RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

RELATO DE CASO

Bronquiolite obliterante tratada com hidroxicloroquina

Bronchiolitis obliterans treated with hydroxychloroquine

Rafaela Baroni[1], Giselle Ribeiro[2], Cláudia Magela[3], Mônica de Cássia Firmida[4]

Palavras-chave:
Bronquiolite Obliterante, Bronquiolite Viral, Hidroxicloroquina.

Resumo

Introdução: Bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) é uma sequela de uma infecção do trato respiratório inferior, com alterações estruturais permanentes e síndrome clínica de doença pulmonar obstrutiva crônica. Na infância, em sua maioria, é uma complicação da bronquiolite viral aguda (BVA). Deve-se pensar em BOPI em crianças menores de 3 anos, hígidas, que após um episódio de infecção respiratória aguda, geralmente grave, permanecem com sintomas por mais de dois meses, diariamente, com intensidade variável e períodos de exacerbação. **Relato do caso:** 17 meses, sexo feminino, previamente hígida, com quadro de sibilância persistente associada à dependência de oxigênio após pneumonia grave. Iniciado tratamento com corticoterapia sistêmica e inalatória, além de broncodilatadores sem resposta. Submetida à pulsoterapia, com remissão parcial da doença. Só houve melhora após início de hidroxicloroquina, droga na qual o emprego em crianças ainda é pouco relatado na literatura. **Conclusão:** BOPI é uma complicação rara, de uma doença comum da infância, em que o diagnóstico e tratamento precoces podem mudar o curso da doença, diminuindo, assim, o número de reinternações e melhorando a qualidade de vida.

Keywords:
Bronchiolitis Obliterans, Bronchiolitis, Viral, Hydroxychloroquine.

Abstract

Introduction: Post-infectious bronchiolitis obliterans (PIBO) is a sequel to an infection of the lower respiratory tract, with permanent structural changes and clinical syndrome of chronic obstructive pulmonary disease. In childhood, most cases is a complication of acute viral bronchiolitis (AVB). One should think of PIBO in children under three years old, healthy, who after an episode, usually severe acute respiratory infection with symptoms remain for more than two months, daily, with varying intensity and periods of exacerbation. The treatment is not well established, and the therapy of choice are corticosteroids associated with bronchodilators. The use of hydroxychloroquine can be done, but still little reported in the literature. **Case report:** 17 months, female, previously healthy, with persistent wheezing associated with oxygen dependency after severe pneumonia. Treatment with systemic and inhaled corticosteroids and bronchodilators were done without improvement. Pulse therapy was done with partial remission. There was improved only after initiation of hydroxychloroquine, in which use in children is not well described in the literature. **Conclusion:** PIBO is a rare complication of a common childhood disease, and the early diagnosis and treatment can change the course of the disease, thereby reducing the number of readmissions and improving quality of life.

[1] Mestrado em Clinica Médica pela UFRJ - Médica Pneumologista Pediatra do IPPMG/UFRJ.
[2] Residência Médica - Médica Pneumologista Pediátrica.
[3] Residência Pediátrica - Médica Pneumologista Pediátrica.
[4] Mestrado em Ciências Médicas pela Universidade Federal Fluminense - Professor Assistente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Endereço para correspondência:
Mônica de Cássia Firmida.
Hospital Federal de Bonsucesso. Av. Londres, nº 616, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP:21041-030. E-mail: mfirmida@gmail.com

INTRODUÇÃO

Bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) é uma sequela de uma infecção do trato respiratório inferior, com alterações estruturais permanentes e síndrome clínica de doença pulmonar obstrutiva crônica. Na infância, em sua maioria, é uma complicação da bronquiolite viral aguda (BVA)[1,2].

Embora o vírus sincicial respiratório (VSR) seja o agente etiológico mais frequente de BVA, o adenovírus é o que se destaca como agente causador de BOPI por ser altamente virulento, especialmente os sorotipos 3, 7, 11 e 21. Outros vírus também podem estar associados: sarampo, influenza, parainfluenza e VSR. Há relatos de etiologia bacteriana, com destaque para *Mycoplasma pneumoniae*[1,2].

A BVA é definida como o primeiro evento de sibilância associado a uma infecção por vírus, em menores de 2 anos. Acomete 10% das crianças no primeiro ano de vida e 1% pode evoluir para BOPI[1-4].

Deve-se pensar em BOPI em crianças menores de três anos, hígidas, que após um episódio de infecção respiratória aguda, geralmente grave, permanecem com sintomas por mais de dois meses, diariamente, com intensidade variável e períodos de exacerbação. No entanto, é importante o diagnóstico diferencial com outras doenças como: fibrose cística, tuberculose, malformação congênita, deficiência de α-1 antitripsina e imunodeficiência[1].

