SILVIA ONODA TOMIKAWA

Evolução de pacientes pediátricos com bronquiolite obliterante submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues

SÃO PAULO
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

reprodução autorizada pelo autor

Tomikawa, Silvia Onoda
Evolução de pacientes pediátricos com bronquiolite obliterante submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa / Silvia Onoda Tomikawa. -- São Paulo, 2010.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Pediatria.
Orientador: Joaquim Carlos Rodrigues.

Descritores: 1.Bronquiolite obliterante/terapia 2.Pulsoterapia 3.Metilprednisolona 4.Criança

USP/FM/DBD-184/10

Dedico esse trabalho à minha família.

Meus pais, meus irmãos e minha irmã, pelo

apoio e incentivo incondicional.

São a base e estrutura de tudo na minha vida.

Incluo nesta dedicatória também o Ricardo, com

quem pretendo construir a próxima geração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por me dar força e saúde para continuar trabalhando e estudando.

Ao meu orientador Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues, por ter me dado a oportunidade de desenvolver este trabalho, pelo seu apoio e dedicação nestes anos que duraram este estudo.

A todos os amigos da Pneumologia Pediátrica, sempre me considerei abençoada por fazer parte desta equipe.

Ao Prof. Dr. Claudio Leone, pela valiosa ajuda na análise estatística.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a todos os pacientes que tornaram possível este trabalho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de quadros
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Summary

1 INTRODUÇÃO 1
1.1 Etiologia 3
1.2 Patogênese 4
1.3 Histologia 5
1.4 Apresentação 6
1.5 Diagnóstico 8
1.6 Tratamento 9

2 OBJETIVOS 14
2.1 Objetivos Primários 15
2.2 Objetivo Secundário 15

3 MÉTODOS 16
3.1 Aspectos Éticos 17
3.2 Casuística 17
3.3 Metodologia 18

4 RESULTADOS 20
4.1 Características Demográficas da População Estudada 21
4.2 Avaliação na Admissão Ambulatorial 22
4.3 Acompanhamento Ambulatorial 24
4.4 Evolução 25
4.5 Complicações 31

5 DISCUSSÃO 33

6 CONCLUSÕES 42

7 ANEXOS 44

8 REFERÊNCIAS 50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS - *American Thoracic Society*
BO - Bronquiolite obliterante
CE - Corticóide
CVF - Capacidade vital forçada
ERS - *European Respiratory Society*
$FEF_{25-75\%}$ - Fluxo expiratório forçado de 25% a 75% da CVF
HAS - Hipertensão arterial sistêmica
HP - Hipertensão pulmonar
HRTC - Tomografia computadorizada de alta resolução (*High resolution computed tomography)*
IL-6 - Interleucina 6
IL-8 - Interleucina 8
NH_3 - Amônia
NO_2 Óxido nítrico
PCR - Reação de polimerase em cadeia (*Polimerase chain reaction*)
PFP - Prova de função pulmonar
RGE - Refluxo gastro-esofágico
$SatO_2$ - Saturação de oxigênio
VEF_1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VRS - Vírus sincicial respiratório
TNF-α - Fator de necrose tumoral alfa

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Etiologia da bronquiolite obliterante.....3
Quadro 2 - Critérios diagnósticos de BO pós-infecciosa 8
Quadro 3 - Escore para diagnóstico de BO em crianças.....9

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas de 40 crianças portadoras de BO.....21

Tabela 2 - Antecedentes clínicos de 40 crianças portadoras de BO 22

Tabela 3 - Queixas e exame físico de 40 crianças portadoras de BO 22

Tabela 4 - Características tomográficas de 40 crianças portadoras de BO 23

Tabela 5 - Parâmetros espirométricos de 8 crianças portadoras de BO 24

Tabela 6 - Aspectos do acompanhamento ambulatorial de 40 crianças portadoras de BO.....24

Tabela 7 - Parâmetros espirométricos pré e pós pulsoterapia de 5 crianças portadoras de BO.....29

Tabela 8 - Avaliação laboratorial pré e pós pulsoterapia de 40 crianças portadoras de BO.....31

Tabela 9 - Análise das complicações metabólicas de 40 crianças portadoras de BO (número de ciclos = 808).....31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Agudizações pulmonares antes e após o início da pulsoterapia 25

Gráfico 2 - Internações hospitalares antes e após o início da pulsoterapia 26

Gráfico 3 - Medida da saturação de oxigênio antes e após um ano do início da pulsoterapia 27

Gráfico 4 - Medida da saturação de oxigênio antes e após um e dois anos do início da pulsoterapia 27

Gráfico 5 - Estatura/Idade (escore Z) dos pacientes com BO antes e após a pulsoterapia 28

Gráfico 6 - Peso/Idade (escore Z) dos pacientes com BO antes e após a pulsoterapia 29

Gráfico 7 - Medida de VEF1 de cinco crianças portadoras de BO antes e após um ano do início da pulsoterapia 30

RESUMO

Tomikawa SO. *Evolução de pacientes pediátricos com bronquiolite obliterante submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Introdução: bronquiolite obliterante (BO) é uma forma rara de doença pulmonar crônica que ocorre após uma injúria grave ao trato respiratório inferior e resulta em estreitamento ou obliteração total das pequenas vias aéreas. Há várias etiologias possíveis, mas em crianças a doença é geralmente pós-infecciosa. O tratamento básico é de suporte, pois não há medidas terapêuticas comprovadamente efetivas. Há evidências, baseadas em estudos animais, de que o uso de corticóides na fase inicial da doença poderia modificar seu curso, revertendo a atividade inflamatória, especialmente a deposição de fibroblastos. A pulsoterapia é utilizada para reduzir os efeitos colaterais da administração sistêmica prolongada de corticóide oral, e é uma alternativa para os pacientes com quadros mais graves. **Objetivos**: avaliar parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos e de função pulmonar nos pacientes pediátricos com bronquiolite obliterante submetidos a pulsoterapia com metilprednisolona, antes e após o procedimento, e demonstrar que ocorre melhora clínica, considerando-se o grau de hipoxemia, número de agudizações pulmonares, função pulmonar, número de internações, uso prolongado de corticóides orais e suas complicações. Avaliar também os efeitos colaterais e complicações do tratamento. **Métodos**: foram avaliadas 40 crianças na faixa etária de até 18 anos, de ambos os sexos, em seguimento na Divisão de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com diagnóstico de bronquiolite obliterante por dados clínicos e tomográficos e/ou de biópsia pulmonar, e que foram submetidas à pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa pelo período mínimo de seis meses. A análise estatística foi feita usando testes não paramétricos para comparação de medidas repetidas (Friedman, Wilcoxon), e para comparação múltiplas foi realizado o pós-teste de Dunn com nível de significância α= 5%. **Resultados**: houve diminuição no número de agudizações pulmonares comparando o período de seis meses antes da pulsoterapia e 24 meses após o início da pulsoterapia (p=0,0042). Houve diminuição no número de internações hospitalares comparando o período de seis meses antes da pulsoterapia e 18 meses após (p<0,0001). Houve melhora na saturação de oxigênio comparando o período de seis meses antes e no primeiro (p=0,0002) e segundo ano após (p=0,0005). Houve aumento na estatura e peso das crianças comparando o início e o final da

pulsoterapia: escore Z aumentou de -1,08 para -0,63 (p=0,015) e de -0,91 para -0,59 (p=0,039) respectivamente. Dos 23 pacientes em corticoterapia oral contínua, foi possível suspensão em 20 (87%). Dos 20 pacientes em oxigenoterapia domiciliar, foi possível a suspensão completa em seis pacientes. **Conclusões**: a pulsoterapia com metilprednisolona pode ser eficaz no tratamento de pacientes com bronquiolite obliterante, resultando em diminuição das agudizações pulmonares e internações hospitalares, com retirada da corticoterapia oral contínua e da oxigenoterapia domiciliar em um número significativo de pacientes.

Descritores: Bronquiolite obliterante. Pulsoterapia. Metilprednisolona. Criança.

SUMMARY

Tomikawa SO. *Follow-up of pediatric patients with bronchiolitis obliterans treated with methylprednisolone intravenous pulse therapy* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Introduction: bronchiolitis obliterans (BO) is a rare chronic lung disease that occurs after a serious injury to the lower respiratory tract and results in narrowing or complete obliteration of small airways. There are several possible etiologies, but in children the disease is usually post-infectious. The basic treatment is supportive, since there are no proven effective treatment measures. There are evidences, based on animal studies, that the use of corticosteroids in the initial phase of the disease could modify the progression, reversing the inflammatory activity, particularly the deposition of fibroblasts. The pulse therapy is used to reduce the side effects of prolonged systemic administration of oral corticosteroids, and it is an alternative for patients with more severe disease. **Objectives**: to evaluate clinical, laboratory, radiological and pulmonary function data in pediatric patients with bronchiolitis obliterans who underwent pulse therapy with methylprednisolone, before and after the procedure, and to demonstrate that clinical improvement occurs, considering the degree of hypoxemia, number of pulmonary exacerbations, pulmonary function, number of hospitalizations, prolonged use of oral corticosteroids and its complications. Also to evaluate the side effects and complications of treatment. **Methods**: we evaluated 40 children aged up to 18 years, of both sexes, followed up on the Pediatric Pulmonology Division of the Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, diagnosed with bronchiolitis obliterans by clinical data and CT and/or lung biopsy, and who underwent intravenous methylprednisolone pulse therapy for a minimum period of six months. Nonparametric tests for repeated measures (Friedman, Wilcoxon) were used to statistical analysis, and for multiple comparisons Dunn's post test was performed, significance level $\alpha = 5\%$. **Results**: there was a decrease in the number of pulmonary exacerbations comparing the period 6 months before the pulse therapy and 24 months after the beginning of the pulse therapy ($p = 0.0042$). There was a decrease in the number of hospitalizations comparing the period 6 months before the pulse therapy and 18 months after ($p < 0.0001$). Oxygen saturation improved by comparing the period 6 months before and first year ($p = 0.0002$) and second year ($p = 0.0005$) after. There were an increase in height and weight, comparing the beginning and the end of pulse therapy: score Z increased from -1.08 to -0.63 ($p = 0.015$) and from -0.91 to -0.59 ($p = 0.039$) respectively. From 23 patients on

continuous oral corticosteroid therapy, it was discontinued in 20 (87%). From 20 patients on home oxygen therapy, it was completely discontinued in 6 patients. **Conclusions**: methylprednisolone pulse therapy can be effective in the treatment of patients with bronchiolitis obliterans, with decrease of pulmonary exacerbations and hospitalizations numbers, withdrawal of continuous corticosteroid therapy and home oxygen therapy in a significant proportion of patients.

