

**CECILIA HELENA VIEIRA FRANCO DE GODOY CARVALHAES**

***ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-  
EPIDEMIOLÓGICAS DA INFECÇÃO PULMONAR EM PACIENTES  
TRANSPLANTADOS RENAIIS SUBMETIDOS À BRONCOSCOPIA  
OU À BIÓPSIA SOB VISUALIZAÇÃO DIRETA.***

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção de Título de Mestre em Ciências pelo programa de pós-graduação em Infectologia

**São Paulo  
2008**

**CECILIA HELENA VIEIRA FRANCO DE GODOY CARVALHAES**

***ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-  
EPIDEMIOLÓGICAS DA INFECÇÃO PULMONAR EM PACIENTES  
TRANSPLANTADOS RENAIIS SUBMETIDOS À BRONCOSCOPIA  
OU À BIÓPSIA SOB VISUALIZAÇÃO DIRETA.***

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção de Título de Mestre em Ciências pelo programa de pós-graduação em Infectologia.

**Orientador:** Dr. Luis Fernando de Aranha Camargo

**Co-orientadora:** Dr<sup>a</sup> Antonia M. O. Machado

**São Paulo  
2008**

Carvalhaes, Cecília Helena Vieira Franco de Godoy

**Estudo das características clínico-epidemiológicas da infecção pulmonar em pacientes transplantados renais submetidos à broncoscopia ou à biópsia sob visualização direta.** / Cecília Helena Vieira Franco de Godoy Carvalhaes, -- São Paulo, 2008.

xix, 118f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Infectologia.

Título em inglês: Epidemiologic and clinical aspects of pulmonary infection in kidney transplant recipients who underwent pulmonary transbronchial biopsy or open lung biopsy.

1. Broncoscopia. 2. Pneumonia. 3. Transplante de rim. 4. Técnicas de diagnóstico do Sistema Respiratório.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**Chefe do Departamento: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Emília Inoue Sato**

**Chefe da Disciplina de Infectologia: Prof. Dr. Sérgio Barsanti Wey**

**Coordenador do Curso de Pós-graduação: Prof. Dr. Ricardo Sobhie Diaz**

**CECILIA HELENA VIEIRA FRANCO DE GODOY CARVALHAES**

***ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-  
EPIDEMIOLÓGICAS DA INFECÇÃO PULMONAR EM PACIENTES  
TRANSPLANTADOS RENAIIS SUBMETIDOS À BRONCOSCOPIA  
OU À BIÓPSIA SOB VISUALIZAÇÃO DIRETA.***

**Banca Examinadora**

**Prof. Dr. Antonio Carlos Campos Pignatari**

**Dra. Paula Goulart Pinheiro**

**Dr. Edson Abdala**

**Suplente Prof. Dr. Renato Satovschi Grinbaum**

## DEDICATÓRIA

Ao Marcelo, meu marido, pelo incentivo,  
amor e compreensão

À minha filha, Alessandra, pela alegria e  
realização

Aos meus pais, Cid e Maria Carmen, pela  
formação, apoio e carinho

## **AGRADECIMENTO AO CNPq**

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) que proporcionou apoio financeiro para a realização deste estudo.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao orientador Prof. Dr. Luis Fernando de Aranha Camargo pelo apoio, entusiasmo e aprendizado na execução deste trabalho e inestimável contribuição para o meu desenvolvimento científico.

À co-orientadora Dra. Antonia Maria de Oliveira Machado, pela amizade, orientação e ética profissional que contribuiu para minha formação pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. Arary da Cruz Tiriba pelo apoio e estímulo que possibilitaram a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. João Aléssio Juliano Perfeito, pelo incentivo e dedicação à disciplina de Cirurgia Torácica.

Ao Dr. Heitor Corrêa Barbin, pela dedicação na realização das broncoscopias, e apoio fundamental para este trabalho.

Ao Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana pelo estímulo à pesquisa que possibilitaram a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcelo Franco, pela valiosa contribuição na realização dos exames anátomo-patológicos.

Às Equipes do Setor de Microbiologia do Laboratório Central e do Laboratório IDIPA pelo carinho, orgulho, amizade e excelência na execução dos exames microbiológicos.

Aos tutores do grupo de Infecção em Transplante, Alexandre Rodrigues Marra e Moacyr Silva Junior, pelo incentivo, amizade e participação fundamental na minha formação. Ao Alexandre Rodrigues Marra pela imensa contribuição na execução do banco de dados e análises estatísticas.

Aos amigos do Grupo de Infecção em Transplante pelo companheirismo, colaboração, e auxílio na execução deste trabalho.

À Equipe da Enfermaria de Transplantes de órgãos sólidos do Hospital São Paulo, especialmente Dra. Nádia e Dra. Patrícia pelo aprendizado e dedicação aos pacientes.

Aos amigos do SAME do Hospital do Rim e Hipertensão, Ângela Maria Silva, Luciano S. Silva e Luis, pela colaboração e carinho na consulta aos prontuários.

À minha família pela alegria que trazem a minha vida e por compartilhar todos os momentos da execução deste trabalho.

## Sumário

Dedicatória.....	v
Agradecimento ao CNPq.....	vi
Agradecimentos.....	vii
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Gráficos.....	xiii
Lista de abreviaturas.....	xvi
Resumo.....	xviii
1.INTRODUÇÃO.....	1
Fatores de risco para pneumonias em pacientes imunossuprimidos....	3
Principais agentes de pneumonias em pacientes imunossuprimidos....	6
Terapia empírica e específica.....	10
Diagnóstico de infecção pulmonar por métodos não invasivos.....	12
Exames de Imagem.....	14
Diagnóstico de infecção pulmonar por métodos invasivos.....	15
2. OBJETIVOS.....	20
3. MÉTODOS.....	22
4. RESULTADOS.....	37
Epidemiologia.....	38
Características clínicas e radiológicas.....	42
Procedimentos diagnósticos.....	48
Biópsia transbrônquica.....	49
Biópsia sob visualização direta.....	53
Etiologia da infecção pulmonar.....	58
Terapia empírica.....	60
Mortalidade geral.....	61

5. DISCUSSÃO.....	62
Temporalidade.....	64
Etiologia da infecção pulmonar.....	67
Radiologia.....	79
Modificação da terapia empírica.....	81
Acurácia dos métodos diagnósticos invasivos.....	84
Complicações relacionadas aos procedimentos invasivos.....	85
Mortalidade geral.....	88
Limitações do estudo.....	91
6. CONCLUSÕES.....	92
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	95
8. ANEXOS.....	111
9. ABSTRACT.....	116

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Manifestações clínicas mais freqüentes da patologia pulmonar nos pacientes portadores de transplante renal submetidos à investigação diagnóstica invasiva no período de 2000 a 2005.

Tabela 2. Achados radiológicos da radiografia de tórax no momento da apresentação clínica da patologia pulmonar nos pacientes portadores de transplante renal submetidos à investigação diagnóstica invasiva no período de 2000 a 2005.

Tabela 3. Utilização de terapia antimicrobiana empírica e suas características nos pacientes transplantados renais com suspeita de pneumonia e submetidos a procedimento diagnóstico invasivo no período de 2000 a 2005.

Tabela 4. Exames laboratoriais no momento do procedimento diagnóstico invasivo dos pacientes transplantados de rim com quadro clínico pulmonar.

Tabela 5. Diagnóstico etiológico do processo pulmonar, obtido após procedimento diagnóstico invasivo, em pacientes portadores de transplante renal no período de 2000 a 2005.

Tabela 6. Agentes etiológicos não suspeitos do quadro de infecção pulmonar em pacientes com transplante renal, obtidos através dos procedimentos diagnósticos invasivos e que não pertenciam ao espectro antimicrobiano da terapia empírica.

Tabela 7. Série de estudos avaliando os procedimentos diagnósticos invasivos para doença pulmonar em pacientes imunossuprimidos. N: número de casos; Proc.: procedimento diagnóstico; BVD: biópsia sob visualização direta; BTB: biópsia transbrônquica; TxR: transplante de rim; Compl.: complicações do procedimento.

## Lista de Gráficos

Gráfico 1. Distribuição de casos de acordo com primeiro método diagnóstico invasivo solicitado, durante o período de 2000 a 2005, em pacientes portadores de transplante renal no HRH e HSP.

Gráfico 2. Distribuição dos eventos pulmonares de acordo com o tempo após o transplante de sua apresentação.

Gráfico 3. Drogas imunossupressoras utilizadas pelos pacientes com transplante renal participantes do estudo no momento da apresentação clínica do quadro pulmonar.

Gráfico 4. Tipo de modificação do esquema imunossupressor nos dois meses que antecederam a apresentação clínica do quadro pulmonar.

Gráfico 5. Distribuição dos procedimentos invasivos para o diagnóstico de suspeita de infecção pulmonar em pacientes transplantados de rim no período de 2000 a 2005.

Gráfico 6. Características dos fragmentos considerados não adequados para análise obtidos através do procedimento broncoscópico dos pacientes portadores de transplante renal e suspeita de infecção pulmonar no período de 2000 a 2005.

Gráfico 7. Positividade da biópsia pulmonar transbrônquica na obtenção de resultado etiológico nos pacientes portadores de transplante renal e suspeita de infecção pulmonar no período de 2000 a 2005.

Gráfico 8. Falência respiratória prévia ao procedimento diagnóstico invasivo (Biópsia Transbrônquica ou Biópsia sob visualização direta) em pacientes portadores de transplante renal e suspeita de infecção pulmonar no período de 2000 a 2005.

Gráfico 9. Resultado da análise anatomo-patológica dos procedimentos invasivos para diagnóstico de suspeita de pneumonia em pacientes com transplante renal durante o período de 2000 a 2005.

Gráfico 10. Modificação da terapia antimicrobiana empírica guiada pelos resultados dos procedimentos diagnósticos invasivos (Biópsia Transbrônquica ou Biópsia sob visualização direta) na suspeita de pneumonia em pacientes com transplante renal durante o período de 2000 a 2005.

## Lista de Abreviaturas e Símbolos

BTB	Biópsia transbrônquica
BVD	Biópsia sob visualização direta
LBA	Lavado broncoalveolar
CLSI	Clinical and Laboratory Standard Institute
CMV	Citomegalovírus
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HCV	Vírus da Hepatite C
HBV	Vírus da Hepatite B
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
EB	Escovado brônquico
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigênio
OKT3	Anticorpo monoclonal – orthoclone
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de dióxido de carbono
O <sub>2</sub>	Oxigênio
Rx	Radiografia
CT	Tomografia computadorizada
IOT	Intubação oro-traqueal
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
BHI	Brain and heart infusion

HRH	Hospital do Rim e Hipertensão
HSP	Hospital São Paulo
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
TEP	Tromboembolismo pulmonar
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
TMP-SMX	Sulfametoxazol-trimetoprim
D+/R-	Doador positivo e receptor negativo
HRCT	Tomografia computadorizada de alta resolução

## Resumo

**Objetivo:** Descrever os aspectos clínico-epidemiológicos das infecções pulmonares no grupo de pacientes transplantados renais submetidos à broncoscopia ou à biópsia sob visualização direta. Avaliar o impacto dos métodos invasivos na modificação do tratamento antimicrobiano, a acurácia diagnóstica e complicações da biópsia pulmonar transbrônquica e da biópsia pulmonar sob visualização direta neste grupo específico de pacientes.

**Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, realizado no Hospital do Rim e Hipertensão e no Hospital São Paulo, ambos filiados à Universidade Federal de São Paulo, durante o período de 2000 a 2005. Através do banco de dados do serviço de Anatomia Patológica foram identificados pacientes com transplante de rim submetidos à biópsia transbrônquica (BTB) ou biópsia pulmonar sob visualização direta (BVD) para investigação de pneumonia. Os pacientes foram avaliados quanto aos aspectos clínico-epidemiológicos, incluindo tempo de transplante, uso de imunossupressores e apresentação clínica e radiológica do quadro pulmonar. Os métodos diagnósticos invasivos foram avaliados quanto sua acurácia, impacto na terapia antimicrobiana e complicações relacionadas aos procedimentos.

**Resultados:** Foram incluídos no estudo 110 pacientes, dos quais 104 realizaram BTB, 18 realizaram BTB seguida de BVD e 6 pacientes foram submetidos apenas à BVD. Os patógenos mais frequentemente encontrados foram agentes bacterianos (26,4%), incluindo dois casos de *Legionella*

*pneumophila* e um de *Nocardia spp*, seguido de *Mycobacterium tuberculosis* (18,2%), fungos (10,9%), incluindo *Criptococcus neoformans*, *P. jiroveci* e *Histoplasma capsulatum*, e CMV (4,5%). A apresentação clínica e radiológica foi bastante variável, sendo que a tomografia computadorizada de alta resolução, realizada em 68 pacientes, adicionou informações em 51,5% dos casos quando comparada à radiografia de tórax. A BTB apresentou acurácia de 58,4%, levou a modificação de terapia antimicrobiana em 29,6% dos pacientes e apresentou taxa de complicação relacionada ao procedimento de 28,8%. Enquanto que para BVD os resultados obtidos foram de 87,5%, 76,5% e 16,7%, respectivamente. A taxa de mortalidade geral do estudo foi de 16,4% e não houve nenhum óbito relacionado aos procedimentos invasivos.

**Conclusões:** A variedade de apresentações clínicas e radiológicas dificulta a suspeita etiológica e escolha da terapia antimicrobiana empírica. A tomografia de alta resolução traz benefícios ao diagnóstico e auxílio na indicação e execução de métodos invasivos. Em 11,8% dos casos os métodos invasivos diagnosticaram agente não suspeito. A biópsia sob visualização direta apresentou maior impacto (37,5%) na modificação ou instituição de terapia antimicrobiana que a biópsia transbrônquica (18,3%), assim como melhor acurácia, sem que as complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico sejam um fator limitante a sua indicação.

# 1. Introdução

O transplante de órgão sólido é uma alternativa terapêutica para muitas patologias que envolvem a doença renal em estágio terminal. O aprimoramento das técnicas cirúrgicas e regimes imunossupressores contribuíram para o sucesso desta modalidade terapêutica. Entretanto, as infecções, tanto oportunistas como aquelas comuns à população em geral, permanecem como uma das principais causas de morbidade e mortalidade destes pacientes (Patel *et al*, 1994).

Dentre as causas de mortalidade a infecção pulmonar é uma das principais nesta população, devido principalmente, à imunossupressão induzida a que são sujeitos os receptores de órgão sólido (Chang *et al*, 2001). Segundo Sarnak & Jaber (2001) a taxa de risco de óbito por infecção pulmonar em pacientes submetidos a transplante renal bem sucedido é o dobro da população geral.

Apesar da incidência de complicações infecciosas após o transplante de órgão sólido ter diminuído com a introdução de estratégias profiláticas mais efetivas e refinamento no regime imunossupressor, a infecção continua ameaçando a sobrevivência destes pacientes. A incidência de infecção pulmonar é menor nos pacientes submetidos ao transplante renal do que nos demais transplantes de órgãos sólidos, refletindo o procedimento cirúrgico menos complexo e o menor grau de imunossupressão necessário para a manutenção

do enxerto, quando comparado aos demais transplantes de órgão sólido (Kotloff *et al*, 2004).

A incidência e gravidade da infecção pulmonar são influenciadas por fatores como a habilidade do paciente em defender-se da infecção e da virulência do agente infeccioso. Estudos têm identificado inúmeros fatores associados com maior risco para infecção pulmonar na população geral, entre os quais estão a idade, presença de comorbidades e imunossupressão (Campbell, 1994).

### **Fatores de risco para pneumonias em pacientes imunossuprimidos**

As defesas do trato respiratório inferior mantêm-no praticamente estéril, apesar do constante e estreito contato com o meio externo e de estar sujeito à aspiração e inspiração de microrganismos provenientes da cavidade bucal, orofaringe e de gotículas aéreas. Uma potente barreira física composta pela tortuosidade das vias aéreas, fechamento adequado da epiglote e o aparato mucociliar, impede a progressão e atua na limpeza de partículas depositadas no trato respiratório. A resposta inflamatória constitui a principal defesa sistêmica que atrai para o local fagócitos, como neutrófilos e monócitos, proteínas plasmáticas, como complemento e imunoglobulinas, e componentes da resposta imunológica específica. Um dos importantes pilares da defesa do trato respiratório é a atuação de macrófagos residentes do pulmão, cujos precursores, monócitos, sofrem maturação e diferenciação no interstício pulmonar, assim

como a resposta inflamatória local e a resposta imune celular e humoral específica. A resposta imunológica humoral refere-se à produção de anticorpos específicos pelas células B plasmáticas e possuem particular importância na defesa contra patógenos extracelulares como o pneumococo e o *H. influenzae*. A imunidade mediada por células refere-se à sensibilização de células T por antígenos microbianos, levando a ativação de macrófagos e resposta citotóxica, essenciais para a resposta do hospedeiro a infecções intracelulares como a legionelose e infecções virais (Toews, 1992; Skerrett, 1994).

Pacientes submetidos ao transplante renal fazem uso de drogas imunossupressoras para indução, ou seja, imunossupressão intensa nos primeiros dias iniciais após o transplante, manutenção (prevenção de rejeição) ou reversão de rejeição estabelecida. A imunossupressão tem três efeitos: o efeito terapêutico (supressão de rejeição), consequências indesejáveis da imunodeficiência (infecção e neoplasia), e toxicidade a outros tecidos (Halloran, 2004). A prevenção de rejeição do enxerto pode ser realizada através de diferentes drogas, que tem por finalidade impedir a progressão do sinal inflamatório, como a prednisona, inibidores da calcineurina (ciclosporina e o tacrolimus), inibidores da desidrogenase monofosfato (micofenolato mofetil), inibidores do alvo da rapamicina (sirolimus e everolimus), entre outros. Como consequência da resposta imune celular deficitária, os pacientes estão mais sujeitos a infecção por patógenos como espécies de *Nocardia*, *Legionella* e Micobactérias, *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*,

apresentando também maior gravidade no quadro clínico. Dentre os fatores que afetam a condição de imunossupressão estão além da dose, duração e seqüência temporal da terapia imunossupressiva em si, condições de deficiência imunológica de base como doenças auto-imunes, deficiências imunológicas funcionais, neutropenia e linfopenia, condições metabólicas como uremia, diabetes, desnutrição e cirrose, presença de tecidos desvitalizados ou coleções pós-cirúrgicas, integridade da barreira muco-cutânea e a infecção por vírus imunomoduladores como Citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus da Hepatite B e C e o vírus da Imunodeficiência Humana (Fishman, Rubin, 1998; Halloran, 2004).

A abordagem inicial destes pacientes deve incluir história clínica, exposição epidemiológica, exame físico minucioso, dados laboratoriais como contagem e diferencial de leucócitos e radiografia de tórax. Estas informações podem sugerir a provável etiologia, levando em consideração, que nestes indivíduos, processos comuns podem se apresentar de maneira atípica. Patologias raras ou mais de um patógeno podem estar presentes simultaneamente, constituindo um grande desafio para a atuação dos médicos assistentes. Somando-se a este fato, o componente imunológico deficiente, o tempo de imunossupressão e sua profundidade são fatores relevantes que devem ser de conhecimento do médico assistente e levados em consideração para a tomada de decisão clínica.

## **Principais agentes de pneumonias em pacientes imunossuprimidos**

Uma linha temporal correlacionando o diagnóstico diferencial entre patógenos causadores de infecção pulmonar e o tempo de imunossupressão pode ser estabelecida para fornecer informações que auxiliem na escolha da terapia empírica destes pacientes. A terapia empírica parece ser um dos fatores prognósticos mais importantes, assim como descrito para pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica (Kollef, Ward, 1998). Esta linha proposta por Rubin (1993) é subdividida em três momentos: menos de 30 dias pós-transplante (período peri-operatório precoce), entre 30 dias e seis meses pós-transplante e acima de seis meses de transplante.

No primeiro período os pacientes estão sujeitos a infecções relacionadas às complicações cirúrgicas. Nesse âmbito, 95% das infecções pulmonares são de etiologia bacteriana, de maneira semelhante às infecções pulmonares que acometem pacientes cirúrgicos no geral. O risco de infecção pós-operatória nestes pacientes aumenta com a presença e duração de acesso venoso, drenos, intubação oro-traqueal, presença de tecidos desvitalizados e coleções (Fishman, Rubin, 1998; Kotloff *et al*, 2004).

No período seguinte, as infecções são classicamente relacionadas a transplantes e causadas por agentes oportunistas como *Pneumocystis jiroveci*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus spp*, *Nocardia spp*, *Citomegalovírus* (CMV) e *Toxoplasma gondii*. Existe a preocupação com a

reativação de processos infecciosos por agentes presentes no receptor previamente ao transplante como *Mycobacterium tuberculosis*, hepatites virais, *Histoplasma capsulatum* ou *Coccidioides immitis*, e ainda infecção crônica do doador que envolve o enxerto como HIV, HBV, HCV, micobactéria ou fungos (Fishman, Rubin, 1998; Camargo *et al*, 2003).

No terceiro e último período, os pacientes são divididos em três categorias: aqueles com bom resultado do transplante, nos quais o perfil de agentes infecciosos capazes de causar doenças é semelhante ao da comunidade: *Influenza vírus*, *Streptococcus pneumoniae*. Pacientes portadores de infecção crônica viral (HIV, HBV e HCV) e que possuem comorbidades associadas a estes agentes. E ainda aqueles pacientes que desenvolvem rejeição crônica ou episódios freqüentes de rejeição aguda, com perda da função do enxerto e excessivo uso de imunossupressão. Estes estão sujeitos a um risco aumentado de infecções oportunistas por patógenos como CMV, *Cryptococcus neoformans*, *P. jiroveci*, *L. pneumophila*, *L. monocytogenes* e *Nocardia spp* (Fishman, Rubin, 1998; Camargo *et al*, 2003; Rubin *et al*, 2001).

A pneumonia bacteriana pode ser tanto adquirida na comunidade como relacionada à assistência à saúde. O tempo de instalação, os patógenos responsáveis e o curso clínico são distintos nestas duas formas de infecção. A pneumonia nosocomial está quase exclusivamente relacionada à complicação cirúrgica no pós-operatório do transplante, predominando os bacilos Gram negativos como agente etiológico, apesar de em alguns centros o *S. aureus* ser

um patógeno de importante freqüência. A infecção pulmonar bacteriana adquirida na comunidade apresenta-se mais tardiamente no período pós-transplante. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e espécies de *Legionella* estão entre os patógenos freqüentemente causadores desta patologia (Kotloff *et al*, 2004).

Infecção por espécies de *Nocardia* tem se tornado bem menos freqüente devido à introdução dos regimes imunossupressores baseados em ciclosporina, que permitiram a diminuição das doses de corticosteróides e ao uso de terapia profilática para pneumonia por *P. jiroveci*. A vigilância deste patógeno deve ocorrer nos pacientes que não fizeram uso ou descontinuaram o uso de terapia profilática.

Em algumas localidades a incidência de tuberculose em receptores de órgãos sólidos pode chegar a 15%. A reativação de uma infecção latente é considerada o principal mecanismo de desenvolvimento da doença após o transplante. O tratamento desta patologia em receptores de transplante de órgão sólido deve ser monitorado freqüentemente não apenas pela hepatotoxicidade a que estão sujeitos os pacientes, mas também devido à interação da rifampicina com drogas imunossupressoras como os inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e do alvo da rapamicina (sirolimus e everolimus), diminuindo o nível sérico das mesmas e propiciando a ocorrência de rejeição do enxerto (Kotloff *et al*, 2004).

O citomegalovírus é o agente viral mais freqüente em receptores de órgãos sólidos. A infecção pode ocorrer através da transferência do vírus juntamente com o enxerto ou por reativação de vírus latente anteriormente adquirido pelo receptor. Pacientes com sorologia negativa que receberam o órgão de doadores com sorologia positiva estão sob maior risco de adquirir a doença e com maior gravidade. Além do próprio impacto deste agente sobre o tecido pulmonar, a infecção por CMV aumenta a incapacidade do sistema imunológico em responder a agressões infecciosas, o que predispõe o paciente a outras infecções oportunistas. O diagnóstico de pneumonite por CMV é realizado sem equívoco apenas através da demonstração das inclusões virais e características histológicas e citológicas do tecido pulmonar (Kotloff *et al*, 2004). Devido ao emprego de medidas preventivas para infecção de CMV, a incidência de pneumonite por este agente está reduzida atualmente em receptores de transplante de órgão sólido.

Os fungos são agentes raros, porém importantes, de pneumonias, uma vez que são responsáveis por quadros clínicos graves e não fazem parte da suspeita clínica inicial e terapia empírica do paciente. A aspergilose é considerada a doença fúngica invasiva de maior freqüência e gravidade nesta população, entretanto, outros agentes são oportunistas para indivíduos com imunidade celular comprometida, como *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis* e *Cryptococcus neoformans* (Davies,1994; Kotloff *et al*, 2004).. Infecções graves por espécies de *Candida* estão mais

relacionadas a sítios como trato urinário, abscessos intra-abdominais e infecções de corrente sanguínea, sendo raro o envolvimento pulmonar por estes agentes (Kotloff *et al*, 2004).

A pneumonia causada pelo *Strongyloides stercoralis* ocorre mais freqüentemente em pacientes com deficiência na função dos linfócitos T. Sua disseminação ou hiperinfecção ocorre a partir da reativação de infecção intestinal oculta após a introdução da imunossupressão. Pacientes que residem ou viajaram para áreas endêmicas ou submeteram-se a tratamento prévio para qualquer parasitose e apresentam eosinofilia inexplicada antes do transplante devem ser avaliados para a presença deste parasita (DeVault *et al*, 1989).

### **Terapia empírica e específica**

A terapia empírica de amplo espectro é a conduta preconizada, mas não isenta de efeitos indesejáveis como toxicidade e alto custo, além de estar associada ao desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos. Contudo deve ser instituída enquanto uma avaliação está em progresso, pois a falha no pronto tratamento do processo infeccioso pode ser devastadora em pacientes com deficiência imunológica severa (Fishman, Rubin, 1998). A escolha da terapia empírica apropriada requer o conhecimento do provável espectro de patógenos que podem estar associados com a doença em determinada população. No caso dos pacientes submetidos a transplante renal e, portanto, usuários de drogas imunossupressoras, a diversidade de prováveis patógenos é muito grande e o quadro clínico potencialmente mais grave. A determinação do

agente causador torna-se uma meta a ser alcançada para a precoce introdução da terapia específica, de maneira a promover uma ótima eficácia e minimizar a toxicidade, mais relacionada à interação entre as drogas do que ao efeito adverso de uma única droga, a morbi-mortalidade, os custos desnecessários e o desenvolvimento de resistência microbiana (Camargo *et al*, 2003; Ellis *et al*, 1995; Campbell, 1994).

Como exemplo dos efeitos da interação entre agentes antimicrobianos e agentes imunossupressores podemos citar os macrolídeos e azólicos, que promovem um aumento no grau de imunossupressão, nefrotoxicidade e risco de infecções, e as drogas anti-tuberculínicas, como rifampicina e isoniazida, que de maneira inversa promovem diminuição no grau de imunossupressão e maior chance de rejeição do enxerto. Este perfil de interação está relacionado com o sistema enzimático do citocromo P-450-III<sub>A</sub> hepático e deve ser de conhecimento para que ajustes nas doses dos imunossupressores possam ser realizados e monitorados.

A infecção pulmonar apresenta alta morbi-mortalidade, especialmente para pacientes imunossuprimidos, e seu curso clínico e prognóstico podem ser beneficiados pela instituição de terapia antimicrobiana adequada precocemente. Esta ação depende de um diagnóstico etiológico eficaz, o qual não se constitui em processo simples (Campbell, 1994).

A emergência de novos patógenos e o reconhecimento de novas apresentações clínicas dos patógenos comumente causadores de pneumonias faz com que o médico assistente busque por métodos mais invasivos de diagnóstico, pois os critérios clínicos isolados falham em sensibilidade e especificidade quando se trata de infecção pulmonar, principalmente nesta população, e nenhum teste, ou bateria de testes, é capaz de detectar todos os potenciais patógenos (Campbell, 1994).

### **Diagnóstico etiológico de infecção pulmonar por métodos não invasivos**

Pneumonia representa a resposta inflamatória do hospedeiro ao agente infeccioso invasor das vias aéreas inferiores. Existem alguns elementos para o diagnóstico não invasivo e busca do agente etiológico do paciente imunossuprimido com sinais e/ou sintomas de infecção pulmonar disponíveis para o médico assistente. Todos devem ser usados como ferramentas diagnósticas, levando em consideração a sensibilidade e especificidade de cada método e o tempo de resposta, a fim de minimizar a morbi-mortalidade da infecção pulmonar (Chang *et al*, 2004).

Apesar da baixa sensibilidade da hemocultura para infecções pulmonares, a sua solicitação é sempre recomendada, preferencialmente antes da instituição da terapia antimicrobiana e com volume e número de amostras adequadas para

alcançar maior sensibilidade do método. A detecção do agente infeccioso na corrente sanguínea sugere um curso clínico mais grave da doença.

A análise das secreções respiratórias inclui diversos procedimentos para identificação da presença do microrganismo e sua concentração, assim como a presença de inflamação. O exame direto pode fornecer informações úteis para a presença de inflamação e possível contaminação. A amostra de escarro deve sempre ser avaliada quanto sua representatividade através da presença e quantificação de leucócitos e de células epiteliais, o que pode não ser verdadeiro para o paciente imunossuprimido, tornando-se discutível o seu valor. Além disto, a presença de inflamação é um achado inespecífico, porém quando combinada com dados microbiológicos pode melhorar a acurácia do diagnóstico. Na análise do escarro devem ser realizados os exames diretos de Gram para visualização de bactérias aeróbias e anaeróbias, pesquisa direta de bacilos álcool-ácido-resistentes, através da coloração de Ziehl-Neelsen, pesquisa direta do *P. jiroveci*, através da coloração pela prata e pesquisa direta de *Cryptococcus spp*, através da coloração de Tinta da China. A pesquisa direta é um método simples, de baixo custo, e quando associado à clínica tem alto valor preditivo positivo que pode ser importante na orientação rápida da conduta terapêutica. Sua limitação está na incapacidade de diagnosticar agentes etiológicos virais (como CMV), fúngicos (como *Aspergillus*) e bactérias como *M. pneumoniae* ou espécies de *Legionella*, dificuldade em discernir colonização de infecção e incapacidade de

diagnosticar processos de etiologia não infecciosa como hemorragia pulmonar (Chang *et al*, 2004; Camargo *et al*, 2003; Campbell, 1994; Griffin, Meduri, 1994).

A cultura microbiológica realizada em amostra de escarro tem valor discutível, principalmente em se tratando de pacientes imunossuprimidos, pois apesar de possibilitar a quantificação de microrganismos, a concentração destes necessários para causar pneumonia depende da virulência do mesmo e da competência do sistema imunológico do hospedeiro, além de ser diretamente influenciada pelo uso prévio de antimicrobianos (Griffin, Meduri, 1994).

A técnica utilizada para detecção do CMV através da pesquisa do antígeno pp65 específico ou através da reação em cadeia de polimerase (PCR) apresenta excelente sensibilidade e possibilidade de resultado em menos de 24 horas. Já a detecção do antígeno do *Cryptococcus spp* apresenta-se positiva em 100% dos casos de doença, entretanto, para o diagnóstico de infecção pulmonar é necessário à visualização do agente no tecido. A detecção do antígeno urinário para *Legionella pneumophila* tipo I apresenta alta sensibilidade para infecções pulmonares (Camargo *et al*, 2003; Camargo *et al*, 2001; Husain *et al*, 2001).

A pesquisa de *Strongyloides stercoralis* no protoparasitológico ou no escarro, associada à presença de eosinofilia no exame de sangue periférico

pode ser ferramenta útil para o diagnóstico de quadro pulmonar por este agente, apesar da ocorrência de resultados falso-negativos (Camargo *et al*, 2003).

### **Exames de Imagem**

A radiografia de tórax está estabelecida como método auxiliar de diagnóstico e acompanhamento terapêutico em pacientes imunocomprometidos com patologia pulmonar, entretanto, não é suficiente para permitir o diagnóstico específico. Diferentes padrões de imagem podem sugerir alguns agentes etiológicos com maior frequência: lesões nodulares ou cavitárias ocorrem em infecções por *Nocardia*, *M. tuberculosis* ou por fungos. Padrão intersticial difuso é achado de infecções virais e *P. jiroveci*, apesar do CMV poder se apresentar como lesões nodulares pequenas. A doença unilateral ou lobar bilateral é mais sugestiva de pneumonias bacterianas (Torres *et al*, 2000). A presença de líquido pleural, observado na radiografia de tórax, é uma importante informação para a busca do diagnóstico etiológico, sempre que possível, realizar sua análise bioquímica, citológica e microbiológica.

O recurso da tomografia computadorizada trouxe grande benefício aos métodos não invasivos principalmente no auxílio da distinção entre processo infeccioso e não-infeccioso, informação para o manuseio de métodos invasivos e para aqueles pacientes sintomáticos cuja radiografia de tórax não apresenta alterações (Camargo *et al*, 2003; Gulati *et al*, 2000).

## **Diagnóstico de infecção pulmonar por métodos invasivos**

Os métodos diagnósticos considerados invasivos são úteis para a determinação de agentes não usuais ou não suspeitos como micobactérias não pertencentes ao “complexo” *Mycobacterium tuberculosis* (MNT), fungos endêmicos e até mesmo processos não-infecciosos como neoplasia (Campbell, 1994). Quando amostras de tecido pulmonar são obtidas de maneira apropriada, seu exame histológico é considerado padrão-ouro para o diagnóstico de pneumonia. O diagnóstico etiológico pode ser obtido através de diferentes combinações de colorações e cultura microbiológica (Griffin, Meduri, 1994).

A broncoscopia e a biópsia pulmonar sob visualização direta são procedimentos diagnósticos invasivos que, segundo alguns estudos, estão associados a um maior número e gravidade de complicações. A biópsia pulmonar com visualização direta (BVD) é considerada a metodologia padrão-ouro para o diagnóstico etiológico de infecções pulmonares em pacientes imunossuprimidos (Chang *et al*, 2004). Contudo, estas metodologias apresentam sensibilidades e especificidades que variam de acordo com a habilidade do médico, o momento clínico de sua realização, a terapia antimicrobiana prévia e o manuseio das amostras clínicas por patologistas e microbiologistas especializados (Camargo *et al*, 2003).

Na broncoscopia pode-se realizar tanto a coleta do lavado broncoalveolar (LBA) como do escovado brônquico (EB). Métodos comparáveis em

sensibilidade e especificidade quando se trata de agentes bacterianos. Entretanto, em alguns estudos o LBA mostrou superioridade na recuperação de agentes oportunistas como *P. jiroveci*, CMV e fungos, principalmente quando realizado bilateralmente (Torres *et al*, 2000; Meduri *et al*, 1991). O LBA possui como limitações uma menor sensibilidade quando comparado com a biópsia para o crescimento de microrganismos e incapacidade em fornecer dados sobre a invasão do microrganismo, além de maior risco de contaminação, contudo apresenta boa positividade para lesões difusas (Cocherill *et al*, 1985; Baughman, 1994; Griffin, Meduri, 1994). A cultura quantitativa do lavado broncoalveolar é útil na diferenciação entre contaminação e infecção, mas pode apresentar falsa-positividade em mais de 30% das amostras, além de sofrer interferência de fatores como o uso prévio de antimicrobianos e do estado imunológico do hospedeiro (Griffin, Meduri, 1994).

A utilização da biópsia pulmonar transbrônquica (BTB) juntamente com o LBA bilateral aumentou a taxa de diagnóstico de 36,3% para 67,5% (Cazzadori *et al*, 1997). Algumas limitações da biópsia transbrônquica incluem, no momento do procedimento, a presença de plaquetopenia, a necessidade de ventilação com altas taxas de fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) ou com pressão positiva. As principais complicações estão associadas à hemorragia, fístula broncopleurálica e pneumotórax.

A biópsia pulmonar sob visualização direta tem a característica de proporcionar um volume maior de amostra e de uma região visivelmente comprometida se comparada com a biópsia pulmonar transbrônquica. Esta, sendo realizada às cegas, pode não obter amostra adequada e representativa do sítio pulmonar envolvido, permitindo a BVD maior positividade de resultados (80%-95%). Levando em consideração que, a positividade na pesquisa direta possibilita resposta em tempo ótimo para tomada de decisão, parece haver uma vantagem no procedimento cirúrgico (BVD) (Cockerill *et al*, 1985; Ellis *et al*, 1995; Walker *et al*, 1995; Cheson *et al*, 1985; Chaparro *et al*, 1995; Haverkos *et al*, 1983; Waltzer *et al*, 1980). Segundo estudo de Cockerill *et al* (1985), o diagnóstico foi estabelecido pela BVD em 24 horas em 92% dos casos e em 21% para BTB ou LBA.

Alguns estudos sugerem ainda que a broncoscopia seja um procedimento relativamente seguro, desde que o risco de sangramento e a condição ventilatória sejam critérios de exclusão. Sua vantagem está em não necessitar de anestesia geral ou procedimento cirúrgico. Contudo, geralmente estes pacientes possuem menor comprometimento clínico do que aqueles submetidos à BVD. Esta, além de obter melhor amostra, permite a instituição de medidas terapêuticas adequadas, como hemostasia e drenagem de pneumotórax e, portanto, diminuição do impacto das mais freqüentes complicações de ambos os procedimentos. Entretanto, diferentes autores mostram taxas de morbi-mortalidade altas (10%-20%) para a biópsia aberta,

possivelmente devido a maior gravidade clínica dos pacientes (Ellis *et al*, 1995; Walker *et al*, 1995; Cheson *et al*, 1985; Chaparro *et al*, 1995; Haverkos *et al*, 1983; Waltzer *et al*, 1980). O desafio para o clínico está em estabelecer a necessidade e o melhor momento para a obtenção do benefício da biópsia pulmonar e menor complicação atribuída ao procedimento. Levando em consideração que o benefício da determinação do exato patógeno causador da pneumonia é vital para os pacientes em questão (Camargo *et al*, 2003).

Apesar de nenhum estudo ter sido realizado exclusivamente com pacientes submetidos a transplante renal, a experiência com pacientes em ventilação mecânica mostra claramente que o atraso ou instituição inadequada do correto esquema antimicrobiano tem associação independente com as altas taxas de mortalidade (Kollef, Ward, 1998; Luna *et al*, 1997). Diversos estudos apresentam taxas de modificação de terapia antimicrobiana, pelo resultado dos métodos invasivos em pacientes imunossuprimidos, da ordem de 35 a 63% e identificação de patógenos não suspeitos até 72% dos casos (Hedemark *et al*, 1982; Willcox *et al*, 1990; Kramer *et al*, 1998; Wang *et al*, 2004; Ellis *et al*, 1995). Portanto, a indicação de metodologias invasivas tem seu papel fundamentado no impacto clínico que a instituição da terapia adequada proporciona a estes pacientes, sendo em muitos casos mandatória a sua realização.

## **2. Objetivos**

- 1) Identificar as características clínico-epidemiológicas das infecções pulmonares no grupo de pacientes transplantados renais submetidos à broncoscopia ou à biópsia sob visualização direta.
  
- 2) Avaliar a acurácia diagnóstica e complicações da biópsia pulmonar transbrônquica e da biópsia pulmonar sob visualização direta neste grupo específico.
  
- 3) Avaliar o impacto dos métodos invasivos na modificação do tratamento antimicrobiano neste grupo de pacientes.

### **3. Métodos**

Este é um estudo retrospectivo dos pacientes transplantados de rim do Hospital do Rim e Hipertensão e do Hospital São Paulo, filiados à Universidade Federal de São Paulo, submetidos à biópsia pulmonar sob visualização direta (BVD) e/ou broncoscopia com realização de biópsia transbrônquica (BTB) para investigação de infecção pulmonar, durante o período de 2000 a 2005.

Os critérios de inclusão do estudo compõem-se de: pacientes com transplante renal submetidos a procedimentos invasivos para diagnóstico de infecção pulmonar através da biópsia sob visualização direta e/ou broncoscopia com realização de biópsia pulmonar transbrônquica no período supracitado. Os pacientes do estudo foram identificados através do banco de dados do setor de Anatomia Patológica. Foram identificados 110 pacientes que preencheram os critérios de inclusão do estudo. Pacientes que foram submetidos à broncoscopia e não realizaram biópsia pulmonar devido a complicações do procedimento não foram incluídos no estudo.

Os pacientes foram avaliados quanto às características demográficas e características relacionadas ao transplante como temporalidade da manifestação pulmonar e esquema de imunossupressão, características clínicas e radiológicas do quadro pulmonar, terapia empírica prescrita, momento clínico dos procedimentos diagnósticos, identificação do microrganismo, instituição de terapia específica e prognóstico da doença pulmonar infecciosa.

No estudo da imunossupressão foram avaliadas as drogas em uso nos dois meses que precederam a suspeita clínica do processo infeccioso pulmonar, além do uso de terapia anti-rejeição (pulso de corticosteróide, OKT3 ou timoglobulina) nos 30 dias que antecederam o evento clínico, sendo que o diagnóstico de rejeição foi determinado pelo médico assistente.

A suspeita de processo infeccioso pulmonar e a indicação do procedimento diagnóstico invasivo foram realizadas pelo médico assistente. O protocolo estabelecido para a indicação dos métodos diagnósticos invasivos do Hospital do Rim e Hipertensão e do Hospital São Paulo considera a imagem radiológica, a intensidade da falência respiratória e o tempo decorrido do transplante, como descrito abaixo:

A broncoscopia com coleta de lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica foi indicada na presença de imagem radiológica difusa ou bilateral e falência respiratória moderada, ou imagem nodular, focal, unilateral ou bilateral dentro do primeiro ano após o transplante e menos de 7 dias de sintomas, quando os sintomas excedem 7 dias métodos não invasivos são preferíveis.

A biópsia sob visualização direta foi indicada na presença de falência respiratória grave seja com imagem nodular, focal ou no infiltrado difuso e

bilateral, independentemente do tempo decorrido do transplante e nos casos de insucesso do procedimento broncoscópico.

Os dados clínicos e radiológicos avaliados no momento da indicação do procedimento invasivo foram a presença ou não de temperatura acima de 38°C, taquipnéia (frequência respiratória acima de 20 incursões por minuto), tosse com ou sem expectoração, ausculta pulmonar com crepitações difusas ou localizadas, roncocal ou sibilos. Na radiografia e, quando solicitada na tomografia computadorizada de tórax, foi avaliada a presença de infiltrados pulmonares, sua distribuição (lobar, multi-lobar, unilateral, bilateral ou difuso), e associação com nódulos, cavitações e sinais de derrame pleural unilateral ou bilateral. (Moore *et al*, 1988) A tomografia computadorizada de tórax foi correlacionada com a radiografia de tórax e considerada como concordante se apresentasse os mesmos achados radiológicos, discordante se os achados eram distintos e com informação adicional quando apresentou outros achados além daqueles visualizados na radiografia (Torres *et al*, 2000; Ellis *et al*, 1995).

O tempo após o transplante em que ocorreu a manifestação da doença pulmonar será estratificado em: abaixo de um mês, entre um e seis meses e acima de seis meses, como sugerido por Rubin, 1993.

Dentre as condições clínicas, alguns parâmetros laboratoriais foram levados em consideração, como presença de anemia (hemoglobina inferior a 10

g/dL), leucopenia (número de leucócitos inferior a  $3.000/\text{mm}^3$ ) e plaquetopenia (número de plaquetas inferior a  $100.000/\text{mm}^3$ ). A dosagem da creatinina sérica, da uréia e a atividade de protrombina também foram avaliados para caracterizar a condição clínica do paciente.

Os parâmetros respiratórios no momento do diagnóstico, obtidos pela gasometria arterial, associados à necessidade de suporte ventilatório, compreenderam os critérios utilizados para a classificação da falência respiratória em leve, moderada ou grave, como sugerido por Camargo *et al*, 2003, e utilizado no algoritmo de investigação diagnóstica do Hospital do Rim e Hipertensão e do Hospital São Paulo:

**Leve:**  $\text{PaO}_2 > 70 \text{ mmHg}$  com necessidade de menos de 50% de fração inspirada de  $\text{O}_2$ .

**Moderada:**  $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$  ou  $\text{PaCO}_2 < 30 \text{ mmHg}$  em ar ambiente ou necessidade de mais de 50% de fração inspirada de  $\text{O}_2$ .

**Grave:** necessidade de suporte ventilatório invasivo ou não invasivo

A indicação do momento e tipo de procedimento diagnóstico invasivo foi realizada pelo médico assistente seguindo o mesmo protocolo

As complicações pulmonares foram consideradas como decorrentes do procedimento quando estabelecidas nas 24 horas seguintes ao exame. Dentre as possíveis complicações, as mais freqüentes descritas na literatura estão: o pneumotórax, definido como acúmulo de gás no espaço pleural sendo detectado através do Rx/CT de tórax e tratado por passagem de dreno; hemorragia, presença de sangramento pelo dreno torácico após o procedimento cirúrgico ou visualização de sangramento ativo durante o procedimento broncoscópico ou ainda hemoptise nas 24 horas após o procedimento; fístula bronco-pleural, comunicação inadequada que se estabelece entre a árvore brônquica e o espaço pleural diagnosticada por visualização direta de borbulhamento no dreno; piora ventilatória, definida pelo decréscimo da função pulmonar através dos critérios de gravidade da falência respiratória descritos acima; e óbito, quando decorrente diretamente das condições acima (Camargo *et al*, 2003; Navarro *et al*, 2002).

Considera-se terapia empírica, a introdução ou ajuste de terapia antimicrobiana na suspeita clínica de infecção pulmonar, na ausência do conhecimento do agente etiológico. A unidade de transplante e doenças infecciosas do Hospital do Rim e da Hipertensão seguia o protocolo abaixo durante a realização do trabalho, descrito por Camargo *et al* (2003), para a instituição de terapia empírica na suspeita de processo infeccioso pulmonar.

**Padrão radiológico bilateral ou difuso, em qualquer momento pós-transplante:**

- Ganciclovir, Sulfametoxazol-Trimetropim (dosagem para infecção por *P. jiroveci*) e Fluoroquinolona (com atividade para *S. pneumoniae*)
- Considerar cobertura para os seguintes agentes, principalmente para pacientes com grave falência respiratória, e segundo fatores epidemiológicos: *M. tuberculosis*, fungos (em destaque *Cryptococcus spp*) e parasitas (em destaque *S. stercoralis*).

**Padrão radiológico focal ou nodular, unilateral ou bilateral, no 1º ano pós-transplante:**

- Moderada falência respiratória, menos de 7 dias de duração dos sintomas: Sulfametoxazol-Trimetropim (dosagem para infecção por *P. jiroveci*) e Fluoroquinolona (com atividade para *S. pneumoniae*)
- Grave falência respiratória e menos de 7 dias de duração dos sintomas: Sulfametoxazol-Trimetropim (dosagem para infecção por *P. jiroveci*), Cefalosporina de 3º geração, Macrolídeo, Anfotericina B.
- Considerar cobertura para os seguintes agentes, segundo fatores epidemiológicos: *M. tuberculosis* e parasitas (em destaque *S. stercoralis*).

- Moderada falência respiratória, mais de 7 dias de duração dos sintomas:  
Aguardar diagnóstico etiológico a menos que o paciente torne-se instável ou com piora da falência respiratória

**Padrão radiológico focal ou nodular, unilateral ou bilateral, após 1º ano pós-transplante:**

- Moderada falência respiratória, menos de 7 dias de duração dos sintomas: Fluoroquinolona ou Cefalosporina de 3ª geração e Macrolídeo
- Grave falência respiratória e menos de 7 dias de duração dos sintomas: Sulfametoxazol-Trimetropim (dosagem para infecção por *P. jiroveci*), Cefalosporina de 3ª geração, Macrolídeo, Anfotericina B.
- Considerar cobertura para os seguintes agentes, segundo fatores epidemiológicos: *M. tuberculosis* e parasitas (em destaque *S. stercoralis*).
- Moderada falência respiratória, mais de 7 dias de duração dos sintomas:  
Aguardar diagnóstico etiológico a menos que o paciente torne-se instável ou com piora da falência respiratória

## **Procedimentos diagnósticos:**

### Broncoscopia

Procedimento realizado por um único examinador sob anestesia tópica da mucosa com solução de lidocaína a 2% e sedação consciente ou profunda, quando necessário, com auxílio de anestesia. Foi utilizado endoscópio da marca Pentax 15H e fórceps de biópsia Olympus FC-19-1. Procedeu-se a coleta do lavado broncoalveolar (LBA) através da impactação do aparelho em brônquios de terceira ou quarta ramificações, nos respectivos sítios de acometimento radiológico. Infundiu-se, pelo menos, 100 ml de solução salina 0,9% em temperatura ambiente divididos em alíquotas de 20 ml. Após a coleta do LBA, foram realizadas biópsias transbrônquicas (BTB), sendo retirados de 4 a 6 fragmentos de tecido pulmonar, sempre que possível. O material fora encaminhado em solução salina 0,9% e em formol a 10% para estudo microbiológico e histopatológico, respectivamente. Nos casos de acometimento intersticial difuso optou-se pela abordagem dos lobos médios e lingular.

## Biópsia Pulmonar sob Visualização Direta

Procedimento realizado em ambiente cirúrgico sob anestesia geral e intubação oro-traqueal (IOT), sendo o lado abordado definido por critérios tomográficos. O paciente, após ser posicionado em decúbito dorsal horizontal com obliquidade contra-lateral à abordagem de aproximadamente 45° com auxílio de coxim, é submetido à assepsia com iodo tintura ou clorexidine. Os campos estéreis são posicionados e uma mini-toracotomia na linha do sulco mamário antero-lateral com extensão de 5 a 8 cm por planos é realizada. Identificam-se as áreas a serem biopsiadas e coloca-se clamp delimitando a área da segmentectomia ou ressecção em cunha. Realiza-se então a rafia com fio absorvível tipo ácido poliglicólico 3.0 ou 4.0 com técnica em barra grega e chuleio contínuo. Retira-se a peça cirúrgica com bisturi lâmina fria nº15. Se houverem outras áreas a serem biopsiadas repete-se o mesmo processo. Faz-se a revisão da hemostasia e aerostasia. Loca-se dreno de tórax nº38 e exteriorizado por contra-cobertura fixado com fio de ácido poliglicólico 0 ou 1 , conectado em sistema de drenagem em selo d'água. Realiza-se o fechamento por planos e o curativo em ferida operatória. O paciente é encaminhado à Unidade de Terapia Intensiva no pós-operatório imediato, onde permanece por 24 a 48 horas conforme a necessidade clínica. O produto retirado na cirurgia é devidamente acondicionado em recipientes adequados e encaminhado à Anatomia Patológica e ao Laboratório de Microbiologia.

## **Identificação microbiológica**

### Laboratório de Microbiologia

As amostras de LBA são processadas inicialmente através da centrifugação de um volume de 10 mL, depois de desprezado o sobrenadante e homogeneizado o sedimento (1mL, resultando em uma diluição 1:10). Realiza-se, então, preparação de quatro lâminas para pesquisa direta de bacilos álcool-ácido resistentes, fungos, *P. jiroveci* e bactérias aeróbias, através das colorações de Ziehl-Neelsen, KOH (potassa), Prata de Gomori e Gram respectivamente.

Cultura para bactérias aeróbias: a inoculação da amostra a partir do sedimento é realizada com o auxílio de uma alça de 10 µL estéril (diluição 1:100) nos meios de Ágar Sangue, Agar Teague (EMB) e Agar Chocolate, incubados a  $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , sendo os dois primeiros em atmosfera ambiente e o Agar Chocolate em atmosfera de microaerofilia (5-10%  $\text{CO}_2$ ) por 48 horas com leitura diária.

Cultura para fungos: a inoculação da amostra a partir do sedimento é realizada com o auxílio de uma alça de 10 µL estéril (diluição 1:100) no meio de Ágar Sabouraud incubado à temperatura e atmosfera ambientes, por 30 dias com leitura semanal.

Cultura para micobactérias: a inoculação de 0,5 mL da amostra é realizada, após procedimento de descontaminação (método de Petroff), no meio de Lowenstein-Jensen incubado a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ , em atmosfera ambiente por 60 dias com leitura quinzenal.

Cultura para *Listeria spp*: a inoculação da amostra a partir do sedimento é realizada com o auxílio de uma alça de 10  $\mu\text{L}$  estéril (diluição 1:100) no meio de Ágar Sangue, incubado a  $6 \pm 2^\circ\text{C}$  por 7 dias com leitura diária.

Cultura para *Legionella spp*: a inoculação da amostra a partir do sedimento é realizada, após descontaminação, nos meios de BCYE (Ágar extrato de levedura-carvão), Agar extrato de levedura-carvão seletivo e Ágar extrato de levedura-carvão seletivo e diferencial do kit comercial Legionelabac<sup>®</sup>, incubado a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  por 2 semanas com leitura diária. Utiliza-se como prova confirmatória a ressemeadura das colônias isoladas no Legionelabac<sup>®</sup>, em meios como Agar Sangue ou Agar Chocolate, nos quais não há crescimento do gênero *Legionella*.

As amostras de biópsia pulmonar, transbrônquica ou sob visualização direta, são maceradas com caldo de BHI (*brain and heart infusion*) e processadas em quatro lâminas para pesquisa direta e colorações como descrito acima. As placas são processadas como descrito acima para as culturas de bactérias aeróbias, fungos, micobactérias, *Legionella spp* e *Listeria spp*, sendo

que para cultura de fungos retira-se parte da amostra antes da realização do macerado.

Após identificação das bactérias foi realizado testes de sensibilidades pertinentes conforme documentos do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) atualizados anualmente.

São critérios de positividade para o LBA a obtenção de um crescimento mínimo de  $10^4$  ufc/mL de um patógeno; a detecção de *P. jiroveci* na pesquisa direta; ou qualquer crescimento de micobactérias, fungos, *Legionella spp*, ou *Listeria spp*. Já para as amostras de biópsia pulmonar os critérios de positividade consideram o crescimento de quaisquer patógenos (bactérias, fungos, micobactérias, *Legionella spp* ou *Listeria spp*) nos meios de cultura, presença de *P. jiroveci*, bacilo álcool-ácido resistentes ou fungos na pesquisa direta.

#### Anatomia Patológica

As amostras de biópsia pulmonar encaminhadas ao laboratório de anatomia patológica são processadas através de técnicas de rotina de fixação com formalina 10%, realizada inclusão em parafina, cortes histológicos de 4 $\mu$ m e visualização através da coloração de hematoxilina-eosina. A presença de alterações citopatológicas características de CMV é critério de positividade deste agente.

### Terapia empírica

A modificação na terapia antimicrobiana após o resultado do procedimento diagnóstico invasivo foi definida como a alteração do espectro antimicrobiano da terapia empírica, seja por adição ou interrupção de drogas. Foi considerada redução do espectro antimicrobiano se, após o resultado do procedimento diagnóstico, houve suspensão de drogas do esquema empírico ou migração para antimicrobianos de menor espectro.

A terapia empírica foi considerada adequada quando, na posse do resultado etiológico do processo infeccioso, o agente em questão pertencia ao espectro de ação das drogas antimicrobianas prescritas. Na vigência de pneumonia bacteriana, foi considerado o agente etiológico identificado através da cultura da biópsia pulmonar ou do lavado broncoalveolar e a terapia empírica caracterizada como adequada se o mesmo fosse sensível às drogas antibacterianas prescritas, de acordo com o respectivo teste de susceptibilidade aos antimicrobianos. Nos casos onde não foi possível a obtenção do agente etiológico, a terapia empírica não pode ser avaliada.

A acurácia diagnóstica foi contabilizada através da mensuração do sucesso dos procedimentos, sendo considerado como sucesso para o procedimento broncoscópico a identificação do diagnóstico específico e insucesso a não identificação do diagnóstico específico, a não realização da

biópsia ou a não obtenção de fragmentos de parênquima pulmonar. Para o procedimento cirúrgico (BVD) o insucesso foi a não identificação do diagnóstico específico.

A mortalidade foi considerada como decorrente do evento pulmonar para o óbito ocorrido durante a internação por insuficiência respiratória. A mortalidade relacionada ao procedimento diagnóstico foi considerada quando o desfecho ocorreu dentro de 24 horas após a realização do mesmo.

Os procedimentos foram comparados quanto à acurácia, complicações decorrentes, mudança na terapia antimicrobiana e evolução clínica dos pacientes.

Os dados foram analisados estatisticamente através de ferramentas da estatística descritiva utilizando-se o software SPSS 11.2.

## **4. Resultados**

O Hospital do Rim e da Hipertensão, filiado à Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), realizou 3.091 transplantes entre 2000 e 2005. O Hospital São Paulo, hospital universitário (UNIFESP), terciário, realizou neste período 256 transplantes de rim, totalizando 3.347 transplantes renais.

Durante o período de 2000 a 2005, 110 pacientes portadores de transplante renal apresentaram suspeita de infecção pulmonar necessitando de intervenção diagnóstica invasiva através da obtenção de biópsia pulmonar transbrônquica e/ou biópsia pulmonar sob visualização direta. A média de pacientes por ano foi de 18,3 sendo o ano de 2002 o que apresentou maior número de casos, 21, como mostra o gráfico 1 abaixo:

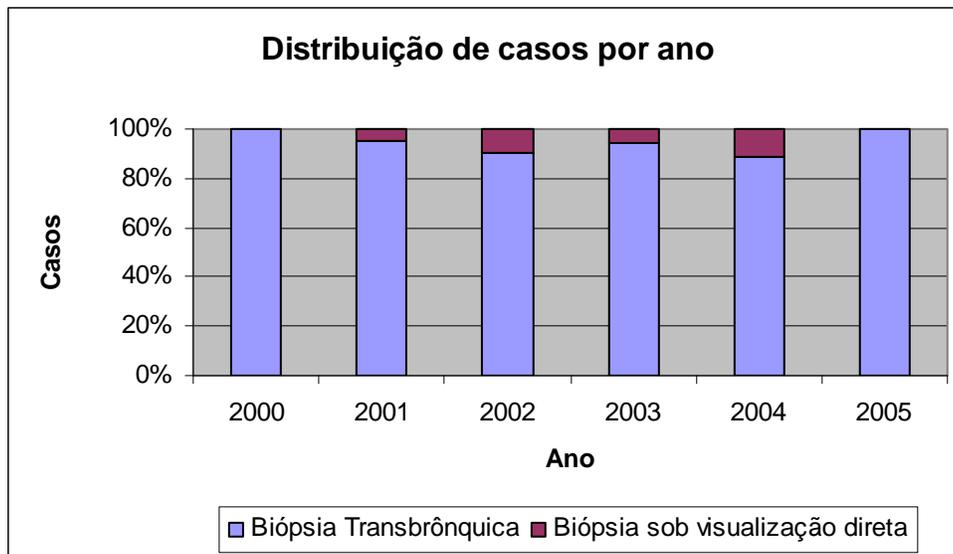


Gráfico 1. Distribuição de casos de acordo como primeiro método diagnóstico invasivo solicitado, durante o período de 2000 a 2005, em pacientes portadores de transplante renal no HRH e HSP.

Do total de pacientes incluídos no estudo, 70% (77/110) eram do sexo masculino e 30% (33/110) do sexo feminino. Os pacientes apresentaram-se com idade média de 42,9 anos (em um intervalo de 11 a 72 anos e mediana 43,5 anos).

O tempo médio decorrente entre o transplante renal e a apresentação do quadro pulmonar foi de 19,8 meses, com intervalo de 1 a 219 meses e mediana de 11 meses. A maioria dos casos (60,9%; 67/110) ocorreram no período pós-transplante considerado tardio (acima de 6 meses), o período pós-transplante inferior a 30 dias apresentou apenas 4,5% dos casos (5/110) e o período intermediário (entre 1 e 6 meses) apresentou o restante dos casos (34,5%; 38/110), como mostra o gráfico 2 a seguir:

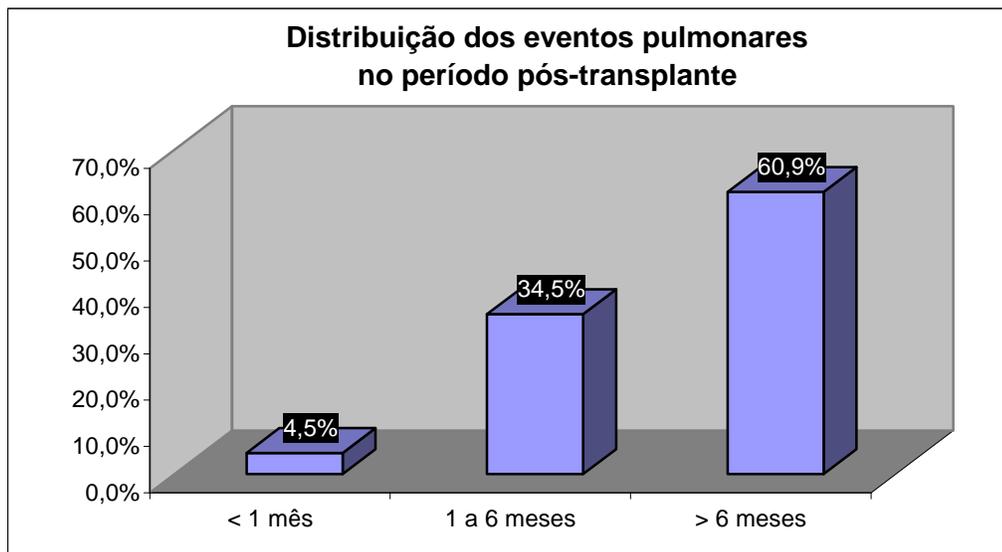


Gráfico 2. Distribuição dos eventos pulmonares de acordo com o tempo após o transplante de sua apresentação.

Na população estudada 41,8% (46/110) foram receptores de doadores falecidos, 58,2% (64/110) receptores de doadores vivos. Os pacientes que foram submetidos à re-transplante renal somaram 3,7% (4/110), sendo 2 receptores de doador vivo e 2 receptores de doador falecido.

O esquema imunossupressor predominante compreendeu 3 drogas, 74,6% dos pacientes (82/110), seguido de 21,8% (24/110) dos pacientes que faziam uso de 2 drogas, e apenas 3,6% (4/110) dos pacientes faziam uso apenas de corticóide ou não faziam uso de drogas imunossupressoras por apresentarem falência do enxerto no momento do diagnóstico. As drogas mais utilizadas no esquema imunossupressor foram prednisona em 95,5% dos pacientes (105/110), ciclosporina em 45,5% (50/110), mycofenolato-mofetil em 41,8% (46/110), tacrolimus em 39,1% (43/110), azatioprina em 34,5% (38/110) e rapamicina em 11,8% (13/110), como pode ser observado no gráfico 3.

A terapia de indução ou tratamento para rejeição aguda foi realizada em 22,7% dos casos (25/110). Nestes, o imunossupressor mais utilizado foi OKT3 em 44% (11/25), seguido da anti-timoglobulina em 40% (10/25) e basiliximab em 16% (4/25). (Gráfico 3)

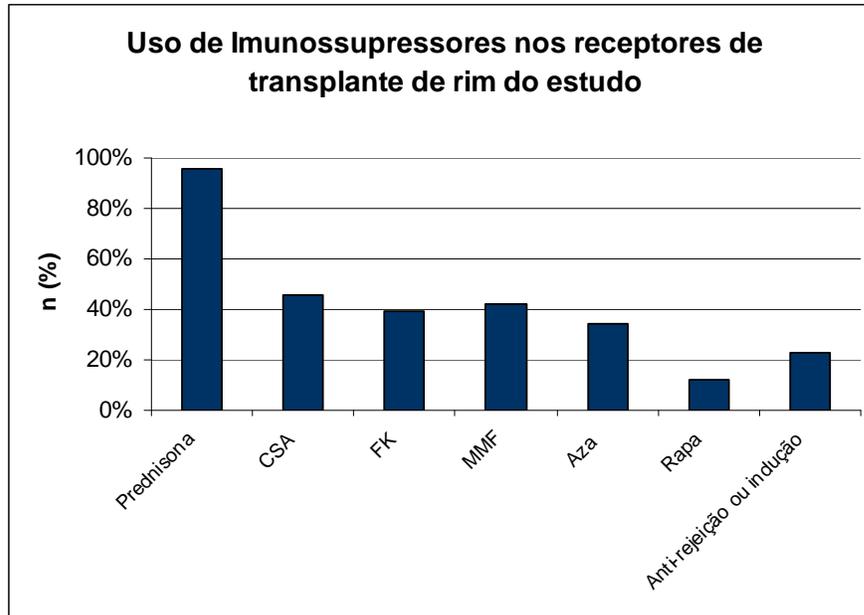


Gráfico 3. Drogas imunossupressoras utilizadas pelos pacientes com transplante renal participantes do estudo no momento da apresentação clínica do quadro pulmonar.

Quase um quarto da população do estudo (24,5% - 28/110) teve seu esquema de imunossupressão modificado no período de 2 meses que antecederam o evento pulmonar. A modificação mais freqüente foi a conversão do esquema imunossupressor em 53,6% (15/28) dos casos, 25% (7/28) tiveram ao menos uma droga do esquema imunossupressor suspensa, 17,8% (5/28) receberam tratamento anti-rejeição neste período e um paciente (3,6%) teve uma droga suspensa e a conversão no seu esquema de imunossupressão (gráfico 4).

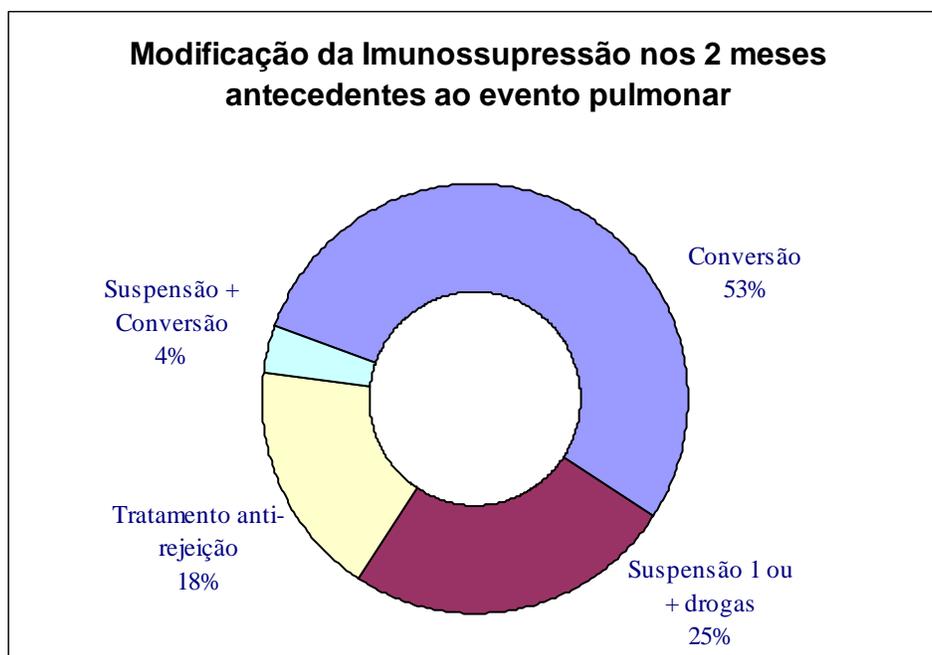


Gráfico 4. Tipo de modificação do esquema imunossupressor nos dois meses que antecederam a apresentação clínica do quadro pulmonar.

Durante o evento pulmonar em estudo, 50% dos pacientes (55/110) tiveram alteração no seu esquema imunossupressor, sendo que em 71% a modificação (39/55) foi a suspensão de pelo menos uma droga do esquema e em 29% (16/55) houve redução da dose de pelo menos uma das drogas imunossupressoras.

As manifestações clínicas mais encontradas foram febre em 73,6% (81/110), tosse em 69,1% (76/110), presença de expectoração em 40,9% (45/110), dispnéia em 40% (44/110), dor torácica ventilatório-dependente em 25,5% (28/110) e redução da massa corpórea em 23,6% (26/110). Apenas dois pacientes apresentaram-se com ausência de manifestações clínicas e o procedimento diagnóstico invasivo foi realizado para investigação de imagem

radiológica compatível com nódulos pulmonares. Em um terço dos casos (33,6%) não foram observadas alteração na ausculta pulmonar. (tabela.1)

Tabela 1. Manifestações clínicas mais freqüentes da patologia pulmonar nos pacientes portadores de transplante renal submetidos à investigação diagnóstica invasiva no período de 2000 a 2005.

<b>Tabela 1. Manifestações clínicas mais freqüentes</b>		
	<b>nº pacientes</b>	<b>%</b>
Febre	81	<b>73,6</b>
Tosse	76	<b>69,1</b>
Expectoração	45	<b>40,9</b>
Dispneia	44	<b>40,0</b>
Dor torácica ventilatório dependente	28	<b>25,5</b>
Redução de massa corpórea	26	<b>23,6</b>

Todos os pacientes submetidos à investigação pulmonar invasiva apresentaram alterações na imagem da radiografia de tórax. Os achados únicos na radiografia de tórax somaram 81,8% (90/110), sendo o mais freqüente a presença somente de infiltrado pulmonar em 81,1% (73/90), nódulos em 12,2% (11/90), derrame pleural como único achado em 3,3% (3/90). Foram observados ainda achados sugestivos de bronquiectasia em 2,2% (2/90) e apenas um caso de cavitação presente na radiografia de tórax (1,1%).

As associações de aspectos radiológicos foram observadas em 18,2% (20/110) dos pacientes, sendo a mais freqüente a presença de infiltrados pulmonares juntamente com nódulos, 60% (12/20), seguido do derrame pleural associado aos infiltrados pulmonares 30% (6/20).

Tabela 2. Achados da radiografia de tórax no momento da apresentação clínica da patologia pulmonar nos pacientes portadores de transplante renal submetidos à investigação diagnóstica invasiva no período de 2000 a 2005.

<b>Tabela.2 Achados radiográficos</b>		
	<i>nº casos</i>	<i>%</i>
<b>Achados radiológicos únicos</b>	90	81,8%
<b>Associações de achados radiológicos</b>	20	18,2 %
<b>Achados únicos</b>		
Infiltrado pulmonar	73/90	81,1%
Nódulos	11/90	12,2%
Derrame pleural	3/90	3,3%
Sugestivo de bronquiectasia	2/90	2,2%
Cavitação	1/90	1,1%
<b>Associações de achados</b>		
Infiltrados pulmonares + nódulos	12/20	60,0%
Infiltrados pulmonares + derrame pleural	6/20	30,0%
Infiltrado pulmonar + nódulo + derrame pleural	1/20	5,0%
Nódulo + derrame pleural	1/20	5,0%

Dos pacientes que apresentaram aspecto radiológico compatível com infiltrado pulmonar (83,6%; 92/110), em 79% (73/92) este foi o único achado radiológico. O infiltrado pulmonar lobar unilateral foi o mais freqüente, presente em 43,5% dos casos (40/92), seguido do infiltrado pulmonar multi-lobar em 37% (34/92) e do infiltrado difuso em 19,5% dos casos (18/92).

A tomografia computadorizada de tórax foi realizada em 61,8% dos pacientes (68/110), dentre os quais houve correlação radiológica com a radiografia de tórax em 35,3% (24/68). Em 52,9% houve acréscimo de

informações (36/68) e em apenas 11,8% (8/68) houve discordância entre a tomografia e a radiografia de tórax.

A terapia empírica antimicrobiana, ou seja, introdução de antimicrobianos sem o conhecimento do agente etiológico, foi prescrita em 78,2% dos pacientes (86/110). Dentre as drogas antibacterianas, o esquema mais freqüente foi a associação de um antimicrobiano beta-lactâmico com um macrolídeo em 57,0% (49/86), seguida do uso de fluoroquinolona em 37,2% (32/86). O uso de terapia combinada (droga antibacteriana associada a um antimicrobiano não-antibacteriano) foi observado em 48,8% (42/86). A terapia combinada com anti-fúngico, anti-viral, anti-pneumocistose e/ou anti-tuberculosa foi respectivamente de 33,3% dos pacientes (14/42); 57,1% (24/42); 64,3% (27/42); 14,3% (6/42), como mostra a tabela 3.

Tabela 3. Utilização de terapia antimicrobiana empírica e suas características nos pacientes transplantados renais com suspeita de pneumonia e submetidos a procedimento diagnóstico invasivo no período de 2000 a 2005.

<b>Tabela.3 Distribuição da Terapia empírica</b>		
<b>Terapia empírica</b>	<i>nº casos</i>	<i>%</i>
Sim	86	78,2%
Não	24	21,8%
<b>Antibióticos</b>		
beta-lactâmico + macrolídeo	49/86	57,0%
Fluoroquinolona	32/86	37,2%
<b>Antibacteriano + não-antibacteriano</b>		
Sim	42/86	48,8%
Não	44/86	51,2%
<b>Associações de outras drogas</b>		
associação anti-fúngica	14/42	33,3%
associação anti-viral	24/42	57,1%
associação anti-pneumocistose	27/42	64,3%
associação anti-tuberculosa	8/42	14,3%

A pesquisa de antígeno para *Legionella pneumophila* tipo 1 na urina foi realizada em apenas 13 pacientes (teste disponível desde 2003) sendo que destes, um paciente apresentou resultado positivo.

Os pacientes do estudo apresentaram valores de exames laboratoriais com mediana e intervalo entre os valores máximo e mínimo, como descritos a seguir: hemoglobina 10,3 g/dL (5,6 a 18,0 g/dL), contagem de plaquetas 180.000 (25.500 a 514.000), contagem de leucócitos de 7.200 (700 a 25.800), apenas 5 pacientes (4,5%) apresentaram-se com neutropenia importante (<1.000), atividade de protrombina de 84% (37 a 100%), uréia de 109,0 (35 a 219),

creatinina de 2,3 (1,0 a 12,6) e glicemia de 99,0 (71 a 245), como mostra a tabela 4 a seguir:

Tabela 4. Exames laboratoriais no momento do procedimento diagnóstico invasivo dos pacientes transplantados de rim com quadro clínico pulmonar.

<b>Tabela.4 Exames laboratoriais no momento do procedimento diagnóstico</b>				
	<b>nº casos</b>	<b>%</b>		
Anemia (Hb<10g/dL)	47	43%		
Plaquetopenia (<100.000)	17	15,6%		
Leucopenia (<3.000)	12	11,0%		
	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Creatinina	2,9	2,3	1,0	12,6
Uréia	114,5	109,0	35,0	219,0
AP	80,9%	84,0%	37,0%	100,0%

## Procedimentos diagnósticos

Dos 110 pacientes estudados, 86 (78,2%) realizaram apenas biópsia transbrônquica, seis (5,4%) apenas a biópsia sob visualização direta e 18 pacientes (16,4%) foram submetidos a ambos os procedimentos, como mostra o gráfico 5 a seguir:

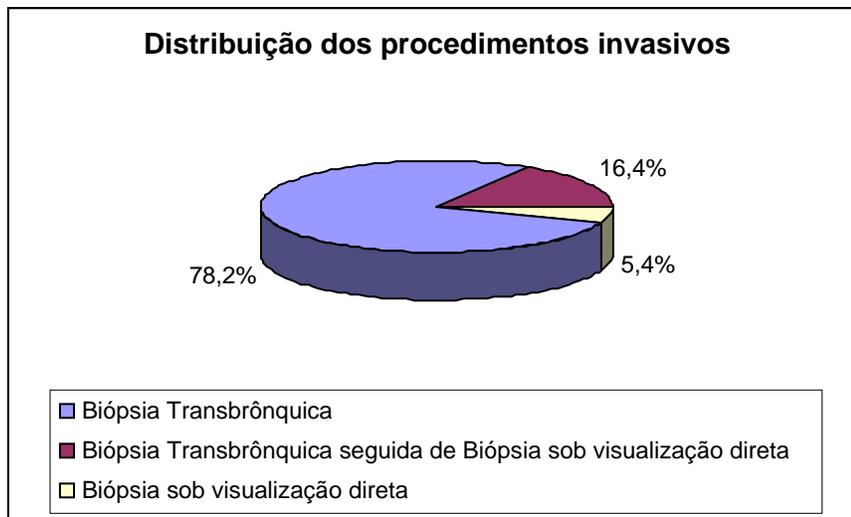


Gráfico 5. Distribuição dos procedimentos invasivos para o diagnóstico de suspeita de infecção pulmonar em pacientes transplantados de rim no período de 2000 a 2005.

## **Biópsia Transbrônquica (BTB)**

Noventa e quatro por cento dos pacientes (104/110) foram submetidos inicialmente à biópsia pulmonar transbrônquica. Destes, a maioria não apresentava falência respiratória no momento do procedimento (60/104; 57,7%), e apenas 6,7% (7/104) apresentaram-se com falência respiratória grave. O restante dos pacientes (37/104; 35,6%) apresentava falência respiratória leve a moderada. Em todos os pacientes submetidos ao procedimento broncoscópico foram coletadas amostras de lavado broncoalveolar. Em 2,9% dos pacientes (3/104) não foi possível a realização da biópsia transbrônquica (2 casos devido a ocorrência de hemorragia e 1 caso por presença de alteração anatômica), totalizando 101 casos de obtenção de biópsia pulmonar.

A obtenção de fragmento pulmonar representativo do processo patológico ocorreu em 60,4% (61/101), sendo o procedimento considerado adequado. Nos demais pacientes (40/101; 39,6%) o fragmento obtido não foi considerado adequado para análise devido a não representar o processo patológico (19/40; 47,5%), obtenção de amostra constituída apenas por parede brônquica (6/40; 15%) ou amostra insuficiente para análise em 37,5% (15/40) (gráfico 6).

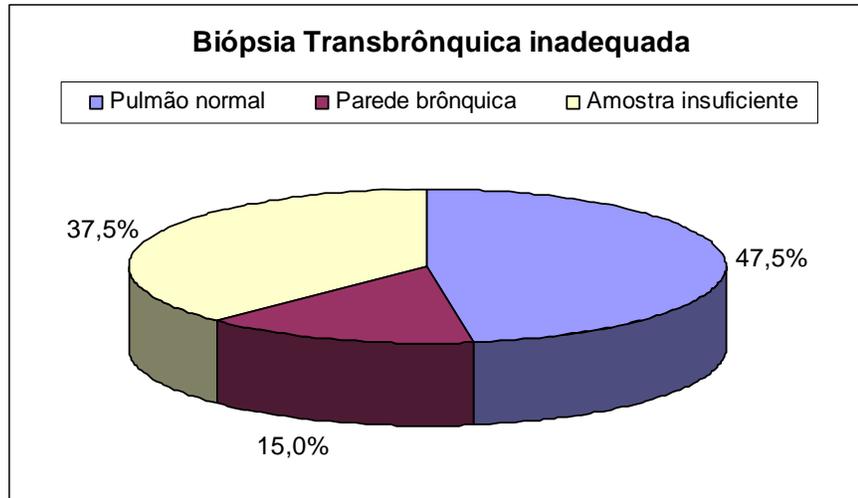


Gráfico 6. Características dos fragmentos considerados não adequados para análise anatomo-patológica (40/101), obtidos através do procedimento broncoscópico dos pacientes portadores de transplante renal e suspeita de infecção pulmonar no período de 2000 a 2005.

O resultado etiológico através dos achados anatomo-patológicos isolados (sucesso do procedimento) foi alcançado em 35,6% (36/101) de todos os casos de biópsia transbrônquica. O quadro pulmonar foi definido como pneumonia bacteriana em 18,8% (19/101), granuloma sugestivo de tuberculose em 6,9% (7/101), pneumonia por citomegalovírus em 4% (4/101), pneumocistose em 4% (4/101), histoplasmose em 1% (1/101) e criptococose em 1% (1/101). Os demais achados foram considerados inespecíficos e não foi possível o esclarecimento do diagnóstico etiológico em 64,4% (65/101).

Quando os achados anatomo-patológicos são somados aos resultados de cultura para bactérias aeróbias, micobactérias e fungos a positividade do procedimento, ou seja, a capacidade do mesmo em fornecer o diagnóstico etiológico eleva-se para 58,4% (59/101), como mostra o gráfico 7.

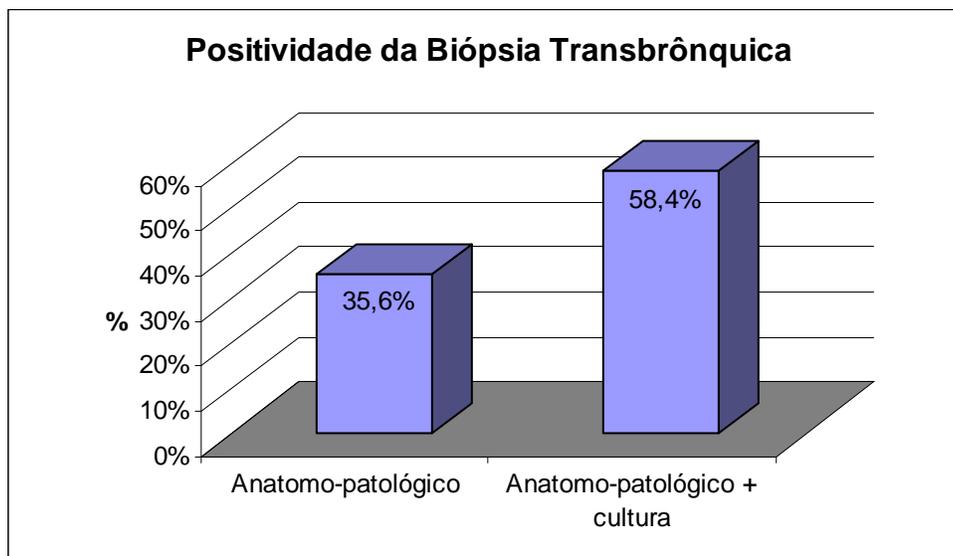


Gráfico 7. Positividade da biópsia pulmonar transbrônquica na obtenção de resultado etiológico nos pacientes portadores de transplante renal e suspeita de infecção pulmonar no período de 2000 a 2005.

O procedimento broncoscópico foi realizado em média após 4 dias da apresentação clínica (mediana de 2 dias).

Foram observadas complicações em 28,8% (30/104) dos procedimentos realizados. A complicação mais freqüente foi a hemorragia pulmonar 21,1% (22/104), seguido de piora da falência respiratória em 4,8% (5/104), em 1,9% dos casos houve a ocorrência de pneumotórax (2/104) e em 1 caso apresentou tanto hemorragia pulmonar quanto de pneumotórax (1,0%). Dentre os pacientes que apresentaram piora da falência respiratória em 80% (4/5) houve

necessidade de ventilação mecânica invasiva. Não houve nenhum caso de fístula broncopleural.

A terapia empírica foi prescrita em 77,9% (81/104) dos pacientes submetidos à biópsia pulmonar transbrônquica e o resultado deste procedimento modificou a mesma em 29,6% dos pacientes (24/81). A modificação mais freqüente foi a suspensão de antimicrobianos em 87,5% dos casos (21/24), com conseqüente restrição do espectro terapêutico.

## **Biópsia Pulmonar sob visualização direta (BVD)**

A biópsia pulmonar sob visualização direta foi realizada em 24 pacientes (21,8% dos 110 pacientes do estudo), sendo que em 6 deles foi o procedimento diagnóstico inicial e nos demais casos foi realizada após a biópsia pulmonar transbrônquica.

A maioria dos pacientes não apresentava falência respiratória no momento do procedimento (11/24, 45,8%), seguido de 33,3% (8/24) com falência respiratória moderada e 12,5% (3/24) de falência respiratória grave. Apenas dois (8,4%) pacientes, submetidos à biópsia pulmonar sob visualização direta, apresentavam-se com falência respiratória leve. O gráfico 8 abaixo apresenta uma comparação da condição clínica no momento anterior ao procedimento diagnóstico:

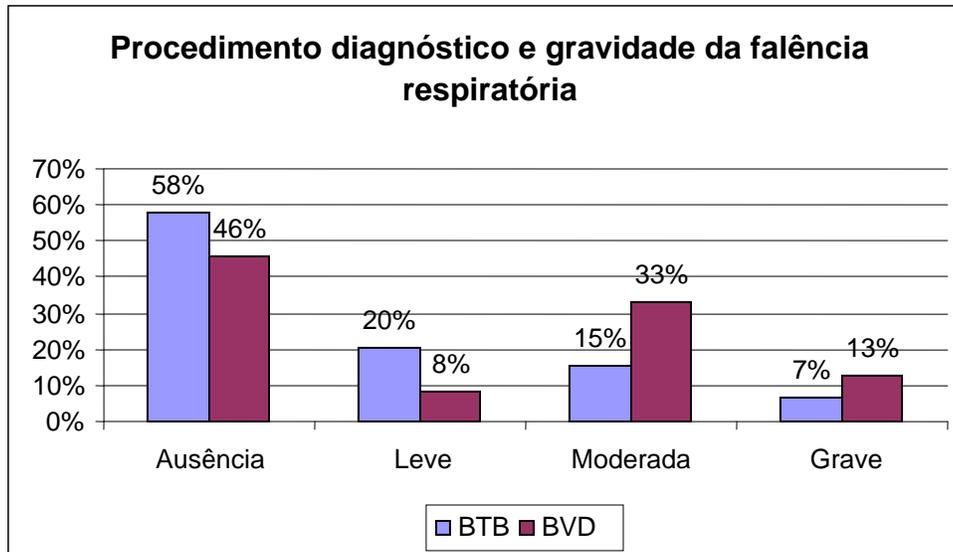


Gráfico 8. Falência respiratória prévia ao procedimento diagnóstico invasivo (Biópsia Transbrônquica ou Biópsia sob visualização direta) em pacientes portadores de transplante renal e suspeita de infecção pulmonar no período de 2000 a 2005.

A positividade da biópsia pulmonar sob visualização direta, ou seja, obtenção de um resultado etiológico, foi observado em 87,5% dos casos (21/24). Em apenas três pacientes a biópsia pulmonar não foi bem sucedida, sendo que em um caso foi obtido parênquima pulmonar sem alterações anátomo-patológicas, um caso o achado patológico foi inespecífico e um caso o achado de pneumonia bacteriana da biópsia pulmonar sob visualização direta não foi compatível com o crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* na cultura do LBA após 60 dias da broncoscopia. Este paciente evoluiu a óbito após 60 dias da apresentação clínica do quadro pulmonar. O gráfico 9 abaixo apresenta os resultados de ambos procedimentos diagnósticos:

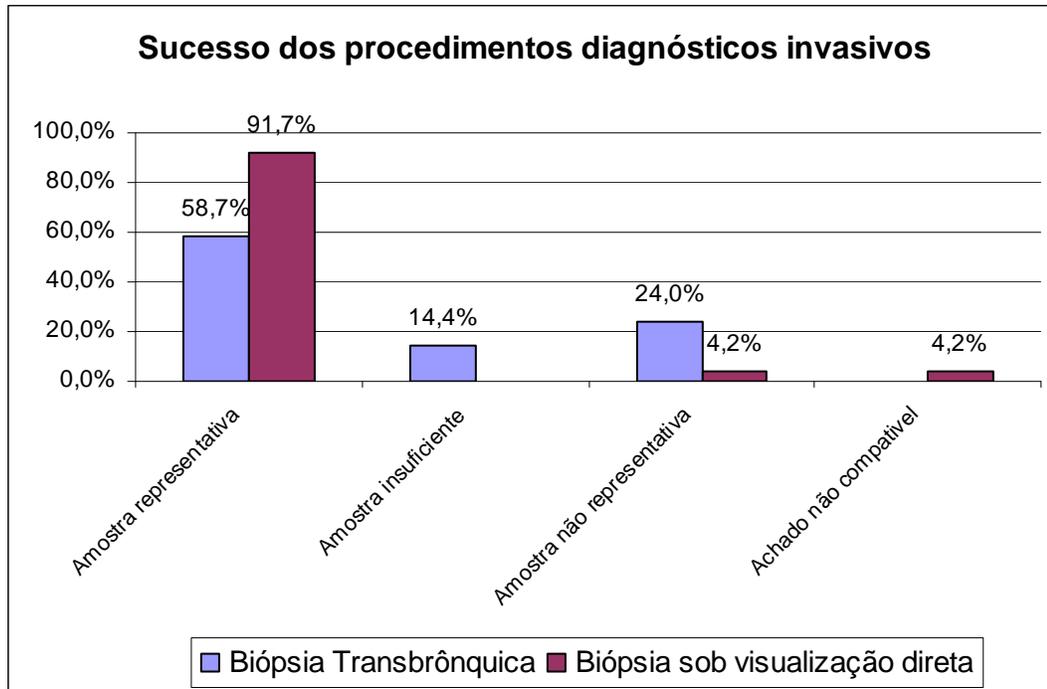


Gráfico 9. Resultado da análise anatomo-patológica dos procedimentos invasivos para diagnóstico de suspeita de pneumonia em pacientes com transplante renal durante o período de 2000 a 2005.

Nos achados anátomos-patológicos foram evidenciados em sua maioria pneumonia bacteriana em 25% dos pacientes (6/24), granuloma sugestivo de tuberculose em 25% (6/24), seguido de 2 casos de citomegalovirose (8,3%), 2 de criptococoses (8,3%), 1 caso de pneumonia com associação de agentes (CMV e *Pneumocystis jiroveci*) (4,2%), 1 caso de histoplasmose (4,2%) e em 12,5% (3/24) dos casos o diagnóstico não foi infeccioso, com 2 casos de tromboembolismo pulmonar e 1 caso de neoplasia.

O procedimento cirúrgico apresentou 16,7% de complicações (4/24), sendo a mais freqüente a piora da falência respiratória em 8,3% (2/24), seguido

de um caso de hemorragia pulmonar (4,2%), e 1 caso de hemotórax hipertensivo contralateral ao procedimento cirúrgico associado a pneumomediastino (1/24; 4,2%). Os pacientes que apresentaram piora da falência respiratória após o procedimento necessitaram de manutenção do suporte ventilatório invasivo (8,3% dos pacientes submetidos ao procedimento, 2/24). Não houve nenhum caso de fístula broncopleurálica.

O procedimento foi realizado em média após 16 dias da apresentação clínica do paciente, com mediana de 11 dias.

A terapia empírica foi empregada em 70,8% dos pacientes submetidos à biópsia pulmonar sob visualização direta (17/24), sendo modificada em 76,5% dos pacientes (13/17). A modificação mais freqüente foi a suspensão de antimicrobianos em 76,9% dos casos (10/13), com conseqüente restrição de espectro. O gráfico 10 abaixo mostra a modificação da terapia empírica após o resultado dos procedimentos diagnósticos invasivos:

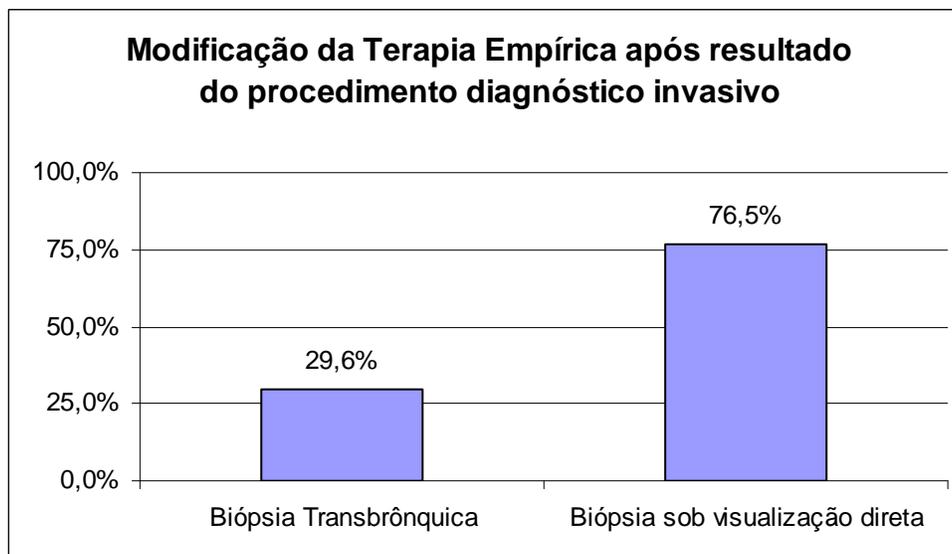


Gráfico 10. Modificação da terapia antimicrobiana empírica guiada pelos resultados dos procedimentos diagnósticos invasivos (Biópsia Transbrônquica ou Biópsia sob visualização direta) na suspeita de pneumonia em pacientes com transplante renal durante o período de 2000 a 2005.

## Resultados gerais

Dos 110 pacientes estudados, 84,5% (93/110) obtiveram resolução clínica do seu quadro pulmonar. O diagnóstico etiológico foi obtido em 63,6% dos pacientes (70/110), sendo que os agentes etiológicos bacterianos foram os mais encontrados (29/110, 26,4%), destes 2 casos foram por *Legionella pneumophilla* (1,8%; 2/110) e um por *Nocardia spp* (0,9%; 1/110). O segundo agente mais freqüente foi *Mycobacterium tuberculosis* em 18,2% (20/110), seguido de *Cryptococcus spp* em 5,5% (6/110), CMV em 4,5% (5/110), *Pneumocystis jiroveci* em 2,7% (3/110), *Histoplasma spp* em 1,8% (2/110), e associação de CMV e *Pneumocystis jiroveci* em 0,9% (1/110) e em 3,6% dos casos (4/110) o diagnóstico não foi infeccioso, sendo 2 casos de tromboembolismo pulmonar (TEP) e 2 casos de achados compatíveis com neoplasia, como mostra a tabela 5 a seguir:

Tabela 5. Diagnóstico etiológico do processo pulmonar obtido após procedimento diagnóstico invasivo em pacientes portadores de transplante renal no período de 2000 a 2005.

<b>Tabela.5 Diagnóstico etiológico do processo pulmonar</b>		
	<b>nº casos</b>	<b>%</b>
<b>Bacteriana</b>	<b>29</b>	<b>26,4%</b>
<i>Legionella pneumophila</i>	2	1,8%
<i>Nocardia spp</i>	1	0,9%
<b>M. tuberculosis</b>	<b>20</b>	<b>18,2%</b>
<b>Fúngicas</b>	<b>8</b>	<b>7,3%</b>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6	5,5%
<i>Histoplasma capsulatum</i>	2	1,8%
<b>Oportunistas</b>	<b>9</b>	<b>8,2%</b>
CMV	5	4,5%
<i>P. jiroveci</i>	3	2,7%
CMV + <i>P. jiroveci</i>	1	0,9%
<b>Causas não infecciosas</b>	<b>4</b>	<b>3,6%</b>
TEP	2	1,8%
Neoplasia	2	1,8%
<b>Sem diagnóstico</b>	<b>40</b>	<b>36%</b>
<b>Total</b>	<b>110</b>	

Os casos de tuberculose apresentaram-se de diferentes formas na radiografia de tórax: em 45% dos casos (9/20) a apresentação clínica compreendeu a presença de nódulos na imagem pulmonar, mas 35% (7/20) apresentaram-se apenas com infiltrados pulmonares e 10% (2/20) apenas derrame pleural. Todos os casos de criptococose (6) apresentaram-se com infiltrado pulmonar e em apenas um deles a imagem associava-se a nódulos. A pneumonia bacteriana apresentou-se na maioria dos casos como infiltrado pulmonar (69,2%; 18/26), nos demais casos estavam associados derrame pleural ou nódulos. Apesar da intenção em se obter o diagnóstico etiