



PROVAS ACADÉMICAS
NA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA
INSTITUTO DE FORMAÇÃO AVANÇADA

Doutoramento:

Medicina

Nome do Aluno:

Teresa Isabel Crisóstomo de Campos Bandeira

Tema da Tese:

Contribuição para o Estudo das Origens Pediátricas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica do Adulto. Bronquiolite Obliterante Pós-Infecçiosa.

Área:

Medicina

Especialidade:

Pediatria

Data da Defesa:

18/02/2011

Classificação:

Aprovado com Distinção e Louvor por Unanimidade

Júri:

Presidiu o Presidente do Conselho Científico da FMUL, Professor Doutor Rui Manuel Martins Victorino e estiveram presentes os vogais Doutores: Maria Inês Ferreira Águeda de Azevedo, da Universidade do Porto, Cristina Bárbara Prista Caetano, da Universidade Nova de Lisboa, João Carlos Campos Gomes Pedro, José Augusto Gamito Melo Cristino, António Apolinário Bugalho de Almeida, José Luís Bliebernick Ducla Soares e José António Reis Costa Trindade todos da Universidade de Lisboa.



PROVAS ACADÉMICAS
NA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA
INSTITUTO DE FORMAÇÃO AVANÇADA

Resumo

Contribuição para o Estudo das Origens Pediátricas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica do Adulto –
Bronquiolite Obliterante Pós-Infeciosa.

Os doentes com Bronquiolite Obliterante (BO) são em regra referenciados pela gravidade da sua situação clínica. A maioria apresenta tosse persistente, dispneia e perturbação do crescimento após um episódio de bronquiolite mais grave e com evolução mais arrastada. Fervores à auscultação pulmonar são uma constante. Desconhece-se a evolução a longo prazo de bronquiolite obliterante e permanece alguma confusão diagnóstica entre esta e outras doenças pulmonares obstrutivas crónicas com início precoce na vida.

A identificação de marcadores que identifiquem a BO, que determinem a sua expressão fenotípica, extensão do compromisso e a evolução clínica e fisiopatológica, constitui um desafio na investigação diagnóstica da doença pulmonar obstrutiva crónica.

Esta tese teve como principal objectivo caracterizar alterações funcionais respiratórias e imagiológicas que, de forma específica, permitissem quantificar a gravidade do atingimento fisiopatológico da BO e identificar factores diagnósticos que, em conjunto, permitissem distingui-la de outras patologias obstrutivas, como Asma problemática ou de difícil controlo (Asma), e pudessem ser utilizados como marcadores prognósticos e de resposta a terapêuticas.

Foi desenhado um estudo com duas componentes, uma longitudinal observacional, retrospectiva, com medições repetidas em duas populações (BO e Asma) e outra consistindo no estudo transversal, comparativo entre as duas populações.

O estudo longitudinal investiga a extensão do compromisso fisiopatológico e compara a velocidade de crescimento ou declínio dos resultados funcionais respiratórios e antropométricos em 30 doentes com BO, comparativamente a 28 doentes com asma, ao longo de um período médio de observação por doente, de 6 anos, abrangendo desde o grupo pré-escolar ao adulto jovem. Para determinar os declives dos resultados dos estudos funcionais respiratórios (EFR) foi utilizado o método de modelação para medições repetidas ao longo do tempo, “general linear mixed model”.

O estudo transversal investiga a associação entre compromisso da estrutura e função, através da análise dos resultados de EFR e de achados de TC de alta resolução (TC-AR) e dos factores de risco clínicos, ambientais, atópicos e inflamatórios e o seu impacto na evolução clínica, na globalidade dos doentes e por grupo de diagnóstico. Neste estudo incluíram-se 25 doentes com BO e 15 doentes com Asma, maioritariamente subgrupos da anterior análise. Por último, através de análises de curvas ROC e de clusters, pretendeu-se investigar o poder discriminante destas variáveis face à precisão diagnóstica para BO e Asma e a eventual identificação de um grupo com características de sobreposição.

Os resultados deste estudo evidenciam a precocidade do declínio dos volumes pulmonares e dos débitos ventilatórios nos doentes com BO (z-score FEV1-0,09/ano e FEV1/FVC -0,17/ano), com persistência do padrão de retenção gasosa, claramente distintos do que ocorre no grupo Asma. Nos doentes com Asma verifica-se aumento dos volumes pulmonares e dos débitos ventilatórios e apenas a razão FEV1/FVC decresce, embora com uma velocidade de declínio significativamente diferente (z-score FEV1 +0,02/ano e FEV1/FVC-0,02/ano).

O padrão de retenção aérea foi um achado fisiopatológico importante no grupo BO e embora se tivesse verificado um declínio da razão RV/TLC ao longo dos anos, estes doentes permaneciam insuflados na última avaliação. O TLC manteve-se normal na quase totalidade dos doentes. Uma resposta positiva ao broncodilatador foi mais frequente no grupo Asma, mas verificou-se numa proporção significativa de

doentes com BO, distinta de acordo com o valor seleccionado para a sua valorização (variação percentual ou volume de variação relativamente ao basal).

Em ambos os grupos verificou-se um predomínio do género masculino e de exposição ao fumo de tabaco (superior a 60%). Internamento prolongado por um episódio agudo de doença respiratória inferior, numa criança previamente saudável, sobretudo consequente a uma infecção grave de etiologia viral, e a persistência de ferveres na auscultação pulmonar foram os factores clínicos que caracterizaram BO. Em ambos os grupos ocorreu perturbação nutricional, traduzida por IMC revelador de desnutrição ou excesso de peso/obesidade, numa proporção elevada de doentes. A atopia ocorreu com maior frequência no grupo Asma, sem que se tivessem demonstrado associações determinantes com outros factores.

Verificou-se associação entre o compromisso funcional e a extensão e gravidade dos achados morfológicos encontrados na TC-AR, com particular relevância nos doentes do grupo BO, sendo quase imperceptível no grupo Asma, proporcionando elementos adicionais para a caracterização e discriminação entre estes diagnósticos.

Aumento do volume pulmonar, hipoatenuação inspiratória, retenção gasosa expiratória e padrão de atenuação em mosaico foram achados de TC-AR em ambos os grupos de diagnóstico. Porém, a extensão destas alterações em conjunto com bronquiectasias, espessamento da parede brônquica e bronquiolectasias foram mais graves nos doentes com BO, permitindo a discriminação com o grupo Asma.

A conclusão mais surpreendente desta tese é ter verificado uma enorme sobreposição entre o espectro das características clínicas, funcionais, imagiológicas e atópicas entre os doentes com BO e a asma de difícil controlo. Na análise final, FVC%t, FEV1 (ml), testes de sensibilidade cutânea, IgE para *D. pteronyssinus* e padrão em mosaico de atenuação, foram as variáveis que apresentaram valores mais extremos na identificação dos grupos de diagnóstico BO e Asma e permitiram a identificação de um 3º grupo com características de sobreposição, com valores intermédios entre ambas as patologias.

Demonstrou-se, adicionalmente, a aplicabilidade de ferramentas de medida, interpretação e análise, com poder diagnóstico em diferentes doenças pulmonares obstrutivas crónicas, num largo espectro etário, permitindo a continuidade de avaliação na transição entre a idade pediátrica e a idade adulta.

Os resultados desta investigação poderão influenciar o desenho de estudos e os cálculos, em investigações futuras, e em ensaios clínicos terapêuticos.