Descriptors: Bronchiolitis obliterans. Pulse therapy. Methylprednisolone. Child.

1 INTRODUÇÃO

Bronquiolite obliterante (BO) é uma forma rara de doença pulmonar crônica que ocorre após uma injúria grave ao trato respiratório inferior e resulta em estreitamento ou obliteração total das pequenas vias aéreas[1]. Embora a primeira descrição de bronquiolite obliterante seja creditada a Lange em 1901, ou seja, há mais de um século, vários aspectos da etiopatogenia e tratamento permanecem pouco esclarecidos[2,3].

Trata-se uma doença pouco freqüente em qualquer idade, mas o maior conhecimento sobre essa condição aumentou o número de casos diagnosticados nas últimas décadas. Um trabalho da Filadélfia encontrou 19 casos no período de 25 anos entre 1960 e 1985, sendo sete casos de autópsia (foram revisadas 2897 autópsias e 244 biópsias pulmonares)[4]. Porém outro estudo realizado em Buenos Aires no período de 11 anos entre 1991 a 2002 encontrou 109 casos[5].

Não há dados da sua incidência no Brasil, contudo alguns estudos[6,7] mostraram que a doença é muito mais comum no nosso meio do que se pensava no passado. No estudo de Zhang[6] em Porto Alegre foram estudadas 31 crianças com BO, diagnosticadas em um período de oito anos.

1.1 Etiologia

A BO apresenta várias etiologias possíveis, mas em crianças a doença é geralmente pós-infecciosa[1,3]. Diversos vírus respiratórios foram associados com a doença, como o vírus sincicial respiratório, parainfluenza, influenza e especialmente o adenovírus, que está relacionado aos casos mais graves[5]. Infecções simultâneas por mais de um vírus também já foram descritas[12,13]. A BO pós-infecciosa tem sido descrita principalmente no cone sul da América do Sul (Argentina, Chile, Uruguai, sul do Brasil), onde parece estar associada particularmente com a infecção pelo adenovírus sorotipo 7[14,15].

O Quadro 1 resume as causas conhecidas e condições associadas à BO[1,2,8-11].

Quadro 1 - Etiologia da bronquiolite obliterante

- Pós-infecciosa: adenovírus (tipo 3, 7 e 21), vírus sincicial respiratório (VRS), influenza, parainfluenza, citomegalovírus, sarampo, *M. pneumoniae*
- Pós-transplante de medula óssea ou pulmão
- Doenças auto-imunes: artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico
- Inalação de substâncias tóxicas: NO_2, NH_3, partículas minerais e orgânicas
- Pneumonite de hipersensibilidade
- Aspiração: RGE, corpo estranho, lipídeos
- Drogas: penicilamina, cocaína
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Idiopática

1.2 Patogênese

A BO é uma enfermidade caracterizada por um processo de inflamação e fibrose nas vias aéreas terminais[16,17]. A lesão inicial provoca um desarranjo na função das células epiteliais ou necrose local. Acumula-se exsudato intraluminal fibrinopurulento e isso induz a deposição de colágeno e mucopolissacárides pelos miofibroblastos[1,2]. Reabsorção gradual do tecido conectivo fibrinovascular é possível, com restauração do calibre normal das vias aéreas e epitélio, mas a inflamação aguda do epitélio das vias aéreas pode continuar induzindo deposição de colágeno entre a musculatura lisa e a lâmina própria da parede, levando à cicatrização circuferencial das vias aéreas distais com diminuição ou obliteração total do lúmen[1,2].

A razão pela qual algumas crianças desenvolvem estas lesões não está completamente esclarecida. Fatores como genótipo viral, resposta imunológica do hospedeiro, carga viral, predisposição genética e influência do meio ambiente podem estar associados à gravidade da doença na fase aguda e com as seqüelas a longo prazo[17].

Estudos prévios[5,18] observaram que os fatores de risco para o desenvolvimento de BO em crianças são: bronquiolite aguda por adenovírus e uso de ventilação mecânica. Estima-se que cerca de 1% das bronquiolites por adenovírus possam evoluir para BO[7].

Castro-Rodrigues[19] acompanhou crianças internadas com diagnóstico de pneumonia por adenovírus, e destas 47,4% (18/38) desenvolveram BO. Os fatores de risco observados nesse estudo para o desenvolvimento de BO foram: hospitalização mais longa, necessidade de internação na unidade de

terapia intensiva e uso de ventilação mecânica, necessidade e maior duração da oxigenoterapia, uso de antibióticos, corticóides sistêmicos e broncodilatadores.

No trabalho de Murtagh[20], dos 415 pacientes com infecção respiratória por adenovírus, 203 (49%) apresentaram resolução, 150 (36%) evoluíram com seqüela pulmonar (sendo 117 com diagnóstico de BO) e 62 (15%) tiveram óbito. Os fatores de risco observados para desenvolvimento de BO foram hospitalização mais longa (> 30 dias), pneumonia multifocal e hipercapnia.

1.3 Histologia

A BO pode ser dividida em duas categorias: proliferativa e constrictiva[7].

- Bronquiolite obliterante proliferativa: obstrução do lúmen das vias aéreas por pólipos de tecido granulomatoso e células inflamatórias.
- Bronquiolite constrictiva: espessamento da parede das vias aéreas por tecido fibroso e células inflamatórias com padrão concêntrico (fibrose peribronquiolar), produzindo obliteração parcial ou total das vias aéreas.

Mauad[7] publicou a caracterização histológica, analisando material de biópsia pulmonar a céu aberto de lobectomias e autópsias de 34 crianças portadoras de BO. Os resultados mostraram que BO na infância tem um padrão histológico predominantemente constrictivo (97%), com graus variáveis de inflamação e obliteração das vias aéreas.

1.4 Apresentação

Quadro clínico

A apresentação clínica inicial é geralmente similar a um episódio de bronquiolite viral aguda: febre, tosse, taquipnéia e sibilos[1,3]. Porém, quando a evolução esperada de uma bronquiolite viral aguda não ocorre e os sintomas e sinais respiratórios persistem por mais de 60 dias após o início da doença, o diagnóstico de BO deve ser cogitado[1]. O quadro clínico de BO é caracterizado por taquipnéia, dispnéia, estertores, sibilos, hipoxemia, aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, baqueteamento digital e cianose[3,6,18,21-23].

Quadro radiológico

Na radiografia de tórax observam-se achados inespecíficos, como espessamento das paredes brônquicas, hiperinsuflação, bronquiectasias, atelectasias, rarefação da vasculatura pulmonar[1,6,17,21,23,25].

A tomografia computadorizada de alta resolução (HRTC) de tórax tornou-se uma importante ferramenta no diagnóstico de BO. Os achados característicos são perfusão em mosaico (áreas de atenuação aumentada e reduzida), bronquiectasias centrais, atelectasias segmentares ou subsegmentares, espessamento brônquico, aprisionamento aéreo, síndrome de Swyer-James-McLoad (pulmão pequeno hiperluscente unilateral)[1,3,16,19,21-24].

Prova de função pulmonar (PFP)

Medidas de função pulmonar são usadas para definir a gravidade da doença e sua progressão. Os pacientes portadores de BO tipicamente apresentam obstrução grave e fixa com pouca resposta ao broncodilatador, aumento da resistência, diminuição da complacência, redução dos fluxos expiratórios, aprisionamento aéreo, aumento da capacidade pulmonar total pela hiperinsuflação e aumento do volume residual[1,6,17,19,21,25].

Outros exames

A confirmação laboratorial de um agente etiológico infeccioso (principalmente o adenovírus) relacionado ao quadro inicial, por meio de cultura viral, imunoflourescência, sorologia ou reação de polimerase em cadeia (PCR), também é um dado bastante importante para reforçar o diagnóstico[1].

A cintilografia perfusional pulmonar com Tecnécio não é específica e detecta as áreas afetadas com vasoconstricção hipóxica[17].

O lavado bronco-alveolar pode ser utilizado para estudar as características inflamatórias da lesão pulmonar. Estudos prévios mostram um predomínio de neutrófilos, aumento discreto de linfócitos e aumento de IL-8[26,27].

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico da BO é baseado em dados clínicos, radiológicos e, quando necessário, dados anátomo-patológicos em material de biópsia pulmonar a céu aberto.

No Quadro 2 estão os critérios utilizados no diagnóstico da BO[1,3,17,18,23,28].

Quadro 2 - Critérios diagnósticos de BO pós-infecciosa

- História de bronquiolite aguda em lactente previamente hígido
- Obstrução das vias aéreas, detectada pelo exame físico e/ou função pulmonar, que persiste por mais de seis semanas ou 60 dias após o evento inicial, mesmo com uso de broncodilatadores e corticóides
- HRTC com padrão mosaico e/ou bronquiectasias
- Exclusão de outras doenças obstrutivas crônicas (asma grave, fibrose cística, displasia broncopulmonar, aspiração de corpo estranho, pneumonia aspirativa associada a refluxo gastroesofágico, traqueomalácea, tuberculose, imunodeficiências)
- Biópsia pulmonar quando necessário

Embora a biópsia seja considerada o padrão ouro, estudos demonstram uma alta acurácia diagnóstica somente com o quadro clínico e HRTC[4,25]. Assim, a biópsia pulmonar a céu aberto deve ser considerada somente quando houver necessidade de confirmação histológica.

