE, Davis WB, Gadek JE, Dorinsky PM. Bronchiolitis in adults. A reversible cause of airway obstruction associated with airway neutrophils and neutrophil products. *Am Rev Respir Dis*. Aug 1989;140(2):483-492.
41. Murtagh P, Giubergia V, Viale D, Bauer G, Pena HG. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmonol*. May 2009;44(5):450-456.
42. Berton D, Neder JA. Teste Cardiopulmonar de Exercício. In: Silva, L.C.C. (Org.) *Pneumologia Principios e Prática*. Porto Alegre 2012.
43. Palange P, Forte S, Onorati P, Manfredi F, Serra P, Carlone S. Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *J Appl Physiol*. May 2000;88(5):1715-1720.



44. Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir.* May-Jun 1982;18(3):419-425.
45. Zapletal A, Samanek M. [Flow resistance of airways and pulmonary flow resistance in children and juveniles. Normal values and their significance for the evaluation of airway obstruction]. *Cesk Pediatr.* Sep 1977;32(9):513-522.
46. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* Jun 1999;32(6):719-727.
47. ATS/ACCP. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* January 15, 2003 2003;167(2):211-277.
48. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* Jun 1999;32(6):703-717.

# ***Exercise capacity in adolescent and adult patients with post infectious bronchiolitis obliterans***

LUIZ FELIPE FROHLICH, PT, MSc <sup>1</sup> (felipe17.nh@gmail.com); PAULO JC VIEIRA, PT, MSc <sup>2,3,5</sup> (pjcv28@yahoo.com.br); PAULO JZ TEIXEIRA, MD, ScD <sup>4</sup> (paulozt@gmail.com); FERNANDO ABREU SILVA, MD, ScD <sup>1</sup> (fasilva@hcpa.ufrgs.br); JORGE P. RIBEIRO, MD, ScD <sup>2,3,5</sup> (*in memorian*); DANILO C BERTON, MD, ScD <sup>1,6</sup> (dcberton@gmail.com)

(1) Postgraduate Studies Program in Pulmonology and (2) Cardiology, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul ; (3) Exercise Pathophysiology Research Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil; (4) Federal University of Health Sciences of Porto Alegre; (5) Cardiology and (6) Respiratory Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil

**Institution where work was performed:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brazil

**Key words:** Bronchiolitis, Exercise Test, Respiratory Function Tests

**Presented at:** European Respiratory Society annual meeting, Poster discussion, September, 2012

**Financial support/Funding/Sponsors/Competing interests:** Incentive Fund of Research of HCPA (FIPE)

**Running Head:** Exercise capacity in bronchiolitis obliterans

**Corresponding author:** Danilo C Berton, MD, PhD  
Respiratory Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)  
Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS)  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Room 2250– Postal Code: 90035-003,  
Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil  
Tel.: +55 51 33598241 Email: [dcberton@gmail.com](mailto:dcberton@gmail.com)

## ABSTRACT

**Background:** Post-infectious bronchiolitis obliterans (PBO) is a chronic lung disease characterized by the persistence of continuous obstructive respiratory symptoms following an acute and severe respiratory infection in children under three years-old. The purpose of the present study was to investigate if adolescents and adults with diagnosis of PBO have reduced aerobic capacity and identify mechanisms of exercise limitation.

**Methods:** A convenience sample of 16 patients (10 to 23 yrs) that have consulted with established diagnosis of PBO in a tertiary care clinic were studied. Ten healthy matched subjects were selected from the community to serve as controls. They performed resting lung function tests, cycle incremental cardiopulmonary exercise tests and exercise bronchial provocation challenge.

**Results:** Peak aerobic capacity (peak  $\dot{V}O_2$ ) was significantly lower in patients compared to controls ( $87 \pm 22$  vs  $110 \pm 21\%$  pred;  $p=0.01$ ). Peak  $\dot{V}O_2$  was significantly correlated with age, body mass index, lung diffusing capacity ( $D_LCO$ ), rest inspiratory capacity(IC)/total lung capacity (TLC) and residual volume (RV)/TLC. Although  $FEV_1$  was not correlated with peak  $\dot{V}O_2$ , it was moderately correlated with  $D_LCO$  ( $r= 0.59$ ,  $p= 0.03$ ), and strongly with IC/TLC ( $r= 0.90$ ,  $p= 0.00$ ) and RV/TLC ( $r= -0.89$ ,  $p= 0.00$ ).

**Conclusions:** Adolescent and adult patients with PBO had reduced peak  $\dot{V}O_2$  compared to healthy controls. Peak  $\dot{V}O_2$  was directly correlated with age,  $D_LCO$  and parameters of rest hyperinflation and air trapping. The greater the air flow limitation

(lower FEV<sub>1</sub>) greater were lung diffusion disturbance, hyperinflation and air trapping.

## **INTRODUCTION**

Post-infectious bronchiolitis obliterans (PBO) is an uncommon form of chronic lung disease characterized by the persistence of continuous obstructive respiratory symptoms following an acute and severe respiratory infection (mainly viral) in children under three years of life.<sup>1</sup>

Functionally, children with this condition show moderate-to-severe and fixed bronchial obstruction, decreased pulmonary distensibility, increased airway resistance<sup>2,3</sup> and lung volumes<sup>4,5,6</sup> with small response to bronchodilators<sup>3</sup>, compatible with its histopathologic features of bronchiolar constrictive pattern, variable degrees of inflammation and airway obliteration.<sup>7</sup> However, repercussion of these alterations in exercise capacity has been poorly studied, with just one previous study<sup>8</sup> demonstrating that only half of patients had reduced peak oxygen consumption without exploring mechanistic limiting factors. Additionally, bronchial hyperresponsiveness investigation in these patients with compromised airways is scarce and performed only with pharmacologic methods (methacholine and adenosine 5-monophosphate challenges).<sup>9</sup> Finally, all works in this field mainly evaluated children or adolescent patients and disease follow-up in older subjects is lacking.

We believe that a great proportion of patients have ventilatory constraints imposing exercise limitation. Others could have improved or stabilized their respiratory function and present normal exercise capacity. Therefore, the main

objective of the present study was to evaluate with maximal incremental cardiopulmonary exercise tests older adolescents and adults with previous diagnosis of PBO and identify the mechanisms of exercise limitation. Exercise induced bronchoconstriction and comparisons between current and previous resting lung function tests were also investigated.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Subjects**

The oldest patients that keep consulting regularly with PBO diagnosis in a tertiary care ambulatory specialized center were recruited to the study. They constitute a convenience sample of sixteen patients (10 to 23 yrs old) (Figure 1). The staff has extensive clinical experience in diagnosing and managing pediatric patients with PBO, having done so for more than 10 years.<sup>10,11</sup> The criteria used in conjunction to establish the diagnosis of PBO was: 1) History of an acute and severe respiratory infection in previously healthy children during their first three years of life; 2) Evidence of persistent and irreversible airway obstruction after the acute event identified by lung function tests; 3) Thoracic imaging findings of obstructive lung disease such as hyperinflation, atelectasis, airway wall thickening and mosaic pattern; 5) Exclusion of other chronic lung diseases that progress with permanent respiratory symptoms.<sup>12</sup> None had been smokers and there were no co-morbid conditions limiting exercise. Ten matching healthy subjects were selected from the community to serve as controls. The protocol was approved by our institution research ethics committee and informed consent was obtained from all subjects.

## **Study design**

The study has a cross-sectional design with retrospective retrieval of the available spirometric data from 4-6 years ago. After an initial screening visit with clinical evaluation, subjects were invited to perform two additional study visits. During the first visit they performed resting lung function measurements and in the second exercise testing evaluation.

## **Procedures and Measurements**

### *Resting lung function testing*

Spirometry were performed using a calibrated pneumotachograph (Eric Jaeger®, GmbH, Würzburg, Germany) before and 20 min after inhalation of salbutamol 400 µg via metered-dose inhaler.<sup>13</sup> Short-acting and long-acting  $\beta_2$  agonists were withheld for, respectively, 8 h and 24 h prior to the tests, although inhaled corticosteroids were maintained if prescribed. Whole body plethysmography and carbon monoxide lung diffusion capacity (DLCO) were performed using automated testing equipment (Eric Jaeger®, GmbH, Würzburg, Germany) according to recommended standards.<sup>14,15</sup> Results were expressed as absolute values and percent of predicted (%pred) values.<sup>16,17</sup>

### *Exercise testing*

The exercise tests were performed on an electrically braked cycle ergometer (ER-900®, Ergoline, Jaeger, Würzburg, Germany). Standard measurements of oxygen consumption ( $\dot{V}O_2$ ), carbon dioxide production ( $\dot{V}CO_2$ ), heart rate (HR), minute-ventilation ( $\dot{V}E$ ), respiratory frequency ( $f$ ) and tidal volume (VT) were

collected breathe-by-breathe using a cardiopulmonary exercise testing system (Oxycon delta®, Jaeger, Würzburg, Germany). The test protocol consisted of a steady state resting period of 2 minutes, a subsequent 2 minutes warming up by unloaded pedaling, followed by an incremental exercise phase of 10-20W each minute according clinical judgment until a symptom-limited maximal exercise capacity; pedaling frequencies were maintained at approximately 60 revolutions per minute. Subjects rated shortness of breath and leg effort each 2 min using the 10-point Borg scale.<sup>18</sup> Arterial oxyhemoglobin saturation (SpO<sub>2</sub>) was measured by pulse oximetry (Takaoka Oxicap, São Paulo, Brazil). Maximum voluntary ventilation (MVV) was estimated as 37.5 x forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>).<sup>19</sup> Breathing reserve was calculated as one minus the ratio between peak  $\dot{V}_E$  over the last 20 seconds of the incremental exercise test and the estimated MVV. Values above 30% were considered indicative of ventilatory limitation to exercise.<sup>20</sup> Peak aerobic capacity was analyzed as absolute and %pred values.<sup>21,22</sup>

For exercise bronchial provocation challenge, spirometric evaluations were performed before and after exercise testing completion performed under ambient indoor conditions every 5 min for 20 min. The subjects completed at least three acceptable maximal forced expiratory maneuvers before exercise; for the post exercise measurements, at least two maneuvers were obtained at each time point. Exercise induced bronchoconstriction (EIB) were considered positive if FEV<sub>1</sub> decline > 10% of baseline (preexercise-lowest value postexercise/preexercise) at any point after exercise.<sup>23</sup>

## Statistical analysis

Data are expressed as the mean  $\pm$  SD unless specified otherwise. Differences between patients and control subjects were tested by using Student t test for independent samples or Mann-Whitney U Test. A paired t test or Wilcoxon signed rank test were used to test differences before and after exercise within-group, as appropriate. Parametric or non parametric tests were applied according normality assumption was obtained or not, respectively. Spearman's correlation analysis was used when required. In all cases, the level of significance was set a priori at  $p \leq 0.05$ . Statistical analyses were analyzed using a statistical software package (SPSS for Windows, version 18.0; SPSS; Chicago, IL).

## RESULTS

Characteristics of the study population are shown in table 1. Sex, age, weight, height and body mass index (BMI) were balanced across study groups. As expected, patients had worse resting lung function, presenting with moderate-to-severe air flow obstruction and air trapping.  $D_LCO$  was considered mildly reduced to normal. Peak exercise capacity was significantly lower in patients (peak  $\dot{V}O_2$ :  $87 \pm 22$  vs  $110 \pm 21\%$  pred;  $p=0.01$ ) with a greater proportion of patients presenting reduced aerobic capacity [peak  $\dot{V}O_2 < 84\%$  pred:  $7/16(44\%)$  vs  $1/10(10\%)$ ;  $p= 0.09$ ]. The unique healthy control with reduced aerobic capacity presented peak  $\dot{V}O_2$  of 74% predicted, (considered a mild reduction, probably representative of healthy subjects and therefore maintained in the study). No significant difference of peak  $\dot{V}O_2$  expressed



as percent of predicted were found using different reference equations.<sup>24,25</sup> Thereafter, Brazilian standard was used to predict peak  $\dot{V}O_2$  in all further analysis.<sup>24</sup>

Additionally, patients compared to controls presented at peak exercise capacity significantly lower levels of minute-ventilation ( $58.9 \pm 19.9$  vs  $85.3 \pm 31.7$  L/min;  $p=0.03$ ), heart rate ( $82 \pm 8$  vs  $92 \pm 4\%$  pred;  $p<0.01$ ), absolute values and change from rest of  $SpO_2$  ( $90 \pm 9$  vs  $97 \pm 2\%$ , and  $-7 \pm 9$  vs  $-1 \pm 2\%$ , respectively; both  $p=0.02$ ) whereas greater figures of  $\dot{V}E/MVV$  ratio ( $91 \pm 31$  vs  $57 \pm 10$ ;  $p<0.01$ ) (Table 2). Eleven patients (69%) were considered as having ventilatory limitation to exercise, while none among controls ( $p<0.01$ ).

In correlations analyses, peak aerobic capacity (expressed both as absolute values and %pred) was significantly correlated with age in patients (Figure 2, Panel A). Significant association was also found between peak  $\dot{V}O_2$ % pred with BMI,  $D_LCO$ % pred, rest inspiratory capacity(IC)/total lung capacity(TLC) (Figure 2, Panels B, C and D) and residual volume (RV)/TLC ( $r= -0.56$ ,  $p= 0.03$ ). Correlation analysis of main variables associated with peak  $\dot{V}O_2$  are presented in Figure 3. The significant relationship between  $D_LCO$  with peak  $\dot{V}O_2$ , IC/TLC and RV/TLC disappeared when  $D_LCO$  was adjusted for alveolar volume measured from the single-breath technique ( $D_LCO /VA_{SB}$ ).<sup>15</sup>

No association was found between peak  $\dot{V}O_2$  and final exercise values and change from rest of  $SpO_2$  ( $p=0.79$  and  $0.76$ , respectively) peak  $\dot{V}E/MVV$  ratio ( $p=0.82$ ) and others resting lung function values ( $FEV_1$ , FVC,  $FEV_1/FVC$ , IC, TLC and RV) when expressed as %pred. On the other hand,  $FEV_1$  were moderately correlated with

D<sub>L</sub>CO (r= 0.59, p= 0.03), and strongly with IC/TLC (r= 0.90, p= 0.00) and RV/TLC (r= -0.89, p= 0.00). IC/TLC was strongly associated with RV/TLC (r= -0.96; p<0.01).

No difference was found between patients with and without reduced aerobic capacity in relation to ventilatory reserve at peak exercise while resting lung function tended to be lower in the former group (Table 3). In those with reduced exercise capacity peak  $\dot{V}O_2\%$  pred had strong correlation with  $\dot{V}E/MVV$  (r=-0.86; p=0.01).

Current spirometric values were not different from those of 4-6 years ago when expressed as % of pred (FEV<sub>1</sub>: 60±30 vs 60±22; FVC: 73±22 vs 69±14) although when expressed in liters current values are greater (FEV<sub>1</sub>: 1.94±0.93 vs 1.14±0.50; FVC: 2.79±0.89 vs 1.52±0.45; p<0.01 for both comparisons).

A quarter of patients presented EIB, 3 of them (75%) had reduced exercise capacity. Nevertheless, post-exercise FEV<sub>1</sub> alteration was not significantly different from those with preserved exercise capacity (-17.0±20.3 vs -5.7±6.7%, p=0.20).

## DISCUSSION

This study shows that patients with POB when reach adolescence and adulthood, despite presenting significant resting airflow obstruction and air trapping (Table 1), have relatively preserved aerobic capacity (87 ± 22% predicted). However, almost half of these patients had reduced predicted reference values (<84% of predicted) and when compared to healthy controls presented a significantly reduced exercise capacity (Table 2). Additionally, peak aerobic capacity was associated with age, nutritional status evaluated by BMI, resting hyperinflation (IC/TLC), and D<sub>L</sub>CO. Surprisingly, no association was found with parameters of resting airflow

obstruction ( $FEV_1$  and  $FEV_1/FVC$ ) and/or parameters of ventilatory ( $\dot{V}_E/MVV$ ) or gas exchange ( $SpO_2$ ) exercise limitation.

Our data is in accordance with the unique previous study found in literature reporting maximal exercise capacity in these patients,<sup>8</sup> which found that 52% of patients aged 8-16 years-old had reduced aerobic capacity (mean $\pm$ SD= 77 $\pm$ 37% pred; using a different reference equation).<sup>26</sup> Interestingly, this study did not report correlation of peak  $\dot{V}O_2$  with age but found association only with absolute values of  $FEV_1$  and FVC maybe reflecting the better aerobic capacity found in older patients. In harmony with our data, the ratio RV/TLC, and index of resting air trapping, was inversely related to aerobic capacity. Unfortunately,  $D_LCO$  measurements were not performed in that study and have never been previously described in this group of patients.

PBO is characterized histologically mainly as a constrictive-type bronchiolitis obliterans, with variable degrees of inflammation, leading to airway obliteration.<sup>7,27</sup> As corollary, functional evaluation demonstrating air flow obstruction, hyperinflation and air trapping is an obvious consequence. Accordingly, chest tomographic studies predominantly show hyperinflation, areas of air trapping and bronchial wall thickening.<sup>12</sup> Airflow obstruction use to cause low  $VA_{SB}$  by incomplete mixing between the gas mixture and the residual volume in the lungs within the breath-hold time of the test. The  $VA_{SB}$  is the actual membrane-capillary volume "seen" by carbon monoxide during the breath hold. Thus, the derivation of  $D_LCO$  using  $VA_{SB}$  excludes the poorly ventilated units (equivalent to TLC

determined by whole body plethysmography minus VA,SB) resulting in lower values.<sup>28</sup> The fact that our patients had VA,SB/TLC of  $67 \pm 14$  (Table 1) (without airflow obstruction, the VA,SB at full inflation should be  $\sim 91 \pm 8\%$  of TLC) is suggestive that airflow obstruction could contribute to lower DLCO values. Therefore the relation of peak  $\dot{V}O_2$  and DLCO (and the absence of this relation with DLCO/VA,SB) was probably secondary to airflow obstruction rather than an real impairment in lung diffusion capacity.

Airway hyperresponsiveness is characterized by an exaggerated bronchoconstrictor response to provoking stimuli and is frequently demonstrated by children and adults with chronic obstructive lung diseases. Exercise is considered an indirect stimulus to bronchoconstriction and was demonstrated in 25% of our patients in agreement with a previous study showing 21% of PBO patients hyperreactive to an another bronchoconstrictor indirect stimulus (adenosine 5'-monophosphate).<sup>8</sup>

Ventilatory constrain should be expected to limit exercise in these patients. Indexes of resting hyperinflation (IC/TLC) and air trapping (RV/TLC) were associated with aerobic capacity and these parameters were strongly related with traditional index of airflow limitation (FEV<sub>1</sub>). The lower FEV<sub>1</sub>, lower and higher values of IC/TLC and RV/TLC, respectively, were found. Previous study<sup>8</sup> found similar association with RV/TLC and these findings are in accordance with other models of chronic airflow limitation diseases like chronic obstructive pulmonary disease (COPD)<sup>30</sup> and cystic fibrosis,<sup>31</sup> where hyperinflation has been considered a

better predictor of exercise limitation than airflow limitation. Furthermore, patients demonstrated increased ventilatory constraint ( $\dot{V}_E/MVV$ ), reduced SpO<sub>2</sub> and increased chronotropic reserve at peak exercise compared to controls (Table 2), although these parameters did not significantly correlate with aerobic capacity.

Skeletal muscle dysfunction has been considered to influence exercise tolerance in several ways in COPD. Peripheral muscle dysfunction may be attributable to inactivity-induced deconditioning, systemic inflammation, oxidative stress, blood gas disturbances and reduction in muscle mass.<sup>32</sup> PBO has a different pathogenesis than COPD but may have some of the above mentioned aspects in common, raising concerns that skeletal muscle function should be considered to explain exercise limitation in PBO patients. In the present study we did not perform deeper investigations of skeletal muscle function and mass but evaluated nutritional status by BMI. BMI encompasses two compartments, one called fat mass and the other fat free mass, with the latter containing the main metabolically active organs particularly skeletal muscle mass.<sup>33</sup> This index was directly related to aerobic capacity (Figure 2, Panel B) probably reflecting muscle mass content contributing to greater aerobic capacity. In fact, BMI was previously reported as able to detect a high percentage of malnutrition (25%) and related with submaximal exercise capacity in PBO patients.<sup>34</sup>

In the present study, age was correlated with peak aerobic capacity in patients with PBO (Figure 2, Panel A). After this finding, therefore, we performed correlation analyses just with variables expressed as percent of predicted or presented in relation

to other variable (e.g. IC/TLC, RV/TLC). There are two possibilities to this find: functional impact of disease improves with age or our older patients have better aerobic fitness. Actually, previous study in the first childhood (>7 yrs) showed severe airflow obstruction (mean FEV<sub>1</sub> of 31-35% of predicted)<sup>5</sup> in these patients, while others evaluating older patients (8-18 yrs) demonstrated moderate impairment (mean FEV<sub>1</sub> 46-58% of predicted).<sup>4,8</sup> Contrariwise to this hypothesis, Cazzato *et al*<sup>6</sup> found a FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio of 62% and 74% of predicted at 10 yrs of age, respectively, witch felt at a rate around 1% per year (median follow-up of 10 yrs). Our data demonstrated that current FEV<sub>1</sub> and FVC had greater absolute values and no significant difference when expressed as % of predicted compared to measures of 4-6 yrs ago. We consider, therefore, that lung damage secondary to PBO occurred during infancy and tended to remain stable thereafter. Greater aerobic capacity observed in older patients could be result of great aerobic fitness, however we did not evaluate physical activity levels and it represents a limitation of the present study.

Other important limitation is the small sample size that turned impossible multiple regression analysis to identify relevant independent variables adjusted to each other to predict aerobic capacity. But as showed in Figure 1 our patients represent a convenience sample that included all available subjects with the diagnosis of interest that have consulted in our tertiary care center and are older than 10 years of age. The difficult in study PBO patients could be demonstrated by the usual small sample size of a great proportion of previous published studies (samples

varying from 10-31).<sup>2,5,6,8,11,35</sup> On the other hand, a strength of the present study is the comparison with a healthy control group not used in any of previous reports.

Serial measurements of IC during exercise were not available and would be useful to track operational lung volumes and investigate its effect on exercise tolerance. Finally, repercussion of the altered functional status on health status was not evaluated.

In summary, we have shown in a sample of adolescent and adult patients with PBO that peak aerobic capacity was reduced compared to healthy controls and almost half of patients had reduced aerobic capacity when expressed as percent of predicted. Peak aerobic capacity was directly correlated with age, lung diffusion capacity and parameters of rest hyperinflation and air trapping. The greater the air flow limitation (lower FEV<sub>1</sub>) the greater were hyperinflation, air trapping and lung diffusion impairment.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

### **Author contributions:**

The authors would like to thank Dr Jorge Pinto Ribeiro for his invaluable contribution to the conception and design of the present study.

## REFERENCES

<sup>1</sup> Penn CC, Liu C. Bronchiolitis following infection in adults and children. *Clin Chest Med.* 1993;14(4):645-54.

<sup>2</sup> Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr.* 1999;134(6):730-733.

<sup>3</sup> Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax.* 2006; 61(6): 503-506.

<sup>4</sup> Matiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol.* 2010;36(4):453-459

<sup>5</sup> Kim CK, Kim SW, Kim JS, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest.* 2001; 120(4):1101-6.

<sup>6</sup> Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, et al. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43(4):381-90.

<sup>7</sup> Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(11): 1277-92.

<sup>8</sup> Mattiello R, Sarria EE, Stein R, et al. Functional capacity assessment during exercise in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4):337-343.



<sup>9</sup> Yoo Y, Yu J, Kim DK, Choi SH, Kim CK, Koh YY. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J.* 2006;27(1):36–41

<sup>10</sup> Zhang L, Silva FA. Bronquiolite obliterante em crianças. *J Pediatr (Rio J).* 2000; 76(3): 185-192.

<sup>11</sup> Zhang L, Irion K, Kozakewich H, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Ped Pulmonol.* 2000;29(5):341–50.

<sup>12</sup> Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev.* 2010; 11(4): 233-9.

<sup>13</sup> Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-338.

<sup>14</sup> Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005; 26(3): 511-22.

<sup>15</sup> Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005; 26(4): 720-35.

<sup>16</sup> Zapletal A, Motoyama EK, Van De Woestijne KP, Hunt VR, Bouhuys A. Maximum expiratory flow-volume curves and airway conductance in children and adolescents. *J Appl Physiol.* 1969;26(3):308-16.

<sup>17</sup> Polgar G, Promadhat V. Standard values. In: *Pulmonary function testing in children: techniques and standards.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1971. p. 87–212.

<sup>18</sup> Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982; 14(5): 377-81.

<sup>19</sup> Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129(2 Pt 2):S49–55.

<sup>20</sup> Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest.* 1999; 116(2):488-503.

<sup>21</sup> Cooper DM, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Growth-related changes in oxygen uptake and heart rate during progressive exercise in children. *Pediatr Res.* 1984;18(9):845-851.

<sup>22</sup> Neder JA, Nery LE, Castelo A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J.* 1999; 14(6):1304-1313.

<sup>23</sup> De Fuccio MB, Nery LE, Malaguti C, Taguchi S, Dal Corso S, Neder JA. Clinical role of rapid-incremental tests in the evaluation of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest.* 2005; 128(4):2435-2442.

<sup>24</sup> Cooper DM, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Growth-related changes in oxygen uptake and heart rate during progressive exercise in children. *Pediatr Res.* 1984;18(9):845-851.

<sup>25</sup> Neder JA, Nery LE, Castelo A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J.* 1999; 14(6):1304-1313.

<sup>26</sup> Armstrong N, Welsman JR. Assessment and interpretation of aerobic fitness in children and adolescents. *Exerc Sport Sci Rev.* 1994;22:435-476.

<sup>27</sup> Mauad T, Dolhnikoff M; São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33(6):466-474.

<sup>28</sup> Hughes JMB, Pride NB. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TL/VA). *Eur Respir J* 2001; 17: 168–174.

<sup>29</sup> Roberts CM, MacRae KD, Seed WA. Multi-breath and single breath helium dilution lung volumes as a test of airway obstruction. *Eur Respir J* 1990; 3: 515–520

<sup>30</sup> Albuquerque ALP, Nery LE, Villaca DS, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II–III. *Eur Respir J.* 2006; 28(5): 939–944.

<sup>31</sup> Sovtic AD, Minic PB, Kosutic JL, Markovic-Sovtic GP, Milan GB. Static Hyperinflation is associated with decreased peak exercise performance in children with cystic fibrosis. *Respir Care.* 2012 Jul 10. [Epub ahead of print]

<sup>32</sup> American Thoracic Society/European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 2):S1–S40.

<sup>33</sup> Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. *Chest.* 2007; 132(1):164-169.

<sup>34</sup> Bosa VL, Mello ED, Mocelin HT, Benedetti FJ, Fischer GB. Assessment of nutritional status in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):323-330.

<sup>35</sup> Chiu CY, Wong KS,1 Huang YC, Lin TY. Bronchiolitis obliterans in children: Clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2008; 44(3):129–133

Table 1. Baseline characteristics of subjects.

<b>Variables</b>	<b>Patients (n=16)</b>	<b>Controls (n=10)</b>
<b>Demographics/Anthropometrics</b>		
Male sex, n° (%)	12 (75%)	6 (60%)
Age, yrs	15.3 ± 3.9	17.3 ± 3.6
Weight, Kg	56.7 ± 13.8	61.8 ± 15.3
Height, cm	158.7 ± 9.9	167.5 ± 12.4
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	22.2 ± 3.7	21.7 ± 3.2
<b>Resting Lung Function</b>		
FEV <sub>1</sub> , L (%pred)	1.95 ± 0.93 (60 ± 30)	4.01 ± 1.31*(115 ± 15*)
FEV <sub>1</sub> post BD, L (%pred)	2.09 ± 0.95 (63 ± 27)	-
FVC, L (%pred)	2.79 ± 0.89 (74 ± 22)	4.77 ± 1.63* (115 ± 17*)
FVC post BD, L (% pred)	2.96 ± 0.81 (77 ± 15)	-
FEV <sub>1</sub> / FVC, %	68 ± 18	84 ± 3*
FEV <sub>1</sub> / FVC post BD, % pred	78 ± 21	100 ± 4*
IC, L (%pred)	1.97 ± 0.81 (78 ± 30)	-
TLC, L (%pred)	5.46 ± 1.33 (113 ± 14)	-
IC/TLC, %	36 ± 14	-
RV, L (% pred)	2.62 ± 0.93 (252 ± 89)	-
D <sub>L</sub> CO SB, mL/min/mmHg (% pred)	19.45 ± 5.88 (75 ± 13)	-
VA SB, L	3.66 ± 0.99	-
D <sub>L</sub> CO/VA SB, mL/min/mmHg/L	5.29 ± 0.60	-
VA SB/TLC, %	67 ± 14	-

Values are means ± standard deviation, unless otherwise stated.

Definition of abbreviations: BMI=body mass index; FEV<sub>1</sub>= forced expiratory volume in one second; BD= bronchodilator; FVC= forced vital capacity; IC=inspiratory capacity; TLC= total lung capacity; RV= residual volume; IC= inspiratory capacity; D<sub>L</sub>CO=lung diffusing capacity for carbon monoxide; SB= single-breathe; VA=alveolar volume.

\*p<0,05

Table 2. Peak measurements during symptom-limited incremental cardiopulmonary exercise test.

<b>Variables</b>	<b>Patients (n=16)</b>	<b>Controls (n=10)</b>
$\dot{V}O_2$ , mL/min	2099.6 ± 766.9	2649.6±948.5
$\dot{V}O_2$ , % pred	87 ± 22	110 ± 21*
$\dot{V}O_2$ mL/Kg/min	36.9 ± 8.3	42.7 ± 10.3
$f$ , breaths/min	48 ± 7	43 ± 7
HR, beats/min	169 ± 15	187 ± 7*
HR, % pred	83 ± 8	92 ± 4*
$\dot{V}E$ , L/min	59 ± 20	85 ± 32*
$\dot{V}E/MVVe$ , %	91 ± 31	57 ± 10*
O <sub>2</sub> Pulse, mL/beat	12.43 ± 4.32	14.25 ± 5.32
End SpO <sub>2</sub> , %	90.6 ± 9.5	97.0 ± 1.6*
$\Delta$ SpO <sub>2</sub> , %	-6.8 ± 9.3	-1.1 ± 1.7*
Borg dyspnea score	9 (4 - 10)	7 (3 - 10)
Borg leg effort score	9 (5 - 10)	9 (7 - 10)

Values are means ± standard deviation.

Definition of abbreviations:  $\dot{V}O_2$ =oxygen consumption;  $f$ =breathing frequency; HR=heart rate;;  $\dot{V}E$ : minute-ventilation; MVVe= estimated maximum voluntary ventilation (forced expiratory volume in 1 second x 37.5); SpO<sub>2</sub>= oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry.

\*p<0,05

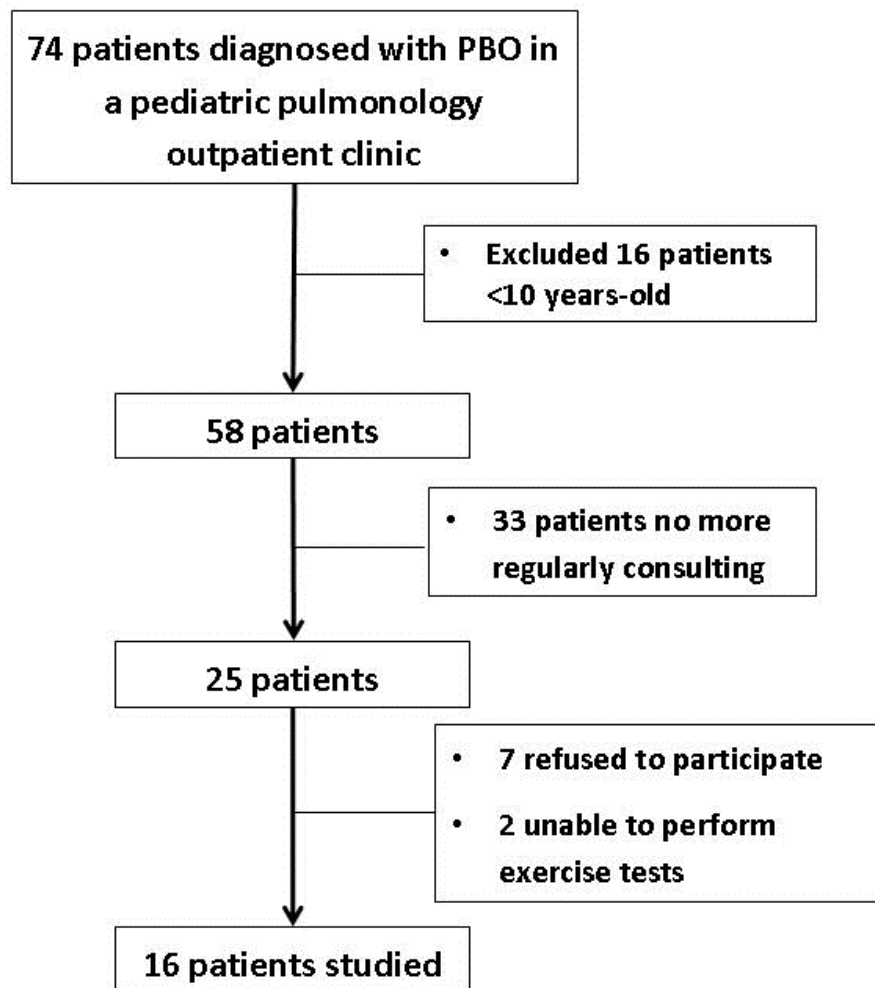
Table 3. Characteristics of patients with and without reduced aerobic capacity.

Variables	Reduced aerobic capacity (peakVO <sub>2</sub> <84% predicted)	
	Yes (n=7)	No (n=9)
<b>Demographics/Anthropometrics</b>		
Age, years	13.4 ± 3.4	16.8 ± 3.9
Weight, Kg	47.5 ± 10.8	63.8 ± 11.7*
Height, cm	153.7 ± 10.2	162.5 ± 8.2
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	20.0 ± 3.2	23.9 ± 3.2*
<b>Resting Lung Function</b>		
FEV <sub>1</sub> , L (%pred)	1.42 ± 0.78 (49 ± 28)	2.24 ± 0.84* (62 ± 25)
FEV <sub>1</sub> post BD, L (%pred)	1.50 ± 0.76 (52 ± 27)	2.61 ± 0.81* (72 ± 26)
FVC, L (%pred)	2.16 ± 0.77 (65 ± 21)	3.20 ± 0.62* (76 ± 13)
FVC post BD, L (%pred)	2.35 ± 0.62 (71 ± 17)	3.49 ± 0.55* (82 ± 12)
FEV <sub>1</sub> /FVC, % previsto	74 ± 22	82 ± 20
IC, L (% pred)	1.3 ± 0.7 (63 ± 34)	2.5 ± 0.4 *(91 ± 18)
IC/TLC, %	56 ± 33	80 ± 18
D <sub>L</sub> CO SB, mL/min/mmHg (%pred)	15.24 ± 3.18 (68 ± 13)	23.06 ± 5.26* (81 ± 9)
<b>Cardiopulmonary Exercise Test</b>		
ṠO <sub>2</sub> , mL/min	1469.7 ± 177.7	2589.6 ± 679.6*
ṠO <sub>2</sub> , % pred	66 ± 9	103 ± 15*
ṠO <sub>2</sub> mL/Kg/min	32.1 ± 7.2	40.6 ± 7.4*
<i>f</i> , breaths/min	46 ± 6	49 ± 7
HR, beats/min	167 ± 14	170 ± 17
HR, % pred	81 ± 7	84 ± 8
ṠE, L/min	41 ± 8	72 ± 15*
ṠE/MVV, %	90 ± 31	91 ± 33
O <sub>2</sub> Pulse, mL/beat	8.82 ± 1.29	15.24 ± 3.67*
End SpO <sub>2</sub> , %	90.8 ± 8.1	90.4 ± 10.9
Δ SpO <sub>2</sub> , %	-6.6 ± 7.3	-7.0 ± 11.0

Values are means ± standard deviation.

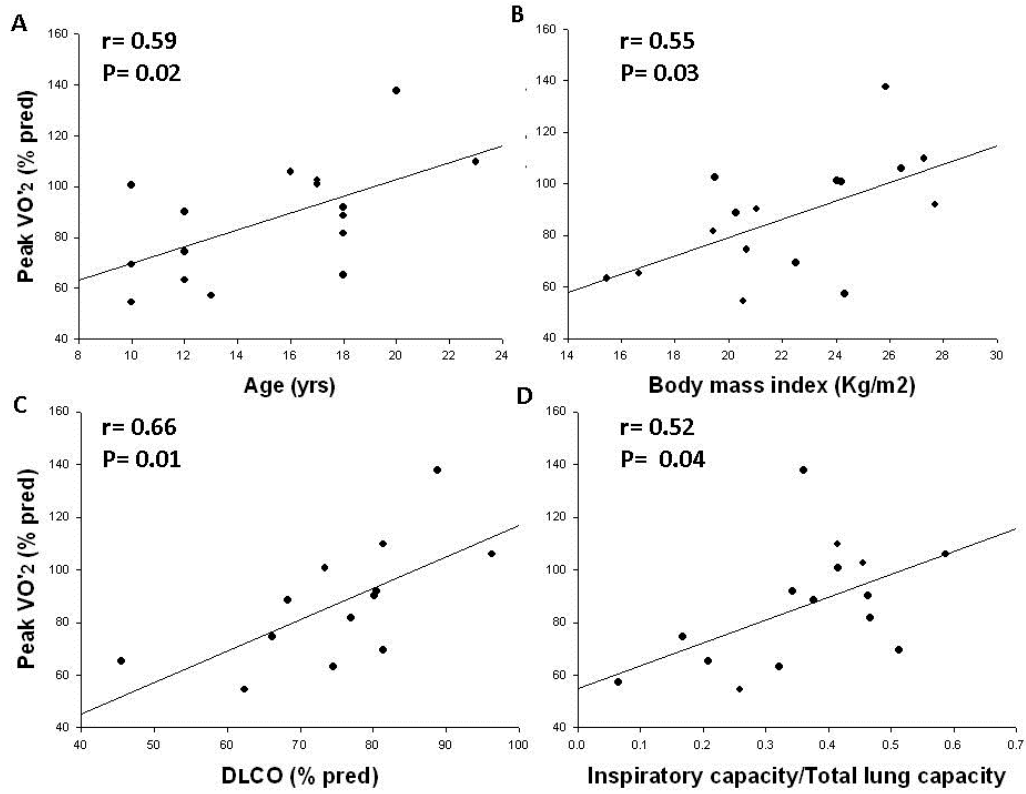
Definition of abbreviations: BMI=body mass index; FEV<sub>1</sub>= forced expiratory volume in one second; BD=bronchodilator; FVC= forced vital capacity; IC=inspiratory capacity; TLC= total lung capacity; IC= inspiratory capacity; D<sub>L</sub>CO= lung diffusing capacity for carbon monoxide; ṠO<sub>2</sub>=oxygen consumption; *f*=breathing frequency; HR=heart rate; ṠE: minute-ventilation; MVV= maximum voluntary ventilation (forced expiratory volume in 1 second x 37.5); SpO<sub>2</sub>=oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry.

\*p<0,05

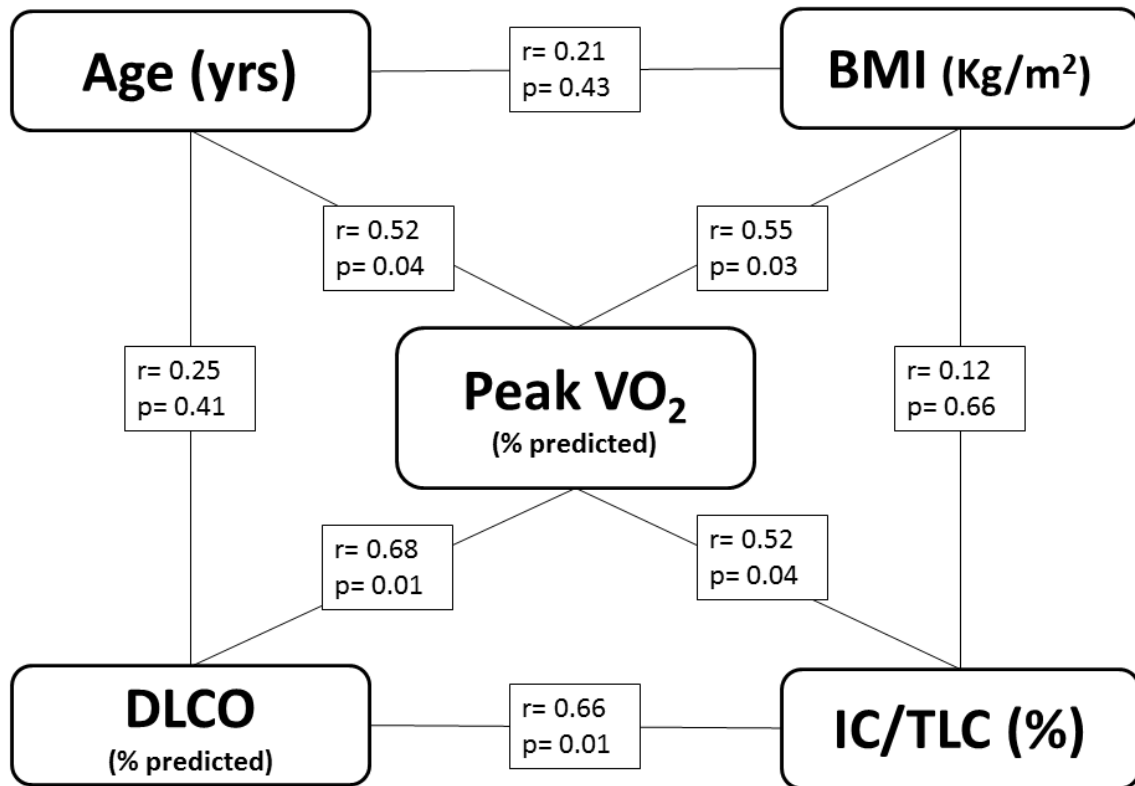


**Figure 1.** Flow chart of patients' inclusion.





**Figure 2.** In POB the variables correlated with peak oxygen consumption (peak  $\dot{V}O_2$ ) were age, body mass index, lung diffusion capacity (D<sub>L</sub>CO), and inspiratory capacity/total lung capacity ratio.



**Figure 3.** Correlation coefficients between peak oxygen consumption (peak  $\dot{V}O_2$ ) and significantly associated variables as well these variables analyzed to each other.

## 9 Conclusões

- Os pacientes com BOPI, em geral, apresentam uma capacidade aeróbia relativamente preservada, com  $VO_2$  de pico médio em torno de 87%. Porém, quase metade apresenta valores abaixo do limite inferior da normalidade (<84% do previsto) e significativamente menores quando comparados a controles saudáveis.
- Em relação ao grupo controle, estes pacientes apresentaram pior função pulmonar em repouso.
- Os principais fatores identificados limitantes ao exercício foram a capacidade difusiva pulmonar e índices de hiperinsuflação pulmonar (CI/CPT) e aprisionamento aéreo (VR/CPT) em repouso. Por sua vez, quanto pior a limitação ao fluxo expiratório ( $VEF_1$ ) maior foi o comprometimento desses índices.
- Nosso estudo mostrou também que a idade e o IMC também foram relacionados com capacidade aeróbia máxima, sendo que os pacientes mais jovens e com o IMC menor tenderam a ter pior capacidade de exercício.

## **10 Considerações Finais**

Neste estudo pudemos observar que os pacientes com BOPI apresentam uma capacidade aeróbica de pico reduzida comparado a controles saudáveis, e os fatores que contribuíram para a limitação ao exercício foram a capacidade difusiva pulmonar e a hiperinsuflação pulmonar em repouso. Adicionalmente, quanto maior a idade e o IMC, maior foi a capacidade aeróbia.

Apesar do número pequeno de pacientes em nosso estudo, pudemos identificar variáveis significativamente relacionadas com a capacidade aeróbia máxima, que nos permitiram compreender os principais mecanismos de limitação ao exercício, bem como inferir as principais estratégias terapêuticas teoricamente possíveis de aumentar a tolerância ao exercício nesses pacientes.

Consideramos que estudos adicionais são importantes para, além de confirmar nossos achados, avaliar a hiperinsuflação dinâmica durante o exercício físico, bem como a resposta ao uso de broncodilatadores inalatórios na tolerância e dispnéia ao exercício.

## 11 Anexos

### ANEXO 1

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o participante.

(Maior de 18 anos)

Caso você queira participar da pesquisa intitulada “**Avaliação da capacidade funcional em pacientes com Bronquiolite Obliterante, bem como os fatores fisiopatológicos limitantes ao exercício.**”, deverá assinar este termo de consentimento.

Ao assinar este termo, eu \_\_\_\_\_, estou consentindo a minha participação na pesquisa, cujo responsável é o Fisioterapeuta Luiz Felipe Fröhlich, sob orientação do prof. Dr. Fernando Antônio de Abreu e Silva.

Para a realização do estudo, serão realizados nos sujeitos de pesquisa exames de rotina no ambulatório de Pneumologia Pediátrica, os quais são: espirometria, pletismografia, difusão de monóxido de carbono, pressões respiratórias máximas e teste de exercício cardiopulmonar. Também será usado na pesquisa 2 medicações (salbutamol e ipatrópio). Tais medicações já são amplamente usadas no mercado, demonstrando segurança em pacientes com problemas semelhantes. Em uma das visitas o paciente receberá um placebo, medicação inerte sem poder terapêutico. Também será realizada a coleta do lactato sanguíneo no lóbulo da orelha (neste procedimento poderá ocorrer vermelhidão, hematoma e dor local).

No teste de exercício cardiopulmonar poderá ocorrer alguns efeitos adversos como, por exemplo: dor torácica, alteração na pressão arterial, tontura, perda de coordenação. Apresentando alguns destes sintomas o teste será interrompido pelo médico responsável.

Todos os testes serão acompanhados por médico e fisioterapeuta, com material recomendado para atendimento de reanimação cardiopulmonar avançada.

O estudo iniciará após a aprovação do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Por favor, leia com atenção as informações abaixo:

1. A participação na pesquisa terá início após a explicação dos procedimentos a serem utilizados e esclarecimento de possíveis dúvidas do participante.
2. Após será assinado por este participante, este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que condiz com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, em duas vias, onde uma permanecerá com o pesquisador e a outra com o participante.
3. O participante terá esclarecimentos das dúvidas referentes aos procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa.
4. Durante a pesquisa, haverá acompanhamento da equipe médica responsável pelos testes.
5. Concordando ou recusando em participar da pesquisa, nenhum participante terá vantagem ou será prejudicado no atendimento e tratamento no serviço de saúde no qual é atendido.
6. O participante não será identificado quando da divulgação dos resultados, estes serão utilizados somente para fins científicos.
7. A pesquisa não acarretará ônus para o participante.
8. A participação na pesquisa é voluntária, podendo o participante desistir a qualquer momento sem ter de comunicar o pesquisador da sua desistência.
9. Necessitando de qualquer esclarecimento sobre a pesquisa, entrar em contato com o pesquisador Luiz Felipe Fröhlich pelo telefone (51) 84466438 e/ou Dr. Fernando Antônio de Abreu e Silva pelo telefone (51) 32274082.

Porto Alegre, \_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

---

Assinatura do Paciente

---

Assinatura do Pesquisador

## ANEXO 2

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pais ou responsável.

(Menor de 18 anos)

Autorizo formalmente à criança pela qual sou responsável em participar da pesquisa com o título “**Avaliação da capacidade funcional em pacientes com Bronquiolite Obliterante, bem como os fatores fisiopatológicos limitantes ao exercício.**”

Ao assinar este termo, eu \_\_\_\_\_, responsável do colaborador, \_\_\_\_\_, estou consentindo sua participação na pesquisa, cujo responsável é o Fisioterapeuta Luiz Felipe Fröhlich, sob orientação do prof. Dr. Fernando Antônio de Abreu e Silva.

Para a realização do estudo, serão realizados nos sujeitos de pesquisa exames de rotina no ambulatório de Pneumologia Pediátrica, os quais são: espirometria, pletismografia, difusão de monóxido de carbono, pressões respiratórias máximas e teste de exercício cardiopulmonar. Também será usado na pesquisa 2 medicações (salbutamol e ipatrópio). Tais medicações já são amplamente usadas no mercado, demonstrando segurança em pacientes com problemas iguais. Em uma das visitas o paciente receberá um placebo, medicação inerte sem poder terapêutico. Também será realizada a coleta do lactato sanguíneo no lóbulo da orelha (neste procedimento poderá ocorrer vermelhidão, hematoma e dor local).

No teste de exercício cardiopulmonar poderá ocorrer alguns efeitos adversos como, por exemplo: dor torácica, alteração na pressão arterial, tontura, perda de coordenação. Apresentando alguns destes sintomas o teste será interrompido pelo médico responsável.

Todos os testes serão acompanhados por médico e fisioterapeuta, com material recomendado para atendimento de reanimação cardiopulmonar avançada.

O estudo iniciará após a aprovação do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Por favor, leia com atenção as informações abaixo:

1. A participação na pesquisa terá início após a explicação dos procedimentos a serem utilizados e esclarecimento de possíveis dúvidas do participante.
2. Após será assinado por este participante, este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que condiz com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, em duas vias, onde uma permanecerá com o pesquisador e a outra com o participante.
3. O participante terá esclarecimentos das dúvidas referentes aos procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa.
4. Durante a pesquisa, haverá acompanhamento da equipe médica responsável pelos testes.
5. Concordando ou recusando em participar da pesquisa, nenhum participante terá vantagem ou será prejudicado no atendimento e tratamento no serviço de saúde no qual é atendido.
6. O participante não será identificado quando da divulgação dos resultados, estes serão utilizados somente para fins científicos.
7. A pesquisa não acarretará ônus para o participante.
8. A participação na pesquisa é voluntária, podendo o participante desistir a qualquer momento sem ter de comunicar o pesquisador da sua desistência.
9. Necessitando de qualquer esclarecimento sobre a pesquisa, entrar em contato com o pesquisador Luiz Felipe Fröhlich pelo telefone (51) 84466438 e/ou Dr. Fernando Antônio de Abreu e Silva pelo telefone (51) 32274082.

Porto Alegre, \_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador



### Anexo 3

#### Pacientes participantes da pesquisa

<b>Paciente</b>	<b>Nomes</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Sexo</b>
1	ALOP	16	Masculino
2	KFVS	17	Feminino
3	EJP	17	Masculino
4	DCS	12	Feminino
5	ASC	13	Masculino
6	JSS	18	Feminino
7	RSM	18	Masculino
8	DHF	18	Masculino
9	SLP	12	Masculino
10	ESM	18	Masculino
11	RLPS	10	Masculino
12	ACS	10	Masculino
13	LS	12	Masculino
14	NAS	10	Feminino
15	CRBP	23	Masculino
16	EPD	20	Masculino

---