

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PNEUMOLOGIA**

**BRONQUIOLITE OBLITERANTE E INFECÇÃO POR  
CITOMEGALOVIRUS EM PACIENTES  
TRANSPLANTADOS DE PULMÃO**

**Letícia Beatriz Sanchez**

**Prof. Orientador: José da Silva Moreira**

**Porto Alegre – 2005**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PNEUMOLOGIA**

**BRONQUIOLITE OBLITERANTE E INFECÇÃO POR  
CITOMEGALOVIRUS EM PACIENTES  
TRANSPLANTADOS DE PULMÃO**

**Letícia Beatriz Sanchez**

**Orientador: Dr. José da Silva Moreira**

Trabalho apresentado como requisito para a obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade do Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

**Porto Alegre – 2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

S211b

**Sanchez, Leticia Beatriz**

**Bronquiolite obliterante e infecção por citomegalovírus em pacientes transplantados / Leticia Beatriz Sanchez; orient. José da Silva Moreira. Porto Alegre: UFRGS, 2006. Xii, 32f.: il. tab.**

**Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Pneumologia.**

**1. Bronquiolite obliterante. 2. Citomegalovírus – infecção. 3. Pulmão – transplante. I. Moreira, José da Silva. II. Título.**

CDD 616.23

CDU 616.233-002

**Ruth B. F. Oliveira  
Bibliotecária – CRB10/501**

**DEDICATÓRIA**

**A mi madre, Beatriz,  
por su amor incondicional**

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Beatriz, pelo seu amor constante e pelo seu apoio e compreensão, apesar da distância;

Ao meu pai, Luis, de quem aprendi a paixão pela profissão e o compromisso com a vida;

Aos meus irmãos, Pablo e Frederico, grandes pilares e amores da minha vida;

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Moreira, pelo seu permanente apoio e intensiva preocupação científica na confecção deste trabalho. Sem ele, o mesmo teria sido muito mais difícil;

Ao Dr. Jorge Hetzel, por abrir as portas do Pavilhão Pereira Filho e depositar sua confiança em mim, permitindo-me ainda sem me conhecer, realizar a especialidade que marcará o meu futuro;

Ao Prof. Dr. José Camargo, inigualável mestre, por dar-me a oportunidade de trabalhar ao seu lado e mostrar-me a cada dia o apaixonante mundo do transplante pulmonar;

Ao Dr. Eduardo Garcia, por ter me incentivado para a realização do meu mestrado e pelos ensinamentos durante o período de convívio;

Aos meus colegas, Dr. Sadi Schio e Dr. Spencer Camargo, nos quais não somente descobri grandes profissionais, mas também amizades perduráveis;

Aos Drs. Bruno Palombini e Luiz Carlos Corrêa da Silva, professores da Residência, pneumologistas de excelência admirável;

Aos Drs. Juliana, Jean e Cristiane, colegas durante a minha Especialização, que tantas vezes me ajudaram quando não entendia os pacientes e que riram junto comigo com os erros de *“portunhol”*. Sempre os levarei no coração.

À Kelly, secretária de capacidade indiscutível, por dedicar-me seu tempo na organização dos prontuários;

Aos profissionais do Laboratório de Imunologia do Hospital Dom Vicente Scherer, pela colaboração na coleta de dados.

Gratidão também a todos os médicos e funcionários do Pavilhão Pereira Filho, por fazerem dessa grande Instituição o meu segundo lar.

SUMÁRIO

FICHA CATALOGRÁFICA .....	III
DEDICATÓRIA .....	IV
AGRADECIMENTOS .....	V
SUMÁRIO .....	VI
LISTA DE TABELAS E FIGURAS .....	VII
LISTA DE ABREVIATURAS .....	VIII
RESUMO .....	IX
ABSTRACT .....	XI
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>01</b>
Revisão Da Literatura.....	03
A rejeição crônica.....	03
Biópsia Trans-Brônquica e a Biópsia a Céu Aberto.....	09
O Tratamento da Bronquiolite Obliterante.....	10
Citomegalovírus.....	11
<b>OBJETIVO.....</b>	<b>18</b>
<b>PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>19</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>28</b>

**LISTA DE FIGURAS E TABELAS**

<b>Figura 1:</b> Infiltração inflamatória submucosa em fase inicial de BO.....	05
<b>Figura 2:</b> Obliteração dos espaços aéreos por infiltrado fibromixóide em fase mais avançada da BO.....	05
<b>Figura 3:</b> Pós-operatório de 2 anos de Tx pulmonar unilateral esquerdo por fibrose pulmonar, com sinais tomográficos sugestivos de BO (infiltrado tipo mosaico).....	08
<b>Figura 4:</b> CT de tórax em paciente transplante de pulmão, 3 anos após a cirurgia com desenvolvimento de bronquiolite. Acentuada redução de volume do pulmão esquerdo transplantado.....	08
<b>Figura 5:</b> Paciente transplantado de pulmão por enfisema, com desenvolvimento citomegalovírus no pós-operatório, com boa resposta à terapêutica.....	14
<b>Tabela 1:</b> Classificação da Síndrome da Bronquiolite Obliterante.....	06
<b>Tabela 2:</b> Características demográficas da população de estudo.....	20
<b>Tabela 3:</b> Análise dos pacientes que desenvolveram ou não bronquiolite obliterante.....	22

**LISTA DE ABREVIATURAS**

BO: Bronquiolite Obliterante

CMV: Citomegalovírus

D/R: Doador/Receptor

FEF25-75: Fluxo médio expiratório máximo

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

M/M: Mulher/Mulher

SBO: Síndrome de Bronquiolite Obliterante

VEF1: Volume expiratório Forçado no primeiro segundo

-/+ : Dado negativo / positivo



## RESUMO

**Introdução:** Cerca de metade dos pacientes transplantados de pulmão morrem dentro de cinco anos após o procedimento. As perdas estão com a complexidade pós-operatória inicial (falência precoce do órgão), com infecções, (bacterianas ou fúngicas) e, muito raramente, a episódios de rejeição de difícil controle. Em momento posterior, a rejeição crônica, manifesta sob a forma de bronquiolite obliterante, surge como outra causa adicional.

**Objetivos:** O objetivo do presente estudo é o de analisar a associação ente infecção por CMV, rejeição e o desenvolvimento de Bronquiolite Obliterante, em pacientes transplantados de pulmão, submetidos à profilaxia universal com ganciclovir endovenoso.

**Material e Métodos:** Estudo de coorte histórica, realizado no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, hospital terciário de 1200 leitos, e Centro de Referência na América Latina de Transplante de Órgãos Sólidos. Os pacientes foram submetidos a transplante pulmonar entre Março de 1999 e Fevereiro de 2004. Todos os pacientes incluídos no estudo receberam esquema de imunossupressores, constando de prednisona, azatioprina e ciclosporina (ou esquema alternativo determinado pela impossibilidade de utilização destas drogas). Nos mesmos, após o transplante, foi implementado o protocolo de profilaxia universal com ganciclovir endovenoso, na dose de 10 mg/kg/dia por 3 semanas, seguindo-se a administração de 5 mg/kg/dia por 3 a 12 semanas, independentemente da sorologia prévia do receptor para o CMV. Infecção por CMV foi definida como detecção de CMV pp65 em granulócitos pelo método de anticorpos monoclonais (Clonab-Biotest, Germany), e os resultados de antigenemia positivos eram reportados como o número de células positivas por granulócitos circulantes no soro. Os pacientes eram monitorizados semanalmente para antigenemia pp65 durante as primeiras 3 a 12 semanas após o transplante pulmonar (período de risco aumentado para infecção por CMV) e, posteriormente, a cada 15 dias, durante 12 meses. Testes adicionais foram realizados baseados em suspeita clínica de infecção. O diagnóstico de bronquiolite obliterante (BO) foi estabelecido de acordo com a classificação clínica da síndrome de bronquiolite obliterante (SOB) da Sociedade Internacional de Pulmão e Coração (1993), e/ou por exame anátomo-patológico de material de biópsia transbrônquica ou de pulmão a céu aberto.

**Resultados:** Durante o período de entre março/1999 e fevereiro/2004 foram realizados na instituição 106 transplantes pulmonares. Vinte e quatro pacientes (22,6%) foram excluídos em decorrência de óbito no primeiro mês pós-transplante pulmonar, e os outros 10 foram excluídos por se tratarem de casos de transplante pulmonar intervivos, resultando o número total de 72 pacientes submetidos à análise definitiva. A idade média dos pacientes era de 51,2 anos (7-72 anos), e a maioria deles (65,9%) eram do sexo masculino.