Além disso, a biópsia nem sempre consegue confirmar o diagnóstico, pois devido à heterogeneidade da distribuição das lesões pulmonares, o material obtido pode conter apenas alterações histológicas leves, que podem passar despercebidas[1,4,17,22].

Colom e Teper[29] sugerem um escore de 11 pontos para o diagnóstico de BO pós-infecciosa, sem necessidade de biópsia pulmonar.

Quadro 3 - Escore para diagnóstico de BO em crianças

Preditores	Coeficiente
História clínica típica*	3,8
Infecção por adenovírus	2,9
HRTC padrão mosaico	3,7
Necessidade de ventilação mecânica	1,3

*história típica: lactente previamente hígido que desenvolve quadro respiratório crônico e hipoxemia por mais de 60 dias após um episódio de bronquiolite ou pneumonia grave.

Um escore >7 tem especificidade de 97% e sensibilidade de 76% para o diagnóstico de BO pós-infecciosa.

1.6 Tratamento

O tratamento básico é de suporte, pois não há medidas terapêuticas comprovadamente efetivas[3,17]. Atitudes preventivas ambientais devem ser orientadas, como evitar exposição ao fumo e contato com doenças respiratórias virais. Os pacientes hipoxêmicos necessitam de suplementação de oxigênio domiciliar. Assim como outras pneumopatias crônicas, o consumo energético é acentuado e necessitam de assistência nutricional para manter o aporte calórico adequado[30]. Outras medidas incluem fisioterapia respiratória principalmente para os pacientes com atelectasias e bronquiectasias, além de imunização contra pneumococo e influenza para reduzir as exacerbações infecciosas[1,17,31].

Cirurgia

Em pacientes com bronquiectasias localizadas, colapso pulmonar crônico ou enfisema, a ressecção do lobo acometido pode evitar maior freqüência de exacerbações infecciosas[17,32].

A opção de transplante pulmonar deve ser considerada em pacientes com quadro obstrutivo grave persistente e progressivo, com declínio da função pulmonar e necessidade crescente de oxigênio suplementar[1,17].

Broncodilatadores

Os broncodilatadores podem ser utilizados para pacientes que apresentam resposta na função pulmonar e/ou na avaliação clínica, sendo preferidos os β_2-adrenérgicos de curta ação por via inalatória[3,17].

Antibióticos

Como os pacientes apresentam infecções respiratórias freqüentes, o uso de antibióticos é muitas vezes necessário. Em geral, as bactérias isoladas nesses pacientes são aquelas mais comuns do aparelho respiratório (*S. pneumoniae, H. influenza e M. catharralis*), e para esses agentes devem ser dirigidos os antibióticos[3,17].

Azitromicina, um antibiótico macrolídeo, é sabidamente efetivo no tratamento de panbronquiolite difusa e fibrose cística, devido ao seu efeito anti-inflamatório[1]. No estudo de Verleden[27], a administração de azitromicina (250 mg via oral três vezes por semana) provocou a redução de IL-8 e da neutrofilia no lavado broncoalveolar de pacientes com BO pós-transplante. IL-8 é o mediador inflamatório mais estudado que aparenta ser inibido pelo

uso de macrolídeos[33]. Os estudos demonstraram melhora[27,34] ou estabilização[33] na função pulmonar dos pacientes com BO pós-transplante, porém não há estudos em crianças com BO pós-infecciosa.

Corticóides

O uso de corticóides no tratamento da BO é baseado no trabalho de Moran[35]. A administração intratraqueal de ácido nítrico provocou a morte de 2/3 do grupo de coelhos e, dos sobreviventes, 50% (13/26) desenvolveram BO. Do grupo que recebeu corticóide intramuscular no dia anterior ao ácido nítrico, apenas 8,3% (1/12) desenvolveram BO.

Com base neste estudo, é possível que o uso de corticóides na fase inicial da doença poderia modificar seu curso natural, revertendo a atividade inflamatória, em especial a deposição de fibroblastos[3,17].

Entretanto, estudos semelhantes não foram realizados em humanos, portanto o uso de corticóides no tratamento da BO permanece controverso[1,6,17].

Com relação à forma de administração, Zhang[6] utilizou corticóides sistêmicos por via oral com o argumento de que a obstrução respiratória grave impediria a chegada do aerossol até a periferia do pulmão. Outros grupos preferem usar o corticóide por via inalatória com a intenção de reduzir ao máximo os efeitos colaterais sistêmicos e para reduzir a hiperreatividade brônquica[31].

A pulsoterapia tem sido proposta para reduzir os efeitos colaterais da administração sistêmica prolongada de corticóide oral, e é uma alternativa para os pacientes com quadros mais graves[1,17,21].

Pulsoterapia significa administração de doses suprafarmacológicas de drogas de maneira intermitente para aumentar o efeito terapêutico e reduzir seus efeitos colaterais. No contexto dos corticóides, foi arbritariamente definida como o uso de dose maior que 250mg de prednisona ou seu equivalente por dia, durante um ou mais dias[36].

Quando comparada com a administração oral da mesma dose, a infusão intravenosa de 1000 mg de metilprednisolona resulta em uma concentração plasmática maior (20-50 mg/L VS 5-10 mg/L). Além disso, a biodisponibilidade da administração oral é 50-70% da obtida com a infusão intravenosa[37].

A pulsoterapia com corticóides já é utilizada em várias doenças como nefrite lúpica, artrite reumatóide, pênfigo, doença de Crohn, esclerose múltipla, púrpura trombocitopênica idiopática e no tratamento da rejeição de transplante renal[37-39]. Na área da pneumologia, a pulsoterapia tem sido indicada no tratamento de crianças portadoras de doenças intersticiais pulmonares[40,41].

Há relatos da sua utilização em pacientes com BO pós-transplante[42]. No trabalho de Ratjen[43], nove pacientes pediátricos com BO pós-transplante foram tratados com pulsoterapia com metilprednisolona (10 mg/kg/dia três dias) por um período de um a seis meses (mediana quatro meses). Dos nove pacientes, seis eram hipoxêmicos, e após o tratamento houve normalização da saturação de oxigênio em todos. Dos nove pacientes, cinco fizeram a PFP antes do tratamento, e todos apresentaram estabilização da função pulmonar e melhora do VEF_1 após dois meses de tratamento ($p < 0,03$),

porém sem normalização. Sete pacientes apresentaram condição clínica estável sem deteriorização da função pulmonar no seguimento.

Porém, há apenas relato de seu uso em um paciente pediátrico com BO pós-infecciosa[21]. Até o momento, em nosso conhecimento, não há estudos com pulsoterapia com corticóides em pacientes pediátricos com diagnóstico de BO.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Primários

a) Avaliar parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos e de função pulmonar nos pacientes pediátricos com bronquiolite obliterante submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona.

b) Analisar a evolução clínica e laboratorial antes e após a pulsoterapia, e avaliar se ocorre melhora clínica, considerando-se o grau de hipoxemia, número de agudizações pulmonares, função pulmonar, número de internações hospitalares, uso prolongado de corticóide oral e de oxigenoterapia domiciliar.

2.2 Objetivo Secundário

Avaliar os efeitos adversos e complicações da pulsoterapia com altas doses de corticóide endovenoso.

3 MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12/09/2007, aprovou esta pesquisa, segundo o Protocolo n° 0695/07 (Anexo A).

3.2 Casuística

População estudada

Foram avaliadas 40 crianças na faixa etária de até 18 anos, de ambos os sexos, em seguimento ou que fizeram seguimento na Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com diagnóstico de bronquiolite obliterante e que foram submetidas à pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa.

Critérios diagnósticos

O diagnóstico de BO foi realizado com a presença de quadro clínico compatível (quadro respiratório obstrutivo persistente pelo menos seis semanas após episódio agudo de infecção das vias aéreas inferiores), junto com quadro tomográfico sugestivo (padrão mosaico, bronquiectasias) e/ou alterações histológicas sugestivas em biópsia pulmonar.

Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de BO que realizaram pelo menos seis ciclos de pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa, no período de 1996 a 2007.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com outros diagnósticos de doença pulmonar obstrutiva crônica, como fibrose cística, displasia broncopulmonar, imunodeficiência, deficiência de alfa-1-antitripsina, discinesia ciliar, tuberculose pulmonar ou cardiopatia, através de dados clínicos, radiológicos e/ou laboratoriais.

Foram excluídos os pacientes com BO que não completaram ao menos seis ciclos de pulsoterapia com metilprednisolona.

3.3 Metodologia

Foi realizada a análise retrospectiva dos dados contidos nos prontuários dos pacientes, preenchendo um questionário padrão para comparação (Anexo B).

Critérios de agudização

Os pacientes com BO apresentam sintomas persistentes de obstrução das vias aéreas, portanto foi considerado quadro de agudização pulmonar quando havia descrição de piora dos sintomas basais como tosse, chiado, dispnéia e taquipnéia, e/ou sinais de infecção como febre.

Critérios de melhora clínica

A pulsoterapia com metilprednisolona era suspensa quando havia melhora clínica, caracterizada por diminuição da freqüência das agudizações pulmonares e das internações hospitalares, suspensão da corticoterapia oral prolongada e da oxigenoterapia domiciliar.

Os pacientes inicialmente faziam ciclos mensais, conforme havia melhora clínica o intervalo entre os ciclos foram aumentados para cada dois meses e, caso o paciente continuasse estável, então a pulsoterapia era suspensa.