O presente artigo descreve um caso de BOPI em um lactente, com resposta insatisfatória à terapêutica habitual e responsiva ao tratamento com hidroxicloroquina, medicamento ainda pouco utilizado para esta finalidade[1]. Nosso objetivo é ressaltar a importância de se estar alerta para esta possibilidade diagnóstica e mostrar a evolução satisfatória do paciente após o tratamento com hidroxicloroquina.

RELATO DE CASO

Menina de 17 meses, filha de pais não consanguíneos, com baixa escolaridade e usuários de cocaína, nasceu prematura de 36 semanas, sem causa definida, com peso 2.135g e APGAR 9 e 10. Alimentada exclusivamente ao seio materno até os 6 meses, apresentava vacinação em dia, incluindo vacinas para *Haemophilus influenzae tipo b*, Pneumococo e Influenza.

Saudável até os 14 meses, quando foi internada em outro hospital por pneumonia grave, com insuficiência respiratória aguda, parada cardiorrespiratória e pneumotórax hipertensivo à direita. Submetida a esquemas sucessivos de antibioticoterapia com cefepime e vancomicina por 16 dias, vancomicina e meropenem por 21 dias e levofloxacin por 16 dias, além de ventilação mecânica por 10 dias e drenagem torácica pelo mesmo período. Após extubação, foi mantida em oxigenioterapia por macronebulização até alta hospitalar, que ocorreu após 2 meses. Manteve desconforto respiratório e sibilância, segundo relato da mãe.

Duas semanas após a alta, realizou sua primeira consulta em nosso serviço. Havia relato de piora evolutiva, com recusa alimentar, vômitos pós-prandiais e dispneia. Apresentava-se em mau estado geral, pálida, emagrecida, com diâmetro anteroposterior do tórax aumentado, baqueteamento digital, cianose central, 54 incursões respiratórias por minuto, tiragem subcostal, intercostal e retração de fúrcula esternal. À ausculta, murmúrio vesicular globalmente diminuído, crepitações finas difusas, além de sibilos mais intensos à direita, e saturação de 85% à oximetria de pulso. Indicada internação.

Radiografia de tórax (Figura 1): hiperinsuflação pulmonar, atelectasia retrocardíaca à esquerda, hipertransparência em terço superior de hemitórax direito com trama vascular desorganizada. Gasometria arterial (com cateter nasal de O_2, 1 litro/min com pH 7,37, pCO_2 48,1 mmHg, PO_2 72,4, HCO_3 27,4, BE 1,5 e saturação 93,1%, hemograma com 34,5% de hematócrito, 10,9 g/dl de hemoglobina, 24.800 leucócitos/mm^3, 0/0/0/0/0/77/16/7, 550 mil plaquetas/mm^3.



Figura 1. Radiografia de tórax: hiperinsuflação pulmonar, atelectasia retrocardíaca à esquerda, hipertransparência bilateral com hiperinsuflação acentuada a direita.

Na internação recebeu fisioterapia respiratória, corticoide oral (1-2 mg/kg/dia) e inalatório (budesonida 750 mcg/dia). Manteve atelectasia e dependência de oxigênio por 70 dias. Evoluiu com pneumonia, sendo necessários diferentes esquemas antimicrobianos (15 dias de ceftriaxone, amicacina e oxacilina; 10 dias de cefepime, 10 dias de vancomicina e

imipenem) e dieta hipercalórica para suprir as necessidades metabólicas, bem como medidas de proteção gástrica.

Na investigação: dosagem de imunoglobulinas normais, teste tuberculínico não reator e pesquisa de BAAR no lavado gástrico negativo. Ecocardiograma sem sinais de hipertensão pulmonar. Funções renal e hepática normais; sorologias para toxoplasmose, sífilis, *Epstein-Barr* e HIV negativos. Teste do suor normal (peso do suor 110 mg, sódio 23 mEq/L, cloreto 20 mEq/L). Hemoculturas e parasitológico de fezes negativos. Tomografia de tórax (Figura 2): múltiplas áreas de atenuação em vidro fosco bilaterais no parênquima pulmonar, com redução volumétrica do lobo inferior esquerdo, compatível com atelectasia e bronquiectasias de permeio, além de perfusão em mosaico difusa.



Figura 2. Tomografia computadorizada de tórax múltiplas áreas de atenuação em vidro fosco bilaterais no parênquima pulmonar, perfusão em mosaico e bronquiectasias.