A influência do número de infecções por CMV não foi significativa para o desenvolvimento de Bronquiolite Obliterante, estando presente em 38,4% dos pacientes infectados. Por outro lado, mostrou-se significativa a associação entre o número de episódios de Rejeição Aguda e o desenvolvimento de BO (55,9% dos casos), e a relação com o sexo feminino, tanto do doador quanto do receptor, mostrando-se este sexo atuar como fator protetor contra o desenvolvimento de BO (34,2%).

**Conclusões:** O presente estudo mostrou que o desenvolvimento de rejeição crônica, sob a forma de bronquiolite obliterante, encontrou-se diretamente associado com o número de episódios de rejeição aguda apresentado pelos pacientes transplantados, com a natureza da doença de base, em especial enfisema, com o tempo de sobrevivência após o transplante, e com o tempo em lista de espera. Não se observou, por outro lado, que o número de infecções por CMV tivesse aumentado a incidência de BO. Como observado em outros centros, o sexo feminino, tanto do doador como receptor, parece proteger contra o desenvolvimento da bronquiolite obliterante.

**ABSTRACT**

**Introduction:** About half of patients with lung transplantation die up to five years after the procedure. The falls are related to the immediate postoperative complexities, bacterial or fungal infections, and rarely to rejection episodes of difficult control. Later, chronic rejection under of bronchiolitis obliterans emerges as additional cause.

**Aim:** The present study objectives perform an analysis of the association between infection by CMV, chronic rejection and the development of bronchiolitis obliterans in patients with lung transplantation, submitted to universal prophylaxis with intravenous ganciclovir for five years.

**Methodology:** Study of historical cohort, carried out in Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, a tertiary hospital with 1200 beds, Reference Center in Latin America for Solid Organs Transplantation. The patients were submitted to lung transplant between March 1999 and February 2004, all receiving a triple program of immunosuppressive drugs (prednisone, azathioprine and cyclosporine), or an alternative program determined by the impossibility of use of that drugs. After the transplant, a prophylactic universal protocol was implemented with intravenous ganciclovir (10 mg/kg/day) for 3 weeks, following the administration of 5 mg/kg/day for 3-5 weeks, independently of prior CMV receptor serology. CMV infection was defined as pp65 CMV detection in granulocytes through the monoclonal-antibody method (Clonab-Biotest, Germany), and the positive results were reported as number of positive cells per serum circulating granulocytes. The patients were weekly monitored for pp65 blood antigen by the first 3-12 weeks post transplantation, and after at each 15 days for 12 months. Other tests were performed on clinical evidence of infection. The diagnosis of bronchiolitis obliterans (BO) was settled according to the clinical classification of the bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) of the International Lung-Heart Transplantation Society (1993), and/or by pathologic examination of material obtained through transbronchial or open lung biopsy.

**Results:** During the study period (1999 – Feb 2004) 106 lung transplants were performed in the Institution. Of them, 24 (22.5%) were excluded for first month mortality, and another 10 that were cases of inter-vivo transplants. Most of the remaining 72 patients submitted to the final analysis were male (65.9%); the mean age that whole group was 51.2 years (7-72 years). Only 38,5% of the patients with CMV infection developed BO – a non significant

number. However, cases of BO significantly associated to acute rejection episodes (in 59,9%). The female sex (either of receptor or donor) was correlated to a lower BO occurrence (34.2%).

**Conclusions:** The number of CMV infections did not was associated to the emergence of bronchiolitis obliterans in patients submitted to lung transplantation. The development of chronic rejection, in form of bronchiolitis obliterans, however, was directly associated to the number of acute rejection episodes, to the basic lung disease, particularly enfisema, to the post transplantation survival time, and to a longer time in wait list. In was observed that female sex may be a protection factor against BO development.

## **INTRODUÇÃO**

O transplante de pulmão é um procedimento terapêutico empregado para pacientes portadores de doenças crônicas do órgão em fase avançada, sem possibilidade outra de solução, mesmo que temporária. Todavia, aproximadamente metade desses pacientes transplantados morrem dentro de cinco anos após o procedimento. As perdas estão relacionadas com a complexidade pós-operatória inicial (falência precoce do órgão), infecções (bacterianas ou fúngicas) e, muito raramente, com episódios de rejeição de difícil controle. Em momento posterior, a rejeição crônica, que se manifesta sob forma de bronquiolite obliterante, surge como outra causa adicional, acometendo, em algum grau, mais de 50% dos transplantados de pulmão que ultrapassam os três anos de sobrevida, representando um problema de significativas proporções na evolução tardia desses pacientes, demandando um melhor entendimento no mecanismo de sua ocorrência na busca de soluções mais adequadas (Boehler A, Estenne M., 2003; Corris PA e col., 2003).

A infecção por citomegalovírus (CMV) costuma ocorrer em cerca de dois terços dos casos, chegando a 100% quando um receptor com sorologia negativa recebe um órgão de um doador com sorologia positiva (Ison MG e Fishman JA, 2005). O acréscimo de morbidade ocasionando por esta infecção viral é indiscutível, mas se ela aumenta o risco de desenvolvimento ulterior de bronquiolite obliterante é tema controverso, constituindo-se em foco de investigação ainda relativamente novo (Keenan RJ e col., 1991; Ettinger NA e col., 1993; Scott AI e col., 2005). Outras infecções, em especial as fúngicas por *Aspergillus fumigatus* e *Cândida* sp, também representam um risco apreciável para o paciente transplantado.

Progressos e mudanças no esquema de imunossupressores podem determinar melhor controle em relação à rejeição, com eventual benefício na evolução a longo prazo dos pacientes transplantados. Todavia, a associação ciclosporina, azatioprina e corticosteróides ainda é mantida como o esquema clássico inicial de eleição. Quando, embora com a mudança do esquema de imunossupressores, não se consegue conter a bronquiolite, cogita-se de re-transplante, uma indicação muito discutível, considerando-se a escassez de doadores e a perspectiva sombria de nova bronquiolite no pulmão re-transplantado (Novick RJ e Stitt L, 1998).

## REVISÃO DA LITERATURA

### **A rejeição crônica**

Usualmente se manifesta no pulmão sob a forma de bronquiolite obliterante (BO), inicialmente descrita na Universidade de Stanford em pacientes transplantados de pulmão-coração, que em geral depois de seis meses começavam a apresentar uma redução do volume expiratório forçado no final do primeiro segundo (VEF1) (Jamieson SW e col., 1984).

Do ponto de vista patogênico existem muitos elementos que correlacionam a bronquiolite obliterante com a rejeição crônica:

- Células T, aloreativas específicas do doador, e níveis elevados de antígeno classe II têm sido encontrados nos alvéolos e no epitélio respiratório de receptores que desenvolvem BO. Por outro lado, os pacientes com BO parecem ter CD4 oligoclonal e expansão de células T no sangue periférico, um achado que não tem sido descrito em receptores sem BO (Duncan SR e col., 2002), mas que já fora identificado na sub-mucosa de vias aéreas de ratos com transplante de pulmão (Uyama T e col., 1992);
- Incompatibilidade no sistema HLA, na relação doador / receptor, especialmente no HLA-A, têm sido descrita com maior frequência nos pacientes que posteriormente apresentam BO (Sundaresan S, 1998; Kuo E e col., 2005);
- Análises epidemiológicas retrospectivas apontam que episódios de rejeição aguda, especialmente se mais de três, representam um fator significativo de risco para o desenvolvimento de BO (Hachem, RR e col., 2005; Scott AI e col., 2005). Episódios tardios de rejeição aguda, ou de bronquite/bronquiolite

linfocítica, bem como níveis séricos baixos de ciclosporina (<20mg/mL), têm sido achados comuns em pacientes que subseqüentemente desenvolvem bronquiolite. (Husain e co., 1999);

- E, finalmente, há uma grande semelhança, tanto clínica quanto histológica, entre a bronquiolite do transplantado de pulmão e as manifestações pulmonares descritas como doença do hospedeiro versus enxerto, pós-transplante de medula óssea (Sharma S e col., 2005).

Mais recentemente foi sugerido haver correlação entre o surgimento precoce de hiperreatividade brônquica, comprovada pelo teste positivo à metacolina, e o desenvolvimento ulterior de SOB (Stanbrook MB e Kesten S, 1999).

Anatomopatologicamente, nas fases iniciais da instalação da BO há uma inflamação linfocítica submucosa com disjunção de pontos de epitélio de pequenas vias aéreas (Figura 1). Com a progressão do quadro há um acúmulo de tecido granular fibromixóide intraluminal e placas de infiltrado eosinofílico submucoso. A obliteração dos bronquíolos por essas lesões provoca obstrução progressiva da via aérea (Figura 2) o que condiciona as infecções respiratórias de repetição (Colombat M e col., 2005).



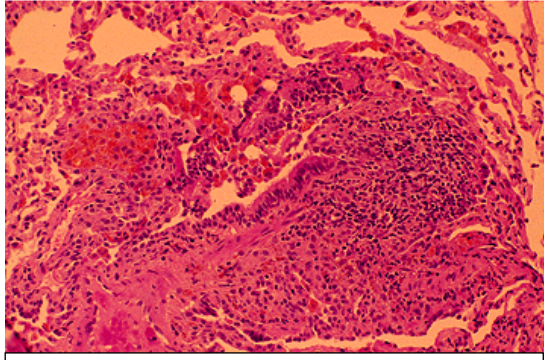


Figura 1: Infiltração inflamatória submucosa em fase inicial de BO (Cortesia Dr Geraldo Geyer)

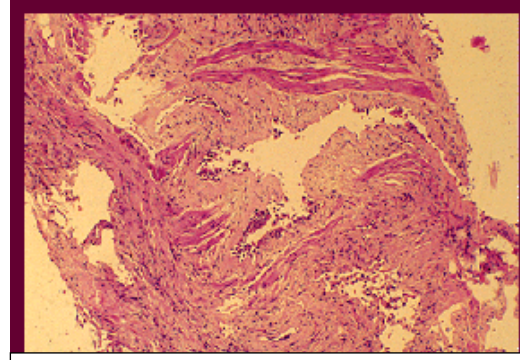


Figura 2: Obliteração dos espaços aéreos por infiltrado fibromixóide em fase mais avançada da BO (Cortesia Dr Geraldo Geyer)

Na tentativa de uniformizar a linguagem e definir os critérios diagnósticos, a Sociedade Internacional de Transplante de Pulmão e Coração propôs uma classificação clínica da bronquiolite obliterante (Cooper JD e col., 1993), chamando-a de Síndrome da Bronquiolite Obliterante (SOB). Posteriormente, foi publicado um consenso sobre os critérios diagnósticos e de estadiamento da BO, no esforço de padronizar a propedêutica e permitir a melhor aferição dos resultados terapêuticos (Estenne N e Hertz MI, 2002).

Mais recentemente, revisou-se o sistema de classificação e nele foi incluído um sub-item SBOP (SOB potencial). A SBOP é definida como uma redução isolada no fluxo médio-expiratório (FEF 25-75). Essa modificação ocorreu devido à observação que em pacientes transplantados de coração-pulmão, ou bilateral de pulmão, muitas vezes ocorre uma deterioração no FEF 25-75 antes da redução da VEF1 (Van Muylen A col., 1997; Sritippaywan S e col., 2003). Este achado espirométrico representa um alerta para monitorizar os pacientes de forma mais cuidadosa e eventualmente mudar esquema de imunossupressão. Para pacientes com transplante unilateral, especialmente em casos de enfisema, a utilidade desse novo estadiamento, todavia, ainda não está determinada. Conforme a magnitude da redução do VEF1, os graus da SOB variam de 1 a 3 (Tabela 1).

A BO parece ser tempo dependente, afetando 50 a 60% dos pacientes com sobrevida superior a cinco anos (Heng D e col., 1998). Naqueles pacientes com sobrevida menor (30 a 40%), ela geralmente se desenvolve já no terceiro mês após o transplante (Figura 2).

Tabela 1. Classificação da Síndrome da Bronquiolite Obliterante

Grau 0: VEF1 >90% do basal* e FEF 25-75 > 75% do basal
Grau 0p: VEF1 81-90% do basal e/ou FEF 25-75 = 75% do basal
Grau 1: VEF1 entre 66% a 80% do basal
Grau 2: VEF1 entre 51% a 65% do basal
Grau 3: VEF1 = 50% do basal

(\*) O VEF1 basal é definido como a média de dois valores mais altos consecutivos.

Valorizando-se o exame histopatológico, a BO classifica-se em:

- a. Sem BO ou sem realização da biópsia
- b. Com BO

Em publicação recente (Hadjiliadis D e col., 2002), foi mostrado que a bronquiolite surgia com maior frequência ( $p=0.007$ ) em transplante unilateral de pulmão (49,3%) do que em transplante pulmonar duplo (37,7%); entretanto, uma análise crítica desse artigo (Levine SM, 2002), sugere que as populações estudadas não eram absolutamente comparáveis, uma vez que a maioria dos transplantados unilaterais eram portadores de DPOC, enquanto que a maior parte dos que receberam transplante duplo eram portadores de fibrose cística, sendo assim possível que a doença de base tenha

contribuído para uma conclusão distorcida. Por outro lado, é comum algum grau de hiperinsuflação do pulmão nativo em transplantes unilaterais por enfisema, e a compressão do pulmão transplantado pode determinar alteração nas provas de fluxo, indistinguíveis daquelas observadas em bronquiolite.

Clinicamente, a SBO manifesta-se com dispnéia progressiva, podendo acompanhar-se de tosse improdutiva, sibilância e aumento de tempo expiratório. Com a progressão, há a presença de roncos e estertores à ausculta pulmonar. O radiograma de tórax pode ser normal, apresentar sinais de hiperinsuflação pulmonar, atelectasias laminares ou bronquiectasias, dependendo da fase da doença. A presença de alçapamento de ar na Tomografia Computadorizada de Tórax de alta resolução, obtida com a manobra de expiração, é um indicador bastante seguro da existência de bronquiolite obliteante, mostrando sensibilidade de 71,0 a 91,0%, especificidade de 67,0 a 94,0% e valor preditivo negativo superior a 90,0% (Miller WT Jr e col., 2001). Outros achados sugestivos são bronquiectasias, espessamento de paredes brônquicas e de septos conjuntivos, infiltrado perivascular e peribrônquico, e parênquima com infiltrado tipo mosaico (Figura 3).

Numa fase mais avançada, bronquiolectasias e bronquioectasias tornam-se mais evidentes, sendo aí freqüente a colonização por bacilos gram negativos (Figura 4), especialmente *Pseudomonas aeruginosa* (Paradis IL e Williams P, 1993).

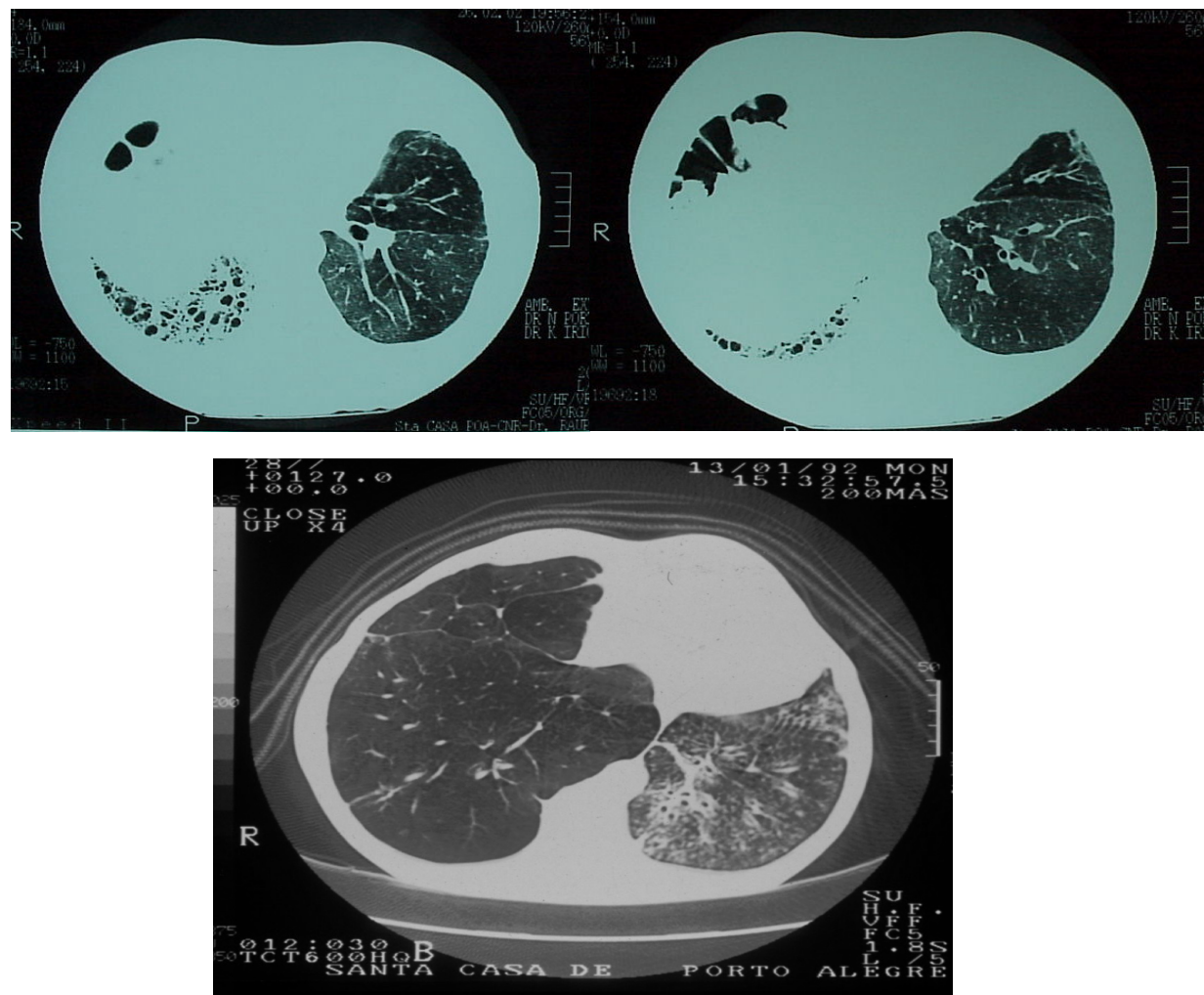


Figura 4 – TC de tórax após 3 anos de transplante unilateral à esquerda. Surgimento tardio de bronquiolite. Acentuada redução de volume do pulmão transplantado.

## **A Biópsia Trans-Brônquica e a Biópsia a Céu Aberto**

O diagnóstico de bronquiolite obliterante costuma ser fortemente sugerido pelas manifestações clínico-radiológicas de doença obstrutiva no pulmão transplantado, especialmente quando se mostram refratárias ao tratamento com broncodilatadores e corticosteróides.

Em alguns casos, no entanto, a confirmação diagnóstica por um método direto, antes de se iniciarem as medidas terapêuticas, é desejável, considerando-se os para-efeitos e toxicidade que envolvem tais intervenções. As biópsias podem também ser úteis para firmar ou excluir diagnósticos alternativos ou co-existentes, como, por exemplo, a rejeição aguda ou a infecção por CMV, que muitas vezes se assemelham na apresentação clínica e radiológica, mas exigem terapias diferentes.

A biópsia transbrônquica, em geral, faz parte da abordagem diagnóstica inicial do paciente com presumível bronquiolite obliterante, mas comparada com a acurácia da biópsia a céu aberto (padrão áureo em biópsia pulmonar), a biópsia transbrônquica tem sensibilidade variável, podendo ser tão baixa quanto 15,0%, ou chegar a níveis relatados de até 60,0%. A baixa sensibilidade tem sido atribuída à distribuição irregular e anárquica das lesões pulmonares, e à escassez do material colhido por esse tipo de procedimento (Yousem AS e col., 1994). Por outro lado, uma biópsia transbrônquica positiva reveste-se de especificidade muito alta, refletindo o caráter peculiar das alterações anatomopatológicas, quando presentes no fragmento colhido. Seu procedimento aumenta com o número de amostras colhidas durante o procedimento, sendo recomendável a obtenção de 6 a 12 fragmentos.

Quando os achados clínicos forem dúbios, e a biópsia transbrônquica resultar inconclusiva, recomenda-se a biópsia pulmonar incisional (Weill D e col., 2000), que pode ser efetuada por videolaparoscopia ou por meio de mini-toracotomia. Rotineiramente,

costuma-se iniciar o procedimento com videotoracoscopia, mas se ela não for possível, especialmente pela presença de eventuais aderências pleurais, progride-se para a minitoracotomia.

Independentemente do método de colheita do material, a correta interpretação dos achados sugestivos de bronquiolite obliterante dependerá, em grande parte, do quanto o patologista tenha experiência em transplante de pulmão.

## **O Tratamento da Bronquiolite Obliterante**

O tratamento dos pacientes deve ser individualizado e depende dos imunossupressores em uso e da severidade da progressão da BO e é, seguramente, mais efetivo nos estádios mais precoces da SBO. Partindo-se de uma dose terapêutica inicial à base de ciclosporina, em geral vai-se aumentando a imunossupressão, através da mudança das medicações dentro da mesma classe, ou do acréscimo de outros imunossupressores ou terapias imunomoduladoras (Caplin B e col., 2005). Diversos estudos mostrando que a substituição da ciclosporina pelo tacrolimus, nos casos de rejeição aguda refratária, poderia prevenir o desenvolvimento de SBO (Sarahrudi K e col., 2004). Com a SBO já instalada, entretanto, a mudança do esquema pode ainda ser útil, mas os resultados são menos previsíveis (Snell GI e Williams TJ, 2005).

Na falta de resposta com essa mudança inicial da imunossupressão, devem-se considerar outras medidas, como usos de methotrexate, anticorpo policlonal, anticorpo monoclonal (basiliximab e dacliximab), globulina anti-timocítica (thymoglobulina), fotoforese, ciclofosfamida, irradiação de linfócitos, ciclosporina inalatória, rapamicina (sirolimus) e everolimus (Bhorade SM e col., 2004). Estas formas de tratamento, todavia,

mesmo quando efetivas, expõem os pacientes aos riscos do aumento da imunossupressão, sendo então bastante freqüente a ocorrência de sepse; além disso, após a suspensão ou redução das doses, é relativamente comum a reativação do processo.

Deve-se sempre considerar a relação risco-benefício do aumento da imunossupressão em relação ao desenvolvimento de infecções. Muitos pacientes com SOB apresentam infecções de repetição bacterianas, virais e fúngicas que comprometem a função pulmonar e freqüentemente são responsáveis pela evolução ao óbito, após um período de maior imunossupressão. Também, com freqüência, os resultados são limitados, e os pacientes acabam não recuperando a função pulmonar, evoluindo para severa limitação funcional (Gerbase MW e col., 1999). Uma alternativa para esses pacientes é o retransplante.

## **Citomegalovírus**

A infecção viral mais importante em pacientes transplantados de pulmão, imunodeprimidos, não apenas pela freqüência (cerca de 40% dos casos antes da profilaxia de rotina), mas também pela gravidade que representa, é a provocada pelo citomegalovírus (Razonable RR., 2005).

A incidência de infecção ou doença por CMV é maior nos receptores de transplante pulmonar, quando comparado com outros transplantes de órgão sólidos. Na ausência de profilaxia, tem se observado em nosso Centro, uma freqüência de infecção pelo CMV de 54,0 a 92,0%.

A infecção prévia, estabelecida por contato sexual ou por elementos do sangue é muito comum, permanecendo latente pelo resto da vida dos indivíduos. Nos EUA (Marshall GS e Stout GG, 2005) e Canadá (Joseph AS e col., 2005), mais da metade dos indivíduos adultos investigados tem sorologia positiva para CMV, e sua prevalência parece estar aumentando, conforme detectado na região de Madri (Espanha) em um período de seis anos (de Ory F e col., 2004). Na nossa série de pacientes avaliados para transplante pulmonar, este índice ultrapassa 70%.

A infecção por CMV, no paciente transplantado, pode ocorrer de três maneiras:

- através do transplante de um órgão de um doador com sorologia positiva;
- através da transfusão de sangue ou elementos do sangue, contaminados;
- por ativação do vírus latente no receptor soropositivo.

Um aspecto importante é a distinção entre infecção por CMV e doença por CMV, porque nem todos os pacientes com CMV-infecção, vão apresentar manifestações de doença (Ljungman P e col., 2002). A “infecção” é caracterizada pelo achado do vírus no sangue, no lavado alveolar e em outros tecidos, pela soroconversão, ou pelo aumento súbito dos prévios dos títulos de IgG anti-CMV. Estes elementos podem ser encontrados em pacientes assintomáticos. A “doença” é definida pela presença de inclusão citomegálica em preparações de células ou tecidos (Egan JJ e co., 1995).

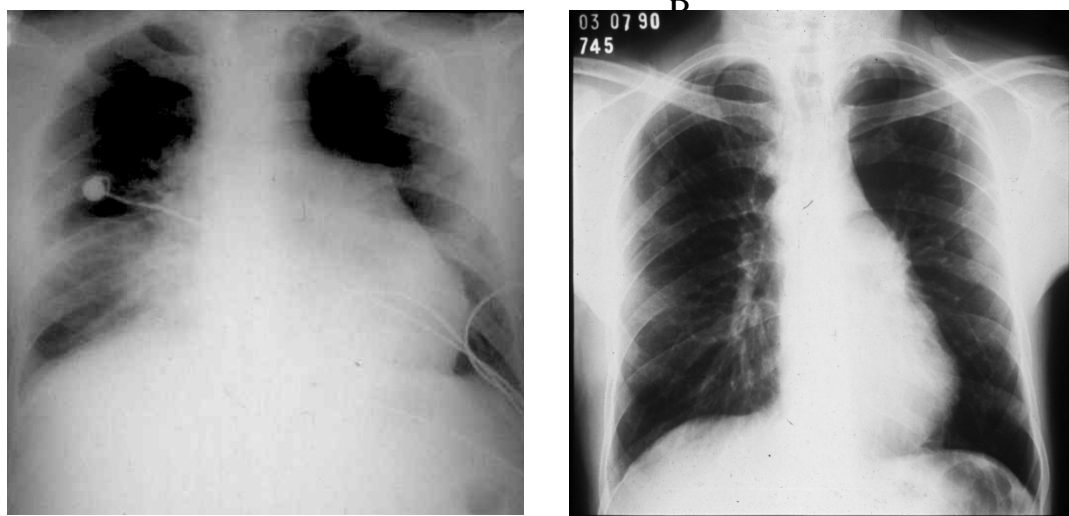
O risco de desenvolvimento de infecção por CMV, pós-transplante, pode ser aumentado ou reduzido, dependendo de uma série de medidas, mas em geral ocorre em cerca de metade da população transplantada. O elemento de maior preditivo para esta complicação é o estado prévio do receptor e a sorologia do doador, sendo zero apenas na combinação de doador-receptor negativos (Keenan RJ e col., 1991; Gerna G e col., 2003). Nas outras três combinações possíveis, o risco existe, e é particularmente grande na situação de receptor negativo e doador positivo. Neste caso, o risco de que a infecção



evolua para a doença é de pelo menos 80%, o que tem sido atribuído à ausência de imunidade intrínseca desse receptor para CMV, e a mortalidade costuma ser elevada.

A pneumonia é a apresentação mais freqüente de uma infecção por CMV em transplantados de pulmão (Ettinger NA e col., 1993) (Figura 5), mas também infecções extrapulmonares (Razonable RR, 2005), em outros órgãos, podem ocorrer levando a hepatite, hemorragia digestiva, úlceras gastrintestinais, retinite, supressão da medula óssea e sintomas neurológicos. Nos casos de pneumonia, entretanto, existem problemas de diagnóstico diferencial com rejeição aguda, devido à similitude da apresentação clínica e radiológica das duas situações.

A infecção pelo CMV, todavia, pode ser assintomática, com o achado do vírus na urina, no lavado brônquico ou em amostra de sangue. Os pacientes sintomáticos respiratórios iniciam ou se mantêm apresentando um quadro influenza-símile, com tosse seca, febre e prostração, o qual pode se agravar (Salomon N e Perlman DC, 1999). A presença de leucopenia pode ser uma pista para o diagnóstico da infecção pelo CMV.



**Figura 5** – (A) Paciente de 58 anos, transplantado de pulmão esquerdo por enfisema que no quarto mês desenvolve infiltrado pulmonar, febrícula, tosse e dessaturação de O<sub>2</sub>. Biópsia transbrônquica revelou inclusão citomegálica; (B) Excelente resposta três semanas após completar o tratamento com ganciclovir.

Para aumentar ainda mais o dilema diagnóstico, os pacientes com pneumonia por CMV mostram também um infiltrado inflamatório perivascular (Tazelaar, 1991), o que explica a melhora clínica e funcional parcial que esses pacientes apresentam depois de pulsoterapia com corticosteróides, administrados na presunção diagnóstica equivocada, de rejeição aguda. Um elemento importante para o diagnóstico diferencial entre essas duas condições é o tempo de evolução, considerando-se que a rejeição pode ocorrer depois de 5 dias do transplante, enquanto que a viremia e a infecção por CMV surgem em torno de 40 e 55 dias de pós-operatório (Ettinger e col., 1993). As técnicas diagnósticas de infecção por CMV têm mostrado progressos, mas a interpretação dos resultados depende da apresentação da doença, podendo se manifestar simplesmente por sorologia ou, no outro extremo, por uma viremia fulminante.

As sorologias do doador e do receptor são verificadas por ocasião do transplante para determinar a necessidade ou não de profilaxia. Com exceção da combinação doador-receptor negativos, todas as outras alternativas recomendam o uso de profilaxia antiviral. Já uma quadruplicação do título sérico de CMV IgG ou o título positivo de CMV IgM, indicam a ocorrência de contaminação recente (Humar A e col., 2005).

A cultura viral obtida a partir do sangue, urina ou lavado alveolar é o método preferencial de confirmação de infecção ativa (Egan JJ e col., 1995). Na vigência de pneumonia, entretanto, a fibrobroncoscopia com biópsia transtrônquica é o método de eleição para o diagnóstico, o qual, para ser absolutamente seguro, impõe o achado das células com inclusão citomegálica no material de tecido pulmonar obtido (Trulock EP e col., 1992). Eventualmente, os diagnósticos de infecção por CMV e de rejeição se superpõem, mas geralmente a distinção é possível (Paradis IL e col., 1992; Sibley RK e col., 1993).

Como a infecção por CMV aumenta a morbi-mortalidade do transplante, sendo identificada com um fator de risco para a rejeição (Keenan RJ e col., 1991), tem havido um interesse crescente pela profilaxia, para a qual duas estratégias tem sido preconizadas: (1) profilaxia universal de todos os receptores em risco (com exceção do receptor negativo que recebeu órgão de um doador negativo), e (2) tratamento dos receptores que apresentam indícios de infecção, no sentido de impedir que evoluam para a doença.

A profilaxia pode incluir vacinação, que tem sido testada em transplantados de rim, mas ainda não em pulmão, e o uso de globulina hiperimune, na chamada imunoprofilaxia passiva. Um estudo de 31 pacientes transplantados de coração, que comparou a profilaxia da globulina hiperimune x ganciclovir, mostrou que a globulina era menos efetiva, mas acompanhava-se de menor número de para-efeitos (Aguado JM e col., 1995; Zamora MR e col., 2004).

Atualmente, a profilaxia mais utilizada é a antiviral com ganciclovir, e aparentemente o tempo de uso da droga no pós-operatório é um fator importante na eficácia da prevenção (Kalil AC e col., 1995; Perreas IL e Williams P, 2005). Um trabalho que relatou o uso de doses baixas de ganciclovir, durante apenas três semanas no pós-operatório de pacientes de alto risco, não mostrou eficácia de tal conduta (Bailey TC e col., 1992). Em contrapartida, quando foram empregados cursos mais longos de tratamento, não foi registrado nenhum caso de infecção pulmonar entre 27 pacientes de risco tratados, enquanto que de 22 pacientes de um grupo controle que não receberam nenhuma forma de profilaxia, 9 desenvolveram a infecção (Soghikian MV e col., 1996).

O ganciclovir inibe a replicação viral, mas não erradica a infecção latente, e casos de resistência do vírus à droga podem ocorrer (Fishman e col., 2000; Limaye AP e col., 2002; Boivin e col., 2005). De qualquer forma será mais fácil tratar uma infecção por CMV em período pós-transplante mais tardio, quando a fase mais crítica do pós-operatório

já tiver sido vencida, devendo a imunossupressão já estar mais leve, e o risco maior de rejeição ultrapassado (Gerbase MW e col., 1999).

A associação de imunoglobulina humana e ganciclovir, em forma graves de doença por CMV, parece vantajosa (Valantine HÁ e col., 2001; Garcia-Gallo e col., 2005; Monforte V e col., 2005). Já o uso aciclovir como profilático tem se mostrado ineficiente (Bailey TC e col., 1993), e o emprego de ganciclovir por via oral é ainda muito limitado.

O grupo de Saint Louis (Trulock EP, 1997) usa ganciclovir profilático na população de mais alto risco (doador positivo-receptor negativo) na dose de 5 mg/Kg duas vezes ao dia por 6 semanas, seguido de 5 mg/Kg/dia por 4 semanas e, então, 5 mg/Kg 3 vezes por semana durante 4 semanas. Nas outras categorias de risco, a sorologia para CMV é monitorada semanalmente durante os primeiros 3 meses. Havendo evidências de viremia, inicia-se o tratamento com ganciclovir (5 mg/Kg, duas vezes a dia, por 2-3 semanas). Esse Grupo não usa imunoglobulina de rotina, exceto em situações especiais; (a) pacientes que desenvolvem viremia, ainda que recebendo ganciclovir; e (b) pacientes que recaem após terem sido tratados com ganciclovir, especialmente os receptores negativos que recebem um órgão de doador com sorologia positiva para CMV e não se convertem em soro positivos depois da infecção. O valor clínico da sorologia para CMV no grupo de alto risco tem sido testado nos receptores, mostrando-se potencialmente útil para prever a ocorrência de doença somente após transcorridos seis meses do transplante (Humar A col., 2005).

O tratamento da doença ativa é efetuado com ganciclovir, durante 3-4 semanas e a resposta costuma ser satisfatória, especialmente nos casos de doença pura. A associação, por exemplo, com infecções fúngicas, aumenta de modo a gravidade do quadro. O índice de recorrência é alto, mas pode ser reduzido com tratamentos mais prolongados, por 4-6 semanas (Zamora MR e col., 2005).

## **OBJETIVO**

O objetivo do presente estudo é o de analisar a associação entre infecção por CMV, episódios de rejeição e desenvolvimento de Bronquiolite Obliterante em pacientes transplantados de pulmão submetidos à profilaxia universal com ganciclovir.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Estudo coorte histórica, realizado no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, centro de Referência para transplante de órgãos sólidos. Entre Março de 1999 e Fevereiro de 2004, 106 pacientes foram submetidos a transplante pulmonar; destes, 72 foram incluídos no estudo definitivo. Foram excluídos dez pacientes que receberam pulmões de doadores vivos (transplante pulmonar intervivos), e vinte e quatro pacientes (22,6%) em decorrência de óbito no primeiro sessenta dias pós transplante pulmonar de doador cadavérico. A idade dos pacientes era de  $54 \pm 11,04$  anos (27-72,3 anos), com maioria deles (69,5%) do sexo masculino (tabela 2).

Todos os 72 pacientes receberam esquema triplo de imunossuppressores, constando de prednisona, azatioprina e ciclosporina (ou esquema alternativo determinado pela impossibilidade de utilização destas drogas). Nos mesmos, após o transplante, foi implementado o protocolo de profilaxia universal com ganciclovir endovenoso, na dose de 10 mg/Kg/dia por 3 semanas, seguido-se a administração de 5 mg/Kg/dia por 3 a 12 semanas, independentemente da sorologia prévia do receptor para o CMV.

Infecção por CMV foi definida como a detecção de CMV pp65 em granulócitos pelo método de anticorpos monoclonais (Clonab-Biotest, Germany), e os resultados de antigenemia positivos eram reportados como o número de células positivas por  $10^5$  granulócitos circulantes no soro. Os pacientes eram monitorizados semanalmente para antigenemia pp65 no período durante as primeiras 3 a 12 semanas após o transplante pulmonar (período de risco aumentado para infecção por CMV) e, posteriormente, a cada 15 dias, durante 12 meses. Testes adicionais foram realizados baseados em suspeita clínica de infecção. Foram excluídos deste estudo os pacientes que não tinham registrada a

antigenemia no primeiro mês após transplante pulmonar, em decorrência de óbito durante esse período.

Tabela 2: Características dos pacientes estudados

	<b>Receptores (n=72)</b>	<b>%</b>
<b>Idade (anos)</b>		
Media	54,4 ± 11,4	
Min-Max	27 – 72,3	
<b>Sexo</b>		
Homens	50	69,5
Mulheres	22	30,5
<b>Grupo Sangüíneo</b>		
O+	33	45,8
O-	3	4,2
A+	20	27,8
A-	5	6,9
B+	9	12,5
B-	0	0
AB+	2	2,8
AB-	0	0
<b>Diagnóstico</b>		
Fibrose idiopática	23	31,9
Enfisema	37	51,4
Bronquiectasias	1	1,4
Pneumoconioses	3	4,2
Fibrose Cística	1	1,4
Bronquiolite	1	1,4
Linfangioliomatose	5	6,9
Déficit $\alpha$ 1 antitripsina	1	1,4
<b>Status Serológico</b>		
CMV –	17	24
CMV +	55	66
<b>Tipo TX</b>		
Unilateral Esquerdo	53	77,8
Unilateral Direito	13	18,1
Bilateral	3	4,2

**Min:** idade mínima. **Max:** idade Máxima. **CMV:** Anticorpos Ig G para Citomegalovírus (CMV)

O diagnóstico de bronquiolite obliterante (BO) foi estabelecido de acordo com a classificação clínica da Sociedade Internacional de Transplante de Pulmão e Coração (1993), e/ou por exame anátomo-patológico de material de biopsia transbrônquica ou de

pulmão a céu aberto. Os graus da SOB fundamentaram-se na magnitude da redução dos valores do VEF1 (Tabela 1).

O período de observação dos 72 pacientes foi até 5 anos após o transplante pulmonar.

Os dados foram armazenados e analisados em planilha Excel e Programa SPSS-10. comparações contrastando variáveis de pacientes que desenvolveram bronquiolite obliterante, dentro desse período de 5 anos, com os que não a desenvolveram, foram efetuadas por meio de testes de média (teste T, ANOVA) ou de proporções (Qui-quadrado). O nível adotado de significância foi de 5,0%.



## RESULTADOS

Dos 72 pacientes em estudo, 31 (43%) desenvolveram bronquiolite (BO). Dentre as variáveis estudadas, as que mostraram relação significativa com o surgimento da BO foram a doença de base do receptor ( $p=0,007$ ), o número de rejeição aguda ( $p<0,001$ ) o tempo de inclusão em lista ( $p=0,001$ ) e a sobrevida pós-transplante ( $p<0,001$ ) (Tabela 3).

Tabela 3: Análise dos pacientes quanto ao desenvolvimento de bronquiolite obliterante

	<b>S/BO</b>	<b>C/BO</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	41	31	
<b>Idade</b>			
Doador	34,6±12	31±8	0,47
Receptor	55,9±11	52,3±11	0,18
<b>Sexo</b>			
Doador			
Homens	21(48%)	22(52%)	<b>0,07</b>
Mulheres	20(70%)	9(30%)	
Receptor	29(58%)	21(42%)	0,4
Homens	12(54%)	22(52%)	
Mulheres			
<b>Relação entre sexos D-R</b>			
♂        ♂	15(45%)	18(55%)	<b>0,06</b>
♂        ♀	6(66%)	3(34%)	
♀        ♀	14(82%)	3(18%)	
♀        ♂	6(46%)	7(54%)	
<b>Sorologia CMV</b>			
D+    R-	7(41%)	10(59%)	0,1
D+    R+	31(60%)	21(40%)	
D-    R+	3(100%)	0	
<b>Doença de Base</b>			
Fibrose	16(70%)	7(30%)	<b>0,007</b>
Enfisema	23(63%)	14(37%)	
Outras	2(17%)	10(83%)	
<b>Pneumonia p/CMV</b>	3(37%)	5(63%)	0,2
<b>Nº infecções p/CMV*</b>	0,93±1,31	1,06±1,18	0,75
<b>Nº de rejeições*</b>	2±0,9	4,45±1,33	<b>&lt;0,001</b>
<b>T. até 1ª rejeição (dias)*</b>	63±130	50±103	0,6
<b>T. espera em lista (dias)*</b>	217±236	374±308	<b>0,001</b>
<b>Sobrev. pós TX (meses)*</b>	17±13	38±17	<b>&lt;0,001</b>

**S/BO:** ausência de diagnóstico de bronquiolite obliterante. **C/BO:** diagnóstico de bronquiolite obliterante por biópsia ou provas funcionais. Média  $\pm$  Desvio Padrão. Significância estatística quando  $p < 0,05$ .

**CMV:** citomegalovírus. **D:** doador **R:** receptor

**Outras doenças de base:** Bronquiectasias, Pneumoconioses, Fibrose Cística, Bronquiolite, Linfangiolimiomatose e Déficit  $\alpha$ 1-antitripsina. **Nº infecções CMV:** quadro compatível com mais de 10 células. **Nº de rejeições:** diagnosticadas por análise histológica de biópsia transbrônquica por broncoscopia flexível.

**T até 1ª rejeição:** considerando em dias o tempo transcorrido desde o transplante até o diagnóstico do 1º episódio de rejeição.

**T espera em lista:** considerando em dias desde o momento de inclusão até a realização do transplante.

**Sobrevida pós TX:** considerando em meses desde o momento do transplante até o dia da constatação do óbito.

## **DISCUSSÃO**

Nos últimos dez anos, com o avanço das técnicas cirúrgicas, métodos mais eficientes de preservação do órgão, e melhor conhecimento quanto ao manejo dos imunossupressores, da injúria de reperfusão e das infecções, progressos ocorreram na direção do objetivo de aumentar a sobrevida dos pacientes submetidos a transplante pulmonar. Após o sucesso na redução das complicações precoces do transplante, a disfunção crônica do enxerto transformou-se na maior preocupação, constituindo fator importante tanto na morbidade quanto na mortalidade tardia nesse grupo de pacientes (Boehler A e Estenne M, 2003).

Acredita-se que um processo imunopatológico seja responsável pelo declínio funcional do enxerto, tendo como principais fatores de risco associados os episódios repetidos de rejeição aguda (RA) e a infecção por citomegalovírus, embora outros possam também se fazer presentes. Tem sido mostrado que três ou mais episódios de rejeição aguda nos primeiros 12 meses pós-transplante pulmonar resulta em risco 3-4 vezes maior de desenvolvimento de BO. Tanto a severidade quanto o número de episódios de rejeição aguda são determinantes no processo de rejeição crônica (Heng D e col., 1998; Egan JJ, 2004). No presente estudo foi mostrado ocorrer uma relação direta entre o número de episódios de RA e o desenvolvimento de bronquiolite obliterante, parecendo ter sido este o principal fator de risco identificado na análise.

O papel imunomodulador do CMV tem sido descrito, resultado em aumento na produção de citocinas, dando lugar a um processo patológico com envolvimento vascular do endotelial (Smith JD e col., 1998) que pode acabar comprometendo as pequenas vias

aéreas; todavia, a mecanismo que associa o CMV, a rejeição aguda e o desenvolvimento de BO permanece desconhecido.

Ao longo do tempo alguns grupos de estudo vinham considerando a influência positiva do CMV para o desenvolvimento de SBO, o que acabou sendo bastante questionado, inclusive por investigadores desses mesmos grupos. Foi verificado em estudo coorte de 2 anos pós-transplante pulmonar que a utilização de profilaxia universal para CMV diminuía a incidência de infecção pelo vírus, mas não a de desenvolvimento de SBO. Do mesmo modo, o estado sorológico do Doador/Receptor (D/R) para CMV não influenciou a ocorrência de SOB, e foi concluindo que o maior fator de risco para a ocorrência de SOB, mesmo no grupo com anticorpos negativos para CMV, seria o número de episódios de rejeição aguda nos primeiros 6 meses após o transplante pulmonar (Luckraz H e col., 2003). Os mesmos resultados foram verificados na presente série, não se observando associação significativa entre número de infecções por CMV ou estado sorológico D/R e disfunção crônica do enxerto. Dentro do grupo de análise não foi, contudo, possível determinar os efeitos da pneumonia por CMV sobre a BO, pelo fato de não haver casos em número suficiente para analisar esta relação.

Na presente série, a combinação doador mulher com receptor mulher (M/M) pareceu exercer um efeito protetor na sobrevida dos pacientes transplantados de pulmão. Achados semelhantes foram encontrados em 98 pacientes em Harvard (Roberts DH e col., 2004). Também o grupo de Toronto buscando o impacto do sexo D/R para estabelecer eventual relação com o comportamento da BO, observou que não haver diferença significativa entre homens e mulheres quanto ao período livre para surgimento da bronquiolite; porém na combinação doador masculino/receptor feminino, esse período poderia ser menos e

biologicamente possível, considerando o impacto potencial dos antígenos derivados do cromossomo Y (Sato M e col., 2005).

Ainda que os mecanismos implicados neste processo de instalação da bronquiolite obliterante sejam desconhecidos, tamanho do órgão e reserva funcional, tanto como fatores imunológicos, hormonais e mecânicos, poderiam ter algum papel no desfecho final da condição. Análises com amostras maiores e mais pesquisas biológicas poderiam testar a influência destes fatores, e eventualmente esclarecer pelo menos alguns deles.

Outra variável que se mostrou significativa em relação ao desenvolvimento de BO no presente estudo foi o tempo dos pacientes em lista de espera para a realização do transplante, observando-se maior risco naquele grupo com um tempo médio mais prolongado. Referência a tal dado, entretanto, não é encontrada na literatura.

## **CONCLUSÃO**

Ao longo do tempo alguns grupos de estudo vinham considerando a influência positiva do CMV para o desenvolvimento de SBO. Foi verificado em estudo coorte de 2 anos pós-transplante pulmonar que a utilização de profilaxia universal para CMV diminuía a incidência de infecção pelo vírus, mas não a de desenvolvimento de SBO. Do mesmo modo, o estado sorológico do Doador/Receptor (D/R) para CMV não influenciou a ocorrência de SOB, e foi concluindo que o maior fator de risco para a ocorrência de SOB, mesmo no grupo com anticorpos negativos para CMV, seria o número de episódios de rejeição aguda nos primeiros 6 meses após o transplante pulmonar. Os mesmos resultados foram verificados na presente série, não se observando associação significativa entre número de infecções por CMV ou estado sorológico D/R e disfunção crônica do enxerto. Dentro do grupo de análise não foi, contudo, possível determinar os efeitos da pneumonia por CMV sobre a BO, pelo fato de não haver casos em número suficiente para analisar esta relação.

O papel imunomodulador do CMV tem sido descrito, resultando em aumento na produção de citocinas, dando lugar a um processo patológico com envolvimento vascular endotelial que pode acabar comprometendo as pequenas vias aéreas; todavia, o mecanismo que associa o CMV, a rejeição aguda e o desenvolvimento de BO permanece desconhecido.

## **REFERÊNCIAS**

1. Aguado JM, Gomez-Sanchez MA, Lumberras C, Delgado J, Lizasoain M, Otero JR, Rofilanchas JJ, Noriega AR. Prospective randomized trial of efficacy of ganciclovir versus that anti-cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin to prevent CMV disease in CMV – seropositive heart transplant recipients treated with OKT3. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39:1643-645.
2. Bailey TC, Ettinger NA, Storch GA, Trulock EP, Hanto DW, Dunagan WC, Jendrisak MD, McCullough CS, Kenzora JL, Powderly WG. Failure of high-dose oral acyclovir with or without immune globulin to prevent primary cytomegalovirus disease in recipients of solid organ transplants. *Am J Med.* 1993; 95:273-278.
3. Bailey TC, Trulock EP, Ettinger NA, Storch GA, Cooper JD, Powderly WG. Failure of prophylactic ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease in recipients of lung transplants. *J Infect Dis.* 1992; 165:548-552.
4. Bhorade SM, Villanueva J, Jordan A, Garrity ER. Immunosuppressive regimens in lung transplant recipients. *Drugs Today (Barc).* 2004; 40: 1003-1012. Review.
5. Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J.* 2003; 22:1007-1018. Review.
6. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Humar A, Covington E. Clinical impact of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2005; 7:166-170.
7. Caplin B, Sweny P, Burroughs A, Emery V, Griffiths P. Antiviral treatment after solid organ transplantation. *Lancet.* 2005; 365:2105-15.
8. Colombat M, Groussard O, Lautrette A, Thatbut G, Marrash-Chahla R, Brugiere O, Mal H, Leseche G, Fournier M, Degott C. Analysis of the different histologic lesions observed in transbronchial biopsy for the diagnosis of acute rejection. Clinicopathologic correlations during the first 6 months after lung transplantation. *Hum Pathol.* 2005; 36:387-394.
9. Cooper JD, Billingham M, Egan T, Hertz MI, Higenbottam T, Lynch J, Mauer J, Paradis I, Patterson GA, Smith C, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1993; 12:713-716.
10. Corris PA. Lung transplantation. Bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest Surg Clin N Am.* 2003; Aug; 13:543-557.
11. de Ory F, Ramirez R, Garcia Comas L, Leon P, Sagues MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 85-89.

12. Duncan SR, Leonard C, Theodore J, Lega M, Girgis RE, Rosen GD, Theofilopoulos AN. Oligoclonal CD4(+) T cell expansions in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am J Respir Crit Med*. 2002; 165:1439-44.
13. Egan JJ. Obliterative bronchiolitis after lung transplantation: a respective multiple injury airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:931-932.
14. Egan JJ, Barber L, Lomax J, Fox A, Yonan N, Rahman AN, Campbell CS, Deiramiya AK, Carroll KB, Craske J, et al. Detection of human cytomegalovirus antigenaemia: a rapid diagnostic technique for predicting cytomegalovirus infection/pneumonitis in lung and heart transplant recipients. *Thorax*. 1995; 50:9-13.
15. Estenne N, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:440-444. (Review)
16. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP, Storch GA, Anderson D, Raab S, Spitznagel EL, Dersler C, Cooper JD. Cytomegalovirus infection and pneumonitis: Impact after isolated lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1017-1023.
17. Fishman JA, Doran MT, Volpicelli SA, Cosimi AB, Flood JG, Rubin RH: Dosing of intravenous ganciclovir for the prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 389-394.
18. Garcia-Gallo CL, Gil PU, Laporta R, Carreno MC, de Pablo A, Ferreiro MJ. Is gammaglobulin anti-CMV warranted in lung transplantation? *Transplant Proc* 2005; 37: 4043-4045.
19. Gerbase MW, Dubois D, Rothmeier C, Spiliopoulos A, Wunderli W, Nicod LP. Costs and outcomes of prolonged cytomegalovirus prophylaxis to cover the enhanced immunosuppression phase following lung transplantation. *Chest* 1999; 116: 1265-1272.
20. Gerbase MW, Spiliopoulos A, Rochat T, Archinard M, Nicod LP. Health-related quality of life following single or bilateral lung transplantation: a 7-year comparison to functional outcome. *Chest* 2005; 128:1371-1378.
21. Gerna G, Baldanti F, Lilleri D, Parea M, Torsellini M, Giorgiani G, et al. Human cytomegalovirus pp67 mRNAemia versus pp65 antigenemia for guiding preemptive therapy in heart and lung transplant recipients: A prospective, randomized, controlled, open-label trial. *Transplantation* 2003; 75:1012-1019.
22. Hachem RR, Khalifah AP, Chakinala MM, Yusen RD, Aloush AA, Mohanakumar T, Patterson GA, Trulock EP, Walter MJ. The significance of a single episode of minimal acute rejection after transplantation. *Transplantation*. 2005; 80:1406-1413.
23. Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Is transplant operation important in determining posttransplant risk of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients? *Chest* 2002; 122:1168-1175.
24. Heng D, Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J Heart Lung Transplant*. 1998; 17:1255-1263.
25. Humar A, Mazzulli T, Moussa G, Razonable RR, Paya CV, Pescovitz MD, Covington E, Alecock E; Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group.



- Clinical utility of cytomegalovirus (CMV) serology testing in high-risk CMV D+/R- transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005; 5:1065-1070.
26. Humar A, Siegal D, Moussa G, Kumar D. A prospective assessment of valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *J Infect Dis*. 2005; 192:1154-1157.
  27. Husain NA, Siddiqui MT, Hosmes EW, Chandrasekhar AJ, McCabe M, Radvany R, Garrity ER. Analysis of risk factors for the development bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:829-833.
  28. Ison MG, Fichman JA. Cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med*. 2005; 26:691-705.
  29. Jamieson SW, Stinson EB, Oyer PE, Reitz BA, Baldwin J, Modry D, Dawkins K, Theodore J, Hunt S, Shunway NE. Heart-lung transplantation for irreversible pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 1984; 38:554-562.
  30. Joseph SA, Beliveau C, Muecke CJ, Rahme E, Soto JC, Flowerdew G, Johnston L, Langille D, Gyorkos TW. Risk factors for cytomegalovirus seropositivity in a population of day care educators in Montreal, Canada. *Occup Med (Lond)*. 2005; 55:564-567.
  31. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med*. 2005; 143:870-880.
  32. Keenan RJ, Lega Me, Dummer JS, Paradis IL, Dauber JH, Rabinowich H, Younsen SA, Hardesty RL, Griffith BP, Duquesnoy RJ, et al. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation*. 1991; 51:433-438.
  33. Kuo E, Maruyama T, Fernandez F, Mohanakumar T. Molecular mechanisms of chronic rejection following transplantation. *Immunol Res*. 2005; 32(1-3):179-185.
  34. Levine SM. Lung transplantation and bronchiolitis obliterans syndrome: are two lungs better than one? *Chest* 2002; 122:1168-1175.
  35. Limaye AP, Raghu G, Koelle DM, Ferrenberg J, Huang ML, Boeckh M: High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. *J Infect Dis* 2002; 185:20-27.
  36. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1094-1097.
  37. Luckraz H, Sharples L, McNeil K, Wreghitt T, Wallwork J. Cytomegalovirus antibody status of donor/recipient does not influence the incidence of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22:287-291.
  38. Marshall GS, Stout GG. Cytomegalovirus seroprevalence among women of childbearing age during a 10-year period. *Am J Perinatol*. 2005; 22:371-376.
  39. Miller WT Jr, Kotloff RM, Blumenthal NP, Aronchick JM, Gegter WB, Miller WT. Utility of high computed tomography in predicting bronchiolitis obliterans

- syndrome following lung transplantation: preliminary findings. *J Thorac Imaging* 2001; 16:76-80.
40. Monforte V, Roman A, Gavalda J, Bravo C, Gispert, Pahissa A, Morell F. Preemptive therapy with intravenous ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in lung transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005; 37:4039-4042.
  41. Novick RJ, Stitt L. Pulmonary retransplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 10:227-236.
  42. Paradis IL, Duncan SR, Dauber JH, Yousen S, Hardesty R, Griffith B. Distinguishing between infection, rejection, and the adult distress syndrome after human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1992; 11(4 Pt 2):S232-236.
  43. Paradis IL, Williams P. Infection after lung transplantation. *Semin Respir Infect.* 1993; 8:207-215. Review
  44. Perreas KG, McNeil K, Charman S, Sharples LD, Wreghitt T, Wallwork J: Extended ganciclovir prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:583-587.
  45. Razonable RR. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62(8 Suppl 1):S7-13.
  46. Roberts DH, Wain JC, Chang Y, Ginns LC. Donor-recipient gender mismatch in lung transplantation: impact on obliterative bronchiolitis and survival. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23:1252-1259.
  47. Salomon N, Perlan DC. Cytomegalovirus pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1999; 14:353-358. Review
  48. Sarahrudi K, Estenne M, Corris P, Niedermayer J, Knoop C, Glanville A, Chaparro C, Verleden G, Gerbase MW, Venuta F, Bottcher H, Aubert JD, Levvey B, Reichenspurner H, Auterith A, Klepetko W. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127:1126-1132.
  49. Sato M, Gutierrez C, Waddell TK, Liu M, Keshavjee S. Donor-recipient gender mismatch in lung transplantation: Impact on obliterative bronchiolitis and survival. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24:200-2001.
  50. Scott AI, Sharples LD, Stewart S. Bronchiolitis obliterans syndrome: risk factors and therapeutic strategies. *Drugs* 2005; 65:761-771.
  51. Sharma S, Nadrous HF, Peters SG, Tefferi A, Alitzow MR, Aubry MC, Afessa B. Pulmonary complications in adult blood and marrow transplant recipients: autopsy findings. *Chest.* 2005; 128:1385-1392.
  52. Sibley RK, Berry GJ, Tazelaar HD, Kraemer MR, Theodore J, Marshall SE, Billingham ME, Starnes VS. The role of transbronchial biopsies in the management of lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1993; 12:308-324.
  53. Smith JD, Yacoub MH, Rose ML. Endothelial cell activation by sera containing HLA antibodies is mediated by interleukin-1. *Transplantation.* 1998; 66:1229-1237.

54. Snell GI, Williams TJ. Solving post-lung transplantation BOS: small steps and pitfalls. *Am J Transpl* 2005; 5:537-543.
55. Soghikian MV, Valentine VG, Berry J, Patel HR, Robbins RC, Theodore J. Impact of ganciclovir prophylaxis on heart-lung and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1996; 15:881-887.
56. Sritippayawan S, Keens G, Horn MV, Starnes VA, Woo MS. What are the best pulmonary function test parameters for early detection of post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome in children? *Pediatr Transplant*. 2003; 7:200-203.
57. Stanbrook Mb, KJesten S. Bronchial hyperactivity after lung transplantation predicts early bronchiolitis obliterans. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:2034-2039.
58. Sundaresan S. Bronchiolitis obliterans. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 10:221-226. (Review)
59. Tazelaar HD. Perivascular inflammation in pulmonary infections: implications for the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*. 1991; 10:437-441.
60. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:789-818.
61. Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, Pasque MK, Kaiser LR, Cooper JD. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients. An analysis of 200 consecutive procedures. *Chest*. 1992; 102:1049-1054.
62. Uyama T, Winter JB, Groen G, Wildevuur CR, Monden Y, Prop J. Late airway changes caused by chronic rejection in rat lung allografts. *Transplantation*. 1992; 54:809-812.
63. Valentine HA, Luikart H, Doyle R, Theodore J, Hunt S, Oyer P, Robbins R, Berry G, Reitz B. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus alone. *Transplantation*. 2001; 72:1647-1652.
64. Van Muylen A, Melot C, Antonie M, Knoop C, Estenne M. Role of pulmonary function in the detection of allograft dysfunction after heart-lung transplantation. *Thorax*. 1997; 52:643-647.
65. Weill D, McGiffin DC, Zorn GL Jr, Alexander CB, Early LJ, Kirklin JK, Young KR. The utility of open lung biopsy following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19:852-857.
66. Yousen AS, Martin T, Paradis IL, Griffith BP. Can immunohistological analysis of transbronchial biopsy specimens predict responder status in early acute rejection of lung allografts? *Hum Pathol*. 1994; 25:525-529.
67. Zamora MR, Davis RD, Leonard C. CMV Advisory Board Expert Committee: Management of cytomegalovirus infection in lung recipients: evidence-based recommendations. *Transplantation*. 2005; 80:157-163.
68. Zamora MR, Nicolls MR, Hodges TN, Marquesen J, Astor T, Garcia T, Weill D. Following universal prophylaxis with intravenous ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin, valganciclovir is safe and effective for prevention of CMV infection following lung transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4:1635-42.