Análise estatística

Os dados clínicos e laboratoriais foram analisados em diferentes momentos após o início da pulsoterapia (6 m, 12 m, 18 m, 24 m), usando testes não paramétricos para comparação de medidas repetidas (Friedman, Wilcoxon), e para comparação múltiplas foi realizado o pós-teste de Dunn com nível de significância α= 5%.

4 RESULTADOS

4.1 Características Demográficas da População Estudada

Tabela 1 - Características demográficas de 40 crianças portadoras de BO

Características	n (%)
Sexo	
Masculino	30 (75%)
Feminino	10 (25%)
Idade gestacional	
Termo	35 (87%)
Pré-termo	5 (13%)
Aleitamento materno	
< 3m	21 (53%)
3 - 6m	17 (42%)
> 6m	2 (5%)
Antecedente familiar de asma	28 (72%)
Tabagismo domiciliar	22 (55%)
Número de cômodos*	
< 3	15 (38%)
3 - 5	21 (54%)
> 5	3 (8%)
Número de pessoas no domicílio	
< 3	3 (7%)
3 - 5	24 (60%)
> 5	13 (33%)
Cão/gato no domicílio**	13 (34%)

*1 paciente sem dados no prontuário; **2 pacientes sem dados no prontuário

4.2 Avaliação na Admissão Ambulatorial

Tabela 2 - Antecedentes clínicos de 40 crianças portadoras de BO

Antecedentes	Meses
Idade da 1ª crise de sibilância	0 - 48 m (média 7,4; mediana 4,5)
Idade do início da sibilância perene	0 - 150m (média 18,3; mediana 9,5)
Idade do diagnóstico	5 - 156m (média 42,9; mediana 25)
Hospitalizações	média 4/ano
	n (%)
Sibilância perene após 1ª crise	24 (60%)
Pneumonias de repetição	24 (60%)
Ventilação mecânica	21 (53%)
Uso de oxigênio domiciliar	8 (20%)
Uso de CE oral perene	23 (57%)
Uso de CE inalatório	19 (47%)

m = meses

Tabela 3 - Queixas e exame físico de 40 crianças portadoras de BO

Queixas/Exame físico	n (%)
Queixas	
Tosse persistente	23 (58%)
Dispnéia	26 (65%)
Chiado persistente	40 (100%)
Cianose referida	9 (23%)
Exame físico	
Taquipnéia*	16 (48%)
Aspecto cushingóide	8 (20%)
Aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax	23 (58%)
Baqueteamento digital	7 (18%)
Unha em vidro de relógio	2 (5%)
Ausculta pulmonar	
estertores difusos	24 (60%)
estertores localizados	7 (18%)
sibilos	33 (83%)

*7 sem dado no prontuário

Tabela 4 - Características tomográficas de 40 crianças portadoras de BO

Achados tomográficos	n (%)
Padrão em mosaico	29 (72%)
Espessamento brônquico	18 (45%)
Atelectasias	16 (40%)
Consolidação	12 (30%)
Bronquiectasias	11 (27%)
Hiperinsuflação	5 (12%)
Aprisionamento aéreo	5 (12%)
Síndrome de Swyer-James	1 (3%)

Anátomo-patológico e etiologia

A biópsia pulmonar foi realizada em 18 pacientes, com resultado de padrão constrictivo em 13 pacientes, celular em um paciente e em quatro foram inconclusivas.

A etiologia presumida foi infecciosa em 37 pacientes (história clínica e/ou sorologia), em dois casos foi aspirativa (pelo anátomo-patológico) e indeterminada em um caso.

Em cinco pacientes foi realizada a sorologia para vírus respiratórios na fase aguda, com os seguintes resultados: dois adenovírus, um vírus sincicial respiratório (VSR) e dois adenovírus + VRS.

Prova de função pulmonar

Devido à idade dos pacientes, na maioria lactentes, somente oito deles conseguiram realizar a espirometria pré e pós broncodilatador antes do início da pulsoterapia (idade 6-14 anos, média 9,6 anos). Dos oito pacientes, três apresentaram resposta ao broncodilatador de acordo com os critérios internacionais da *American Thoracic Society* (ATS) e da *European Respiratory Society* (ERS)[44].

Tabela 5 - Parâmetros espirométricos de 8 crianças portadoras de BO

Parâmetro	Média do valor predito (%)
CVF	77,2%
VEF_1	55,3%
$FEF_{25-75\%}$	35,7%

4.3 Acompanhamento Ambulatorial

Os pacientes foram acompanhados por um período em média de 51,6 meses (variando de 23 a 93 meses), sendo que ainda há 24 pacientes em seguimento ambulatorial. O número total de ciclos de pulsoterapia com metilprednisolona variou de 6 a 40 (média 20,2; mediana 18,5).

Tabela 6 - Aspectos do acompanhamento ambulatorial de 40 crianças portadoras de BO

Características	Tempo (meses)	Média	Mediana
Idade do acompanhamento	6-186	40,9	25,0
Tempo de acompanhamento*	23-93	51,6	49,2
Intervalo entre sintomas/diagnóstico	1-134	24,6	12,5
Idade da pulsoterapia	6-180	50,5	31,5
Intervalo entre sintomas/pulsoterapia	2-142	32,1	18,5
Tempo de pulsoterapia	6-48	26,2	24,0

* há 24 pacientes ainda em seguimento

Junto com a pulsoterapia com metilprednisolona, todos os 40 pacientes fizeram uso de corticóide inalatório para diminuir a hiperreatividade brônquica. Além disso, 23 pacientes (57,5%) utilizaram broncodilatadores de longa duração, 23 pacientes (57,5%) medicação anti-refluxo, 19 pacientes (47,5%) antibiótico profilático, 21 pacientes (52,5%) anti-hipertensivos, dois pacientes (5%) digoxina e 13 pacientes (33%) diuréticos.

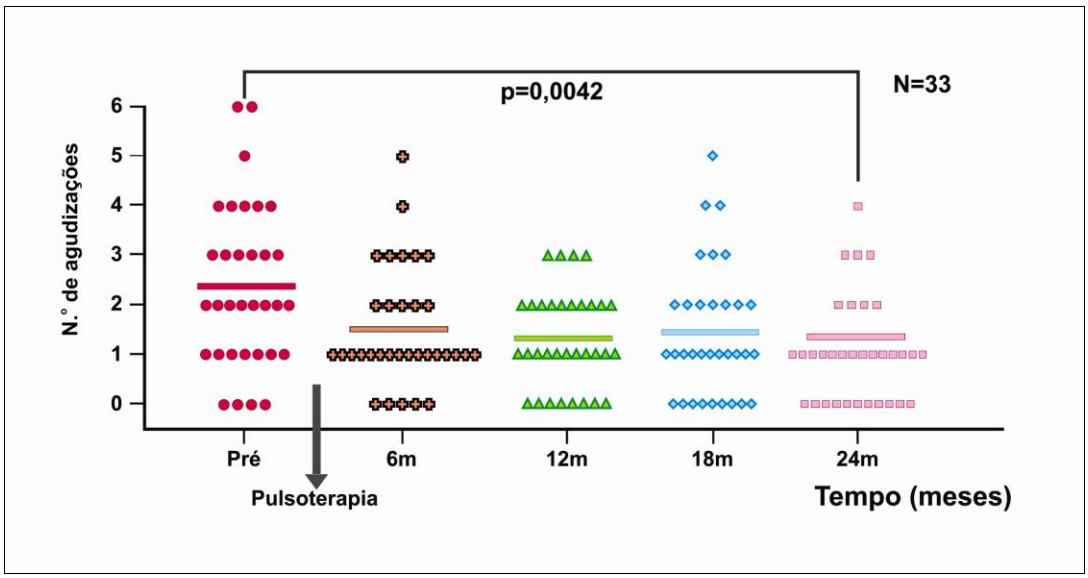
4.4 Evolução

Os dados clínicos e laboratoriais foram analisados em diferentes momentos antes e após o início da pulsoterapia (6 m antes e 6 m, 12 m, 18 m, 24 m após). Devido ao trabalho ser retrospectivo, nem sempre encontramos todos os dados anotados no prontuário, por isso o número total de pacientes analisados não totalizou 40 em todas as análises.

Agudizações pulmonares

Houve diminuição significativa no número de agudizações pulmonares comparando o período de 6 m antes da pulsoterapia e 24 m após (p = 0,0042).

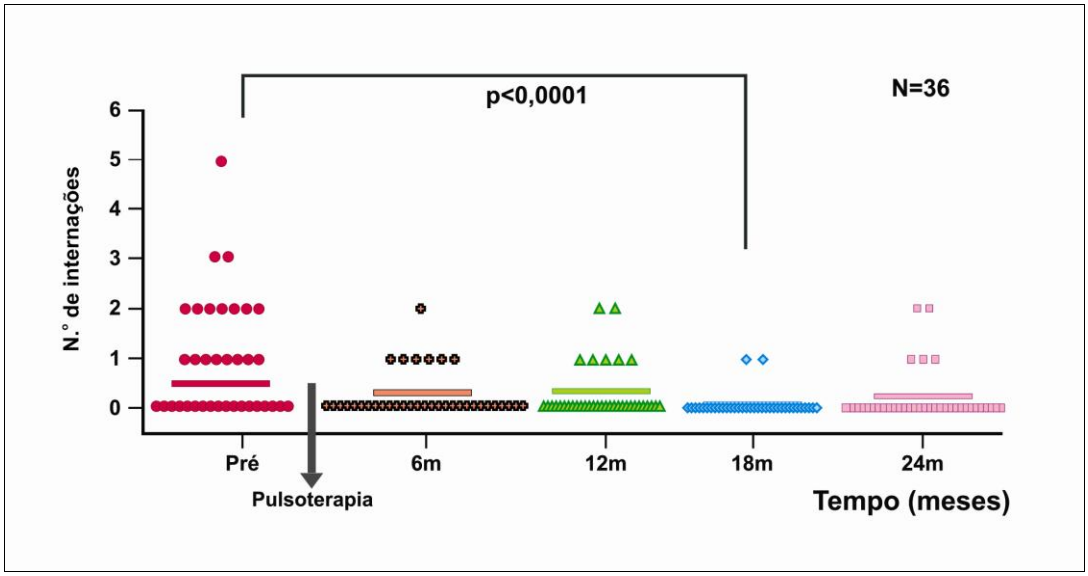
Gráfico 1 - Agudizações pulmonares antes e após o início da pulsoterapia



Internações hospitalares

Houve diminuição significativa no número de internações hospitalares comparando o período de 6 m antes da pulsoterapia e 18 m após (p < 0,0001).

Gráfico 2 - Internações hospitalares antes e após o início da pulsoterapia



Saturação de oxigênio

A avaliação inicial dos pacientes antes do início da pulsoterapia revelou hipoxemia ($satO_2$ < 93%)[45] em 29 dos 35 pacientes que fizeram a oximetria. Após um ano do início da pulsoterapia, 34 repetiram a oximetria e observamos no Gráfico 3 que houve melhora significativa na saturação de oxigênio (p = 0,0002). Após dois anos do início da pulsoterapia, 21 repetiram a oximetria e observamos no Gráfico 4 que também houve melhora significativa (p = 0,0005).

Gráfico 3 - Medida da saturação de oxigênio antes e após um ano do início da pulsoterapia

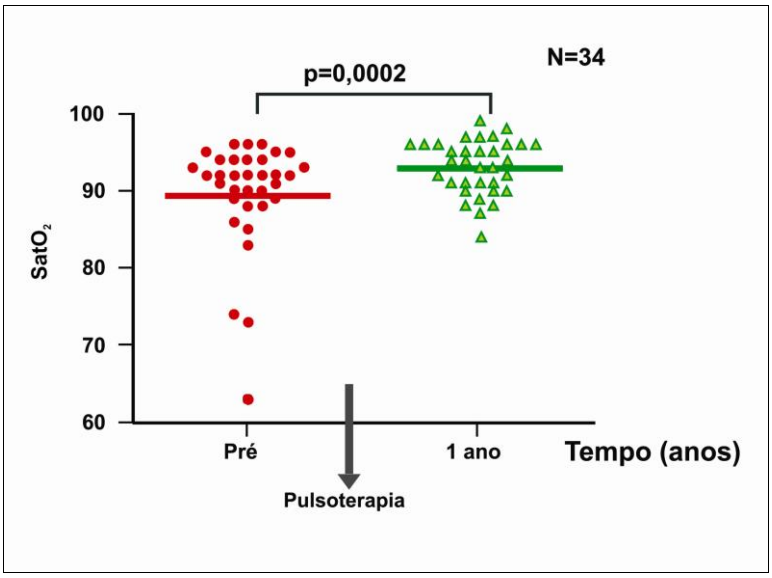
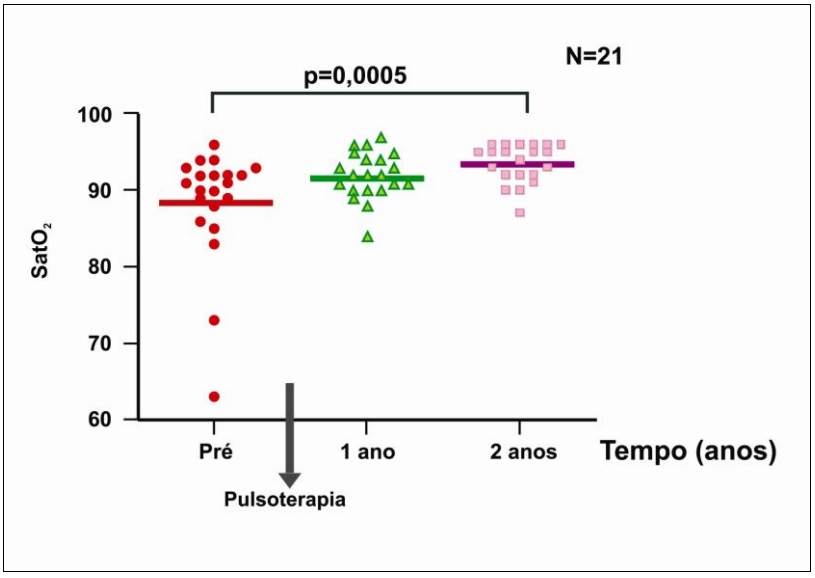


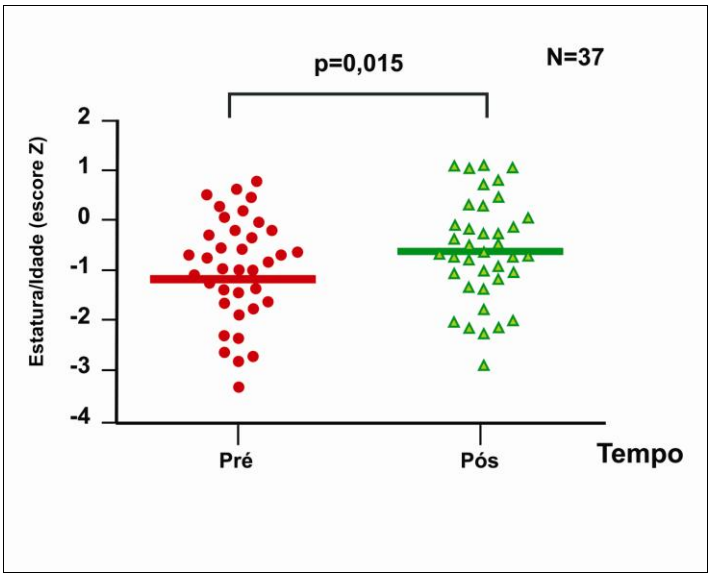
Gráfico 4 - Medida da saturação de oxigênio antes e após um e dois anos do início da pulsoterapia



Estatura

Houve um aumento significativo na estatura das crianças comparando o início e o final da pulsoterapia: o escore Z aumentou de -1,08 para -0,63 (p = 0,015).

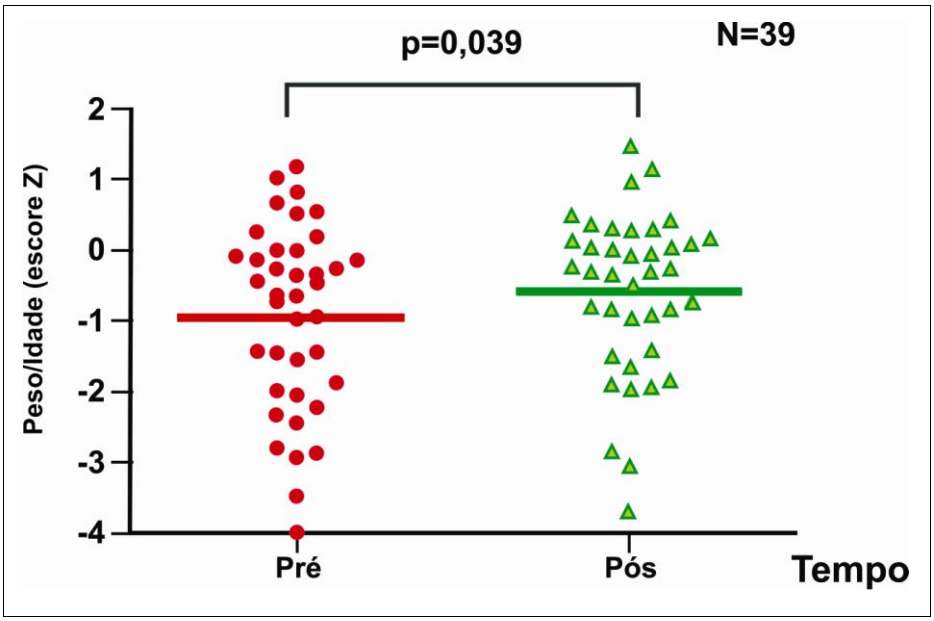
Gráfico 5 - Estatura/Idade (escore Z) dos pacientes com BO antes e após a pulsoterapia



Peso

Houve um aumento significativo no peso das crianças comparando o início e o final da pulsoterapia: escore Z aumentou de -0,91 para -0,59 (p = 0,039).

Gráfico 6 - Peso/Idade (escore Z) dos pacientes com BO antes e após a pulsoterapia



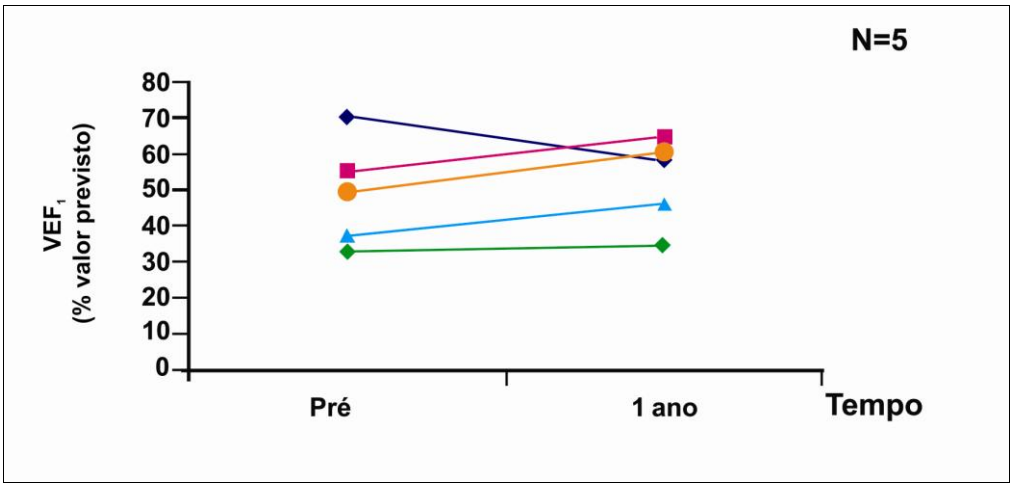
Prova de função pulmonar

Devido à idade dos pacientes, apenas oito realizaram a espirometria antes da pulsoterapia, e desses apenas cinco realizaram a espirometria após um ano do início da pulsoterapia, impossibilitando a análise estatística devido ao número reduzido.

Tabela 7 - Parâmetros espirométricos pré e pós pulsoterapia de 5 crianças portadoras de BO

Parâmetro	Média do valor predito (%)	
	Pré pulsoterapia	Após 1 ano da pulsoterapia
CVF	72,6%	78,9%
VEF_1	48,8%	52,6%
$FEF_{25-75\%}$	24,2%	22,9%

Gráfico 7 - Medida de VEF_1 de cinco crianças portadoras de BO antes e após um ano do início da pulsoterapia



Tomografia computadorizada de tórax

Dos 40 pacientes, 37 pacientes realizaram mais de uma tomografia de tórax no acompanhamento. Não houve normalização em nenhum paciente acompanhado no estudo.

Corticoterapia oral contínua

Dos 23 pacientes em corticoterapia oral contínua, foi possível suspensão em 20 (87%). O tempo necessário para a suspensão após o início da pulsoterapia foi em média 13,7 meses.

Oxigenoterapia domiciliar

Dos 20 pacientes inicialmente em oxigenoterapia domiciliar, foi possível a suspensão completa em seis pacientes. Em outros seis pacientes a oxigenoterapia contínua foi modificada para noturna.

Dos 40 pacientes, 38 fizeram o ecocardiograma na avaliação inicial, e 27 apresentavam hipertensão pulmonar (HP)[46]. Desses 27 pacientes, 23 repetiram o exame após o término da pulsoterapia, e houve resolução da hipertensão pulmonar em 16 deles.

Tabela 8 - Avaliação laboratorial pré e pós pulsoterapia de 40 crianças portadoras de BO

Características	n(%)	
	Pré pulsoterapia	Pós pulsoterapia
CE oral contínuo	23 (58%)	3 (8%)
Oxigenoterapia domiciliar		
Contínua	12 (30%)	3 (8%)
Noturna	8 (20%)	11 (28%)
Ecocardiograma com HP*	27 (71%)	7 (30%)

*38 pacientes fizeram o ecocardiograma, 23 repetiram o exame após o término da pulsoterapia

4.5 Complicações

Os efeitos adversos observados durante a infusão da pulsoterapia com metilprednisolona foram hiperglicemia, hipernatremia (medida do sódio sérico variou de 148 a 171 mEq/L) e hipertensão arterial aguda.

Tabela 9 - Análise das complicações metabólicas de 40 crianças portadoras de BO (número de ciclos = 808)

Complicação	Número de episódios	% dos ciclos
Hiperglicemia > 200 mg/dL*	74	9,1%
Hipernatremia	14	1,7%
Hipertensão arterial aguda	19	2,3%

*os pacientes não estavam em jejum no momento da coleta, pois a pulsoterapia é realizada no hospital dia no período após o almoço.

Complicações relacionadas à corticoterapia prolongada

A densitometria óssea foi realizada em 25 pacientes, sendo 13 com resultado normal, 11 com alteração e um limítrofe. Avaliados pela reumatologia, oito pacientes tiveram diagnóstico de osteoporose (um tinha diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico com tubulopatia perdedora de fósforo) e quatro deles fizeram uso de alendronato. Apenas dois pacientes tiveram aumento de fosfatase alcalina, ambos com densitometrias normais.

O fundo de olho foi realizado em 28 pacientes, sendo alterada em quatro deles, dos quais dois devido à hipertensão arterial sistêmica, um com cicatriz de toxoplasmose e um com catarata (diagnosticada um ano após a pulsoterapia).

A ultrassonografia de vias urinárias foi realizada em 37 pacientes, sendo alterada em sete pacientes, dos quais dois apresentavam nefrolitíase, quatro nefrocalcinose e uma discreta dilatação pielocalicial.

Nenhum paciente teve diagnóstico de diabetes mellitus durante o acompanhamento, sendo que três pacientes encaminhados para avaliação pela endocrinologia tiveram glicemias de jejum e hemoglobina glicosilada normais.

Dos 40 pacientes, 16 tiveram diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica[47], sendo que nove deles já recebiam medicamentos anti-hipertensivos mesmo antes de iniciar a pulsoterapia.

5 DISCUSSÃO

Os pacientes da nossa casuística eram predominantemente do sexo masculino e ainda lactentes (média de idade 9,5 meses), dados compatíveis com outros estudos[5,6,19,21,31]. Os principais sintomas relatados foram chiado persistente, dispnéia e tosse, e no exame físico observaram-se na maioria dos pacientes taquipnéia, sibilos e estertores na ausculta e aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax. Nossos pacientes apresentavam quadros graves, na avaliação inicial mais da metade (53%) havia necessitado de ventilação mecânica em internação anterior, 20% estavam ou fizeram uso de oxigenoterapia domiciliar, e a média de hospitalizações era de quatro vezes por ano.

Como em outros estudos[5,6,19,21,31], os principais achados na tomografia computadorizada de tórax foram padrão em mosaico, espessamento brônquico, atelectasias, consolidações e bronquiectasias. No estudo de Zhang[6] houve normalização da tomografia computadorizada de tórax em sete dos 31 pacientes após três anos de seguimento, porém no nosso trabalho não houve normalização em nenhum dos pacientes estudados.

A biópsia pulmonar foi realizada em 18 pacientes, e em 13 (72%) o resultado foi compatível com bronquiolite obliterante de padrão constrictivo. Como demonstrado no estudo de Mauad[7], a maioria dos pacientes pediátricos com BO pós-infecciosa apresentam este tipo de padrão histopatológico.

Uma limitação do nosso estudo foi a avaliação da função pulmonar, pois poucos pacientes estavam na faixa etária acima de cinco anos e conseguiram fazer a espirometria de forma adequada. Aparentemente houve estabilização da função pulmonar dos cinco pacientes avaliados durante o primeiro ano de tratamento, como demonstrado o Gráfico 7.

Com relação ao tratamento, todos pacientes receberam tratamento de suporte, ou seja, fisioterapia respiratória, oxigenoterapia domiciliar para os hipoxêmicos, orientação nutricional pelo risco de desnutrição e imunização contra pneumococo e influenza, além de antibióticos e broncodilatadores nas agudizações pulmonares.

Com relação aos corticóides, apesar do seu uso ainda ser controverso no tratamento da BO, em vários estudos publicados os pacientes receberam essa medicação. No estudo de Zhang[6], 23 dos 31 pacientes com BO (74%) utilizaram corticóide oral contínuo por um período de dois meses a dois anos. No estudo de Yalcin[22], 17 das 20 crianças acompanhadas (85%) foram tratadas com corticóide oral contínuo por um período variável de meses a anos. Nos estudos de Lobo[31] e de Chiu[18] as 10 crianças com BO de cada estudo receberam corticóide inalatório por um período de até três anos. E no estudo de Ratjen[43], os nove pacientes pediátricos com BO pós-transplante que foram tratados com pulsoterapia com metilprednisolona durante seis meses receberam concomitantemente corticóide inalatório.

No nosso estudo, todos pacientes receberam precocemente corticóide inalatório com objetivo de melhorar a hiperreatividade brônquica, e 23 deles (57,5%) faziam uso de corticóide oral contínuo no início da pulsoterapia. Foi

possível, devida à melhora clínica, a suspensão da corticoterapia oral contínua em 20 pacientes (87%) após o início da pulsoterapia com metilprednisolona, em média após 13,7 meses.

Nossos pacientes apresentaram melhora clínica, evidenciada pela diminuição das agudizações pulmonares após 24 meses do início do tratamento, pela diminuição do número de internações hospitalares após 18 meses e pelo aumento da saturação de oxigênio.

No início da pulsoterapia, 50% dos nossos pacientes utilizavam oxigenoterapia domiciliar (12 de maneira contínua e oito noturna). No estudo de Colom[5], 57% dos pacientes necessitaram oxigenoterapia domiciliar por período médio de 17 meses. No estudo de Kim[21], 48,4% dos pacientes eram hipoxêmicos. No nosso estudo, houve melhora na saturação de oxigênio nos dois primeiros anos de tratamento, permitindo a suspensão em seis pacientes (30%) e diminuição da oxigenoterapia domiciliar contínua para noturna em outros 6 (30%).

Portanto, na nossa experiência, os principais benefícios da pulsoterapia com metilprednisolona em BO ocorreram nos pacientes pediátricos em uso prolongado de corticóide oral contínuo com dificuldade do desmame e nos pacientes hipoxêmicos com dependência de oxigenoterapia domiciliar.

É possível que a melhora clínica observada nos pacientes com BO após dois anos de evolução pode ter sido provocada pelo crescimento pulmonar, o que acarreta aumento do diâmetro das vias aéreas, diminuindo a resistência e tornando-as menos vulneráveis à obstrução. Assim, poderíamos ter observado uma mudança fisiológica decorrente do

crescimento pulmonar normal, e não necessariamente uma regressão da doença como resultado da terapêutica empregada.

Ao contrário da BO pós-transplante, que apresenta mortalidade elevada (25-56%)[16], na BO pós-infecciosa em crianças uma melhora clínica é geralmente observada após dois a três anos de evolução. No estudo de Zhang[6] 22,6% dos 31 pacientes com BO pós-infecciosa apresentaram remissão clínica após dois anos de acompanhamento, 67,7% permaneceram com sintomas e a mortalidade foi de 9,7%. No estudo de Lobo[31], após 36 meses de seguimento, três das 10 crianças com BO apresentaram resolução clínica, cinco persistiam com sintomas, e houve óbito em um. No estudo de Chiu[18] todas 10 crianças com BO que foram acompanhadas apresentaram melhora clínica após dois a três anos de seguimento, mas nenhuma teve remissão total. No estudo de Yalcin[22] nenhum paciente teve remissão total dos sintomas após três anos de acompanhamento, mas 55% tiveram remissão parcial e a mortalidade foi 5%.

Para determinar se a melhora observada nos pacientes pediátricos com BO após dois anos de evolução foi realmente provocada pelo tratamento, o ideal seria um estudo controlado com grupo placebo. Porém, em virtude da gravidade desta doença, estudos dessa natureza seriam questionáveis do ponto de vista ético. Uma alternativa seria estudos com grupos recebendo formas diferentes de administração do corticóide, por exemplo, corticóide inalatório *versus* pulsoterapia sistêmica. No entanto, este tipo de estudo exigiria uma casuística maior, o que seria possível apenas em um estudo com desenho multicêntrico.

Além disso, devemos considerar que no trabalho de Cazzato[48] houve queda na função pulmonar dos 11 pacientes pediátricos com BO acompanhados por um período médio de 10 anos (queda de 1,01% no VEF_1 por ano e de 1,04% por ano no $FEF_{25-75\%}$), demonstrando que a doença pode ter um componente inflamatório, pode apresentar caráter progressivo e causar um declínio funcional paulatino. Portanto, o tratamento isolado de suporte apenas pode não ser suficiente para controlar o curso da doença e, nesta situação, o uso de medicações anti-inflamatórias poderia evitar a deterioração da função pulmonar.

Pelo fato de termos utilizados pioneiramente a pulsoterapia nos pacientes com BO e não existir experiência prévia da literatura, não havia critérios para determinar a duração e a suspensão do tratamento. Estabelecemos um critério empírico de a realizarmos mensalmente, por três dias, durante um período mínimo de seis meses, sendo que este período poderia ser prolongado até obter melhora clínica do paciente. Por esta razão o tratamento de alguns pacientes teve duração superior a dois anos, pois a melhora clinica só foi observada tardiamente. A reflexão sobre a análise retrospectiva dos dados, nos faz pensar que são desnecessários períodos muito longos, superiores há dois anos, e também que períodos inferiores a seis meses poderiam ser insuficientes. Estas hipóteses deveriam ser objetos de investigação em estudos posteriores.

Na maioria dos pacientes o diagnóstico de BO foi estabelecido tardiamente pela demora do encaminhamento dos casos para o nosso serviço. Pode ser que uma abordagem mais precoce, com a instituição da

pulsoterapia mais próxima à fase inflamatória inicial da doença, poderia ter maior impacto no seu curso e prognóstico, bem como na otimização do tempo de pulsoterapia, com possibilidade de redução da dosagem, duração do tratamento e dos seus efeitos adversos. Infelizmente, na nossa casuística não houve número de pacientes suficiente para permitir a comparação da eficácia de acordo com o tempo decorrido entre os sintomas e o início do tratamento. No futuro, estudos multicêntricos com um número maior de pacientes devem ser realizados para permitir conclusões mais detalhadas.

Com relação aos efeitos colaterais da pulsoterapia com corticóides[37,39,49-52], a maioria dos efeitos colaterais não são graves: distúrbio do sono, flushing facial, artralgia, hiperglicemia transitória, epigastralgia, gosto metálico na boca. Efeitos colaterais graves são raros e incluem arritmias cardíacas, distúrbios eletrolíticos (hipocalemia), osteonecrose asséptica, sepse, convulsão, psicose aguda, sangramento gastrointestinal, anafilaxia, edema pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita. As complicações graves estão geralmente relacionadas a pacientes com outros fatores de risco, por exemplo, sepse e arritmia cardíaca em transplantados, e psicose em pacientes lúpicos.

Em pacientes transplantados renais, a pulsoterapia com corticóides pode provocar perda da função renal, mas em pacientes com função renal normal apenas uma proteinúria mínima e diminuição transitória da excreção de sódio foram relatados[53].

Em geral, a pulsoterapia com corticóides é bem tolerada, e os estudos controlados em grande escala, incluindo outras doenças que não a BO, demonstram que apresenta risco pequeno de complicações a curto e longo prazo[38].

No nosso estudo, as complicações relacionadas à infusão da pulsoterapia com metilprednisolona foram hiperglicemia em 9% dos ciclos, hipernatremia em 1,7% e hipertensão arterial em 2,3%. Essas complicações em geral foram transitórias, nenhum paciente teve diagnóstico de diabetes mellitus e a maioria dos picos hipertensivos ocorreu em pacientes que já tinham diagnóstico de HAS.

As complicações crônicas do uso prolongado de corticóides (como osteoporose, catarata, HAS e nefrolitíase) não podem ser atribuídas apenas à pulsoterapia, pois 23 pacientes já estavam em uso de corticoterapia oral prolongada antes do início da pulsoterapia, e todos utilizavam corticóides sistêmicos nas agudizações e internações hospitalares.

Em pacientes pediátricos, há sempre uma preocupação com relação ao efeito dos corticóides no crescimento. Nos nossos pacientes observamos, após a pulsoterapia, aumento no escore Z de altura/idade (de -1,08 para -0,63) e no escore Z de peso/idade (de -0,91 para -0,59). Assim, a pulsoterapia aparentemente não interferiu no ganho pôndero-estatural, ao contrário, houve uma melhora, provavelmente pela estabilização clínica dos pacientes.

Embora não seja possível afirmar que a pulsoterapia com metilprednisolona provocou a melhora clínica observada, evidenciamos que

o tratamento é razoavelmente seguro, não provocou complicações graves nem deteriorização da função pulmonar. Assim, pode ser considerada no tratamento em pacientes pediátricos com BO, principalmente se forem hipoxêmicos ou houver dificuldade na suspensão do corticóide oral contínuo.

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente estudo permitem chegar às seguintes conclusões:

a) Nesta população de pacientes pediátricos com diagnóstico de BO e tratados com pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa, houve uma redução do número de agudizações pulmonares e internações hospitalares, e foi possível a suspensão da corticoterapia oral contínua e da oxigenoterapia domiciliar em um número significativo de pacientes.

b) A pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa foi um procedimento relativamente seguro nestas crianças com BO, seus efeitos colaterais foram escassos e não graves.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12/09/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0695/07**, intitulado: "**EVOLUÇÃO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM BRONQUIOLITE OBLITERANTE SUBMETIDOS À PULSOTERAPIA COM METILPREDNISOLONA ENDOVENOSA.**" apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Joaquim Carlos Rodrigues**

Pesquisador (a) Executante: **Silvia Onoda Tomikawa**

CAPPesq, 14 de Setembro de 2007

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br -sol

Anexo B - Protocolo BO - Pulsoterapia

Protocolo BO – Pulsoterapia

Nome:
Registro:
Data de nascimento:
Cor: Sexo:

CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS:
Renda Familiar (Sal. Mínimo) : <3 ☐ 3-5 ☐ >5 ☐
Número Pessoas Domicílio : <3 ☐ 3-5 ☐ >5 ☐
Moradia : Favela/Cortiço ☐ Rural ☐ Urbano não favelado ☐
Número de Cômodos : <3 ☐ 3-5 ☐ >5 ☐
Saneamento Básico : Água encanada ☐ Rede de Esgoto ☐

CONDIÇÕES AMBIENTAIS:
Tabagismo domiciliar : Pai ☐ Mãe ☐ Outro ☐
Cão/ Gato domicílio ☐

CONDIÇÕES DE NASCIMENTO:
Termo ☐ Pretermo ☐ Peso Nascimento < 2 kilos ☐
Alta berçário após 5 dias ☐
Necessidade 02 ☐ : n.o dias: <3 ☐ 3-7 ☐ >7 ☐
Ventilação mecânica ☐ Patologia Resp.à alta ☐

ANTECEDENTES PESSOAIS:
Leite materno exclusivo : < 3 M ☐ 3-6 M ☐ 6 M ☐
Eczema atópico ☐ Urticária ☐ Rinite ☐
Tratamento tbc anterior ☐ Bronquiolite progressiva ☐
Síndrome aspirativa ☐ Sibilância ant. quadro perene ☐
Esquema básico de vacinação : Completo ☐ Especiais:_____

ANTECEDENTES FAMILIARES:
Nível escolaridade pais: primário ☐ secundário ☐ universitário ☐
Morbidade: Tbc ☐ Asma ☐ Óbito doença resp. ☐ Alergias ☐
Consangüinidade ☐ Pneumopatias ☐

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DESDE O AGRAVO INICIAL ATÉ O DIAGNÓSTICO:
☐ Tosse ☐ Dispnéia ☐ Broncoespasmo ☐ Peito Cheio
Cianose: ☐ contínua ☐ em crises
☐ Pneumonias de repetição (≥3x)

EVOLUÇÃO DO QUADRO ANTES DO DIAGNÓSTICO
Hospitalização por doença respiratória <3 ☐ 3-5 ☐ >5 ☐
Ventilação mecânica ☐
Corticoterapia sistêmica: ☐ perene: duração _____
☐ intermitente
Corticoterapia inalatória ☐
Uso de B2 ☐ VO ☐ inalatório
☐ contínuo ☐ intermitente
Uso de aminofilina ☐

IDADE DE DIAGNÓSTICO: (em meses)
Idade de primeiro episódio de sibilância: _____
Idade de início do quadro perene (>6 semanas de sintomas): _____
Idade do diagnóstico tomográfico de BO: _____

Documentação radiológica:
Rx de tórax - datas:

Tomografias de tórax – datas:

Exame anátomo patológico (biópsia pulmonar) – data :
Resultado:

Conclusão: □ BO constritiva □ BO proliferativa □ BOOP

DIAGNÓSTICOS:
BO de provável etiologia:
□ Infecciosa Vírus isolado :
□ □Aspirativa
□ □Pós transplante
□ □Outras causas : □

Doenças associadas:
Síndrome aspirativas: □ RGE □ Incoordenação motora na deglutição
□ Cor Pulmonale Pressão média da artéria pulmonar :
□ Imunodeficiências:
□ Outras:

EXAME FÍSICO (quadro da suspeita diagnóstica de BO):
Data do exame:
Peso: _____ Percentil: _____ Altura: _____ Percentil: _____
FR: _____ FC: _____ PA: _____
□ Fácies Cushingóide
□ Deformidade Torácica (aumento do diâmetro AP)

Propedêutica Pulmonar:
Tiragem □
Percussão : □ Normal □ Alterado :
Ausculta: □ Normal □ ↓ MV difusa □ ↓ MV localizada
□ Broncofonia normal □ Broncofonia aumentada
□ Estertores localizados □ Estertores difusos
□ Sibilos localizados □ Sibilos difusos

Propedêutica Cardíaca: □ Normal □ Alterada :

Propedêutica Abdominal : □ Normal □ Alterada :

Extremidades: □□ Normal □ Baqueteamento □ Unhas em vidro de relógio
□Cianose □□□ Edema

CONDUTAS TERAPÉUTICAS:
□ Pulsoterapia Início: Número de ciclos já realizados:
Último ciclo:
□ Broncodilatador: □ Inalatório □ Spray
□ Diário □ Intermitente
Nome do broncodilatador: Freqüência diária:
□ Corticoterapia sistêmica: Corticóide : Dose diaria :
□ Corticoterapia Inalatória: Corticóide : Dose diaria :
□ Cardiotônicos Nome:
□ Vasodilatador Nome:
□ Diuréticos Nome:
□ Oxigenioterapia : Noturna □ Contínua □ Dose L/min:
□ Outros:

EVOLUÇÃO CLÍNICA:
Sintomas Perenes:
VAS: Obstrução □ Rinorréia □ Prurido □ Espirros □
VAI: Tosse □ Chiado □ Secreção Pulmonar □ Dispnéia □ Dor torácica □ Cianose □
Agudizações no período:
Pneumonia □ Bronquite catarral □ Piora do chiado □ Sinusite □ Otite □
Descompensação cardíaca □
Visitas ao PS : nenhuma □ 1 □ 2 □ >de 2 □
Internações no período interconsulta: 1 □ > 1 □
Tempo de internação : < 7 dias □ de 7 a 30d □ > de 30d □

*Anotar FR, satO2, n.o de agudizações e internações crises a cada 6 meses:

CONTROLE LABORATORIAIS / DATA:

EXAME	DATA	RESULTADO
Oximetria		
CA/P/FA ácida		
HMG/TGO/TGP/COAG		
Gasometria		
Cintilog. V/P		
RX de TX		
ECO c/ PMAP		
CT de TX		
USG de vias urinárias		
Fundo de olho		
Densitometria óssea		

FUNÇÃO PULMONAR:

	Espirometria basal(primeira)	Espirometria basal (última)
Data		
idade		
CV%		
VEF1 %		
VEF1/CVF%		
FEF 25-75%		
Laudo	□ Espirometria normal □ DV obstrutivo □ DV obstrutivo com CV ↓ □ DV restritivo □ DV combinado	□ Espirometria normal □ DV obstrutivo □ DV obstrutivo com CV ↓ □ DV restritivo □ DV combinado
Grau de obstrução	□Leve □Moderado □Grave	□Leve □Moderado □Grave
Resposta a BD	□ Positiva %VEF1 (ao basal): %VEF1 (previsto): ΔVEF1absoluto (ml): □ Negativa	□ Positiva %VEF1 (ao basal): % VEF1(previsto): ΔVEF1absoluto (ml): □ Negativa

8 REFERÊNCIAS

1. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20(3):272-8.

2. Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39(3):193-208.

3. Zhang L, Silva FA. Bronchiolitis obliterans in children. *J Pediatr Rio J*. 2000; 76(3):185-92.

4. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest.* 1988; 93(3):460-6.

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

6. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Camargo JJ, da Silva Porto N, Abreu e Silva FA. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 29(5):341-50.

7. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 33(6):466-74.

8. King TE, Jr. Miscellaneous causes of bronchiolitis: inhalational, infectious, drug-induced, and idiopathic. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003; 24(5):567-76.

9. Laohaburanakit P, Chan A, Allen RP. Bronchiolitis obliterans. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 25(3):259-74.

10. Leong MA, Nachajon R, Ruchelli E, Allen JL. Bronchitis obliterans due to Mycoplasma pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 23(5):375-81.

11. McLoud TC, Epler GR, Colby TV, Gaensler EA, Carrington CB. Bronchiolitis obliterans. *Radiology*. 1986; 159(1):1-8.

12. Massie R, Armstrong D. Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans post respiratory syncytial virus infection: think again. *J Paediatr Child Health*. 1999; 35(5):497-8.

13. Hirschheimer M, Silva PS, Giudici R, Carrilho M, Mauad T, Ishida M. Simultaneous viral infection and childhood bronchiolitis obliterans. *Braz J Infect Dis*. 2002; 6(3):146-8.

14. Kajon AE, Mistchenko AS, Videla C, Hostal M, Wadell G, Avandaño LF. Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol*. 1996; 48(2):151-6.

15. Murtagh P, Kajon A. Chronic pulmonary sequelae of adenovirus infection. *Pediatr Pulmonol*. Suppl 1997; 16:150-1.

16. Chan A, Allen R. Bronchiolitis obliterans: an update. *Curr Opin Pulm Med*. 2004; 10(2):133-41.

17. Teper A, Fischer GB, Jones MH. Respiratory sequelae of viral diseases: from diagnosis to treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2002; 78 Suppl 2:S187-94.

18. Chiu CY, Wong KS, Huang YC, Lin TY. Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *J Paediatr Child Health*. 2008; 44(3):129-33.

19. Castro-Rodriguez JA, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41(10):947-53.

20. 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*. 2009; 44(5):450-6.

21. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, White CW. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest*. 2001; 120(4):1101-6.

22. Yalcin E, Dogru D, Haliloglu M, Ozçelik U, Kiper N, Göçmen A. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration*. 2003; 70(4):371-5.

23. Chan PW, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology*. 2000; 5(4):369-75.

24. Zhang L, Irion K, da Silva PN, Abreu e Silva F. High-resolution computed tomography in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Thorac Imaging*. 1999; 14(2):85-9.

25. Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*. 1998; 28(1):23-9.

26. Koh YY, Jung dE, Koh JY, Kim JY, Yoo Y, Kim CK. Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans. *Chest*. 2007; 131(5):1454-60.

27. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(5):566-70.

28. Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 2004; 26:64-5.

29. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44(11):1065-9.

30. 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):323-30.

31. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, Azevedo I, Vaz LG. Pos-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Rev Port Pneumol*. 2007; 13(4):495-509.

32. Mancuso M, Pacchioni D, Ruffini E, Cavallo A, Fisosso P, Viale A, Solidoro P, Bignamini E. Successful bilateral lung volume reduction in a child with emphysema from bronchiolitis obliterans. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 128(4):645-7.

33. Shitrit D, Bendayan D, Gidon S, Saute M, Bakal I, Kramer MR. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(9):1440-3.

34. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(1):121-5.

35. 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*. 1958; 66(6):691-707.

36. Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr*. 2008; 75(10):1057-66.

37. Roujeau JC. Pulse glucocorticoid therapy. The 'big shot' revisited. *Arch Dermatol*. 1996; 132(12):1499-502.

38. Sabir S, Werth VP. Pulse glucocorticoids. *Dermatol Clin*. 2000; 18(3):437-4ix.

39. Hari P, Srivastava RN. Pulse corticosteroid therapy with methylprednisolone or dexamethasone. *Indian J Pediatr*. 1998; 65(4):557-60.

40. Desmarquest P, Tamalet A, Fauroux B, Boule M, Boccon-Gibod L, Tournier G, Clemet A. Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 26(5):332-8.

41. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J*. 2004; 24(4):686-97.

42. Griese M, Rampf U, Hofmann D, Führer M, Reinhardt D, Bender-Götze C. Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twenty-four years of experience in a single pediatric center. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 30(5):393-401.

43. Ratjen F, Rjabko O, Kremens B. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36(2):135-8.

44. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26(5):948-68.

45. Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, Hicks B, Jardine E, Jones RC, Magee AG, Primhak RA, Samuels MP, Shaw NJ, Stevens S, Sullivan C, Taylor JA, Wallis C; Paediatric Section of the Home Oxygen Guideline Development Group of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax*. 2009; 64 Suppl 2:ii1-26.

46. *Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. 2005.

47. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. *V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial*. 2006.

48. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Loroni L, Bertelli L, Colonna S, Zappulla F, Timoncini G, Cicognani A. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(4):381-90.

49. Wollheim FA. Acute and long-term complications of corticosteroid pulse therapy. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1984; 54:27-32.

50. Kumari R, Uppal SS. First report of supraventricular tachycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy, with a brief review of the literature. *Rheumatol Int*. 2005; 26(1):70-3.

51. Akikusa JD, Feldman BM, Gross GJ, Silverman ED, Schneider R. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone. *Pediatrics*. 2007; 119(3):e778-82.

52. Miura M, Ohki H, Yoshiba S, Ueda H, Sugaya A, Satoh M, Yamagishi H. Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2005; 90(10):1096-7.

53. Sakemi T, Yamaguchi M, Fujimi S, Sagano Y, Ushida M. Effects of the methylprednisolone pulse therapy on renal function. *Am J Nephrol*. 1991; 11(1):48-53.