Após o longo curso de corticoterapia sistêmica e inalatória sem resposta, optou-se pela pulsoterapia com metilprednisolona (30 mg/Kg/dia), com desmame da oxigenioterapia. Recebeu alta com corticoides inalatório e sistêmico (Budesonida 600 mcg/dia e Prednisolona 2 mg/kg/dia) e salbutamol regular (400 mcg/dia 6/6 horas), em ar ambiente.

Houve novas internações posteriores por agudização do quadro respiratório, necessidade de retornar oxigenioterapia. Iniciada azitromicina nessa época, após 8 meses em seguimento, em esquema de 10 mg/Kg/dia, três vezes por semana, com finalidade anti-inflamatória e imunomodulatora. Esta droga foi mantida em uso contínuo a partir de então[1].

Verificadas hipertensão arterial e dislipidemia (colesterol total 236 mg/dl; triglicerídeos 129 mg/dl) após 7 meses de corticoterapia. Exame de fundo de olho, avaliação cardiológica e ultrassonografia de vias urinárias sem alterações. Cintilografia de perfusão: distribuição heterogênea do radiofármaco pela árvore arteriolar perfusional em ambos os pulmões, destacando-se área de hipoconcentração no lobo superior do pulmão direito, déficit perfusional de grau discreto no terço superior do pulmão direto.

Iniciada hidroxicloroquina (10 mg/kg/dia) como imunomodulador, e após 1 semana evoluiu com boa resposta do quadro de sibilância, permitindo redução gradual do corticoide oral. No momento, encontra-se em acompanhamento semanal no serviço de pneumologia, pediatria, nutrição, fisioterapia e com assistência social.

DISCUSSÃO

A BOPI caracteriza-se por lesão das células epiteliais do trato respiratório durante o episódio infeccioso agudo. Tal lesão leva à necrose do epitélio bronquiolar, ocorrendo depósito de células epiteliais descamadas e células inflamatórias no lúmen dos bronquíolos, proliferação de fibroblastos e depósito de colágeno formando massas polipoides na luz dos bronquíolos. Essas alterações levam a uma obstrução parcial ou total da pequena via aérea. Associado a esse processo de cicatrização intraluminal, há formação de fibrose, levando à diminuição da ventilação colateral e obstrução do fluxo aéreo[3].

São comuns tosse, sibilância, taquipneia, hipoxemia, deformidade torácica e baqueteamento digital; na ausculta, podem ser observados sibilos, crepitações, diminuição da entrada de ar, como no presente caso[5].

Desnutrição e perda de massa muscular estão frequentemente associados, devido ao gasto energético pelo trabalho respiratório aumentado. Identificar o déficit nutricional pode ser mais difícil em indivíduos sob corticoterapia sistêmica prolongada devido à síndrome de Cushing que se sobrepõe e cursa com retenção hídrica e fáscies "de lua cheia"[5,6].

A hipertensão pulmonar pode estar presente, bem como a hiperreatividade brônquica, pneumonias de repetição, atelectasias recorrentes, aprisionamento de ar localizado, desenvolvimento da síndrome do pulmão hiperluscente unilateral e bronquiectasias[1].

A radiografia de tórax pode apresentar achados inespecíficos, variando desde hiperinsuflação pulmonar, rarefação de trama vascular, aprisionamento aéreo a atelectasias e imagens sugestivas de bronquiectasias. A tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) em cortes inspiratórios e expiratórios é considerada o melhor método de diagnóstico até o momento, sendo o sinal mais sugestivo de BOPI a presença de perfusão em mosaico, mais evidente na expiração, detectada no presente caso. Podem ser encontradas bronquiectasias, aprisionamento de ar, atelectasias e impactação mucoide[1,7].

A cintilografia perfusional e ventilatória avalia o grau de comprometimento pulmonar, localizando as áreas do parênquima com perfusão/ventilação inadequadas dimensionando assim a extensão das lesões. Os casos relatados permitiram apenas a fase de perfusão, reduzida nas áreas afetada[5,7].

As provas de função pulmonar caracterizam um padrão obstrutivo fixo e grave ao fluxo de ar, com resistência pulmonar aumentada, diminuição da complacência e resposta broncodilatadora variável, não realizada nesse caso pela baixa idade[1,5,8].

A biópsia pulmonar pode ser definidora da BOPI, porém, quando negativa, não a exclui, visto que o padrão de acometimento pulmonar é heterogêneo. Sua indicação é reservada para os casos de pacientes que apresentam piora clínica, apesar do tratamento[5].

Embora a doença apresente característica de obstrução fixa quando instalada, nos períodos de agudização apresenta um componente obstrutivo variável que responde a broncodilatador. Sendo assim, o uso de corticoide regular costuma ser necessário por períodos prolongados, na tentativa de diminuir a hiperreatividade brônquica. Alguns autores sugerem a possibilidade do corticoide por via oral ser mais eficaz do que por via inalatória na BOPI, devido ao menor depósito das partículas inaladas nas pequenas vias aéreas em decorrência da redução da ventilação pulmonar. Em contrapartida, os efeitos colaterais da corticoterapia sistêmica devem ser lembrados, como a hipertensão arterial, como ocorreu com a paciente relatada. Uma tentativa de diminuir esses danos nos casos mais graves é o uso de pulsoterapia[9]. A cada 30 dias, administra-se metilprednisolona IV, 30 mg/Kg/dia, por três dias consecutivos. Há relato do uso de hidroxicloroquina em alguns casos, porém, sem comprovação de resposta terapêutica[1,5]. No caso relatado, mesmo em dose imunossupressora, não houve resposta à corticoterapia, e foi necessário uso de imunomodulador.

Os broncodilatadores podem apresentar efeito parcial nos sintomas obstrutivos, especialmente em pacientes menores de 2 anos[5].

A antibioticoterapia deve ser utilizada nas infecções respiratórias, principalmente nos pacientes com bronquiectasias, por 14 a 21 dias. O uso contínuo de azitromicina (10 mg/Kg) em dias alternados, demostrou boa resposta como anti-inflamatório na BOPI pós-transplante, sendo assim considerada como uma alternativa com a intenção de inibir a progressão da doença[5].

A fisioterapia é fundamental para os pacientes, tanto na reexpansão de atelectasias e mobilizações das secreções das bronquiectasias quanto no fortalecimento da musculatura ventilatória[5,9].

Devido ao grande esforço respiratório que a doença impõe, o gasto energético alto deve ser compensado com uma dieta hipercalórica e hiperproteica[6].

O transplante é reservado para aqueles pacientes com deterioração clínica, com piora da função pulmonar e aumento da necessidade de oxigênio inalatório[5].

Atualização do calendário vacinal, dando maior atenção às vacinas para *Haemophilus influenzae tipo b*, pneumococo e influenza, é de grande importância como profilaxia[5,9].

CONCLUSÃO

Diante de crianças com história de internação por bronquiolite, em especial se associadas à pneumonia grave, que evoluem com sinais de doença obstrutiva crônica e broncoespasmo de difícil controle, ressalta-se a importância de se pensar no diagnóstico de BOPI. Trata-se de uma complicação grave, associada a outras comorbidades, principalmente em decorrência de corticoterapia sistêmica prolongada. Nos casos mais graves, a hidroxicloroquina pode ser uma opção terapêutica, apesar de ainda necessitar de estudos que comprovem as evidências de seu benefício.

REFERÊNCIAS

1. Champs NS, Lasmar LMLBF, Camargos PAM, Marguet C, Fischer GB, Mocelin HT. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa em crianças. J Pediatr. 2011;87(3):187-98.
2. Zhang L, Silva FA. Bronquiolite obliterante em crianças. J Pediatr. 2000;76(3):185-92. DOI: http://dx.doi.org/10.2223/JPED.49
3. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, Azevedo I, Vaz LG, Aguiar A. Pos-infectious bronchiolitis obliterans in children. Rev Port Pneumol. 2007;13(4):495 509. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30361-5
4. Milner AD, Murray M. Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. Thorax. 1989;44(1):1-5. PMID: 2648640 DOI:http://dx.doi.org/10.1136/thx.44.1.1
5. Teper A, Fischer GB, Jones MH. Seqüelas respiratórias de doenças virais: do diagnóstico ao tratamento. J Pediatr. 2002;78 Suppl 2:S187-94. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572002000800009
6. Bosa VL, Mello ED, Mocelin HT, Benedetti FJ, Fischer GB. Avaliação nutricional de crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa. J Pediatr. 2008;84(4):323-30.
7. Santos RV, Rosário NA, Ried CA. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças. J Bras Pneumol. 2004;30(1):20-5. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132004000100006
8. Mattiello R, Mallol Javier, Fische GFB Mocelin HT, Rueda B, Sarr ia EE. Avaliação funcional durante o exercício em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa. J Pediatr (Rio J.). 2008;84(4):337-43.
9. Rodrigues JC, Adde FV, Silva Filho LVRF. Doenças Respiratórias. São Paulo: Manole; 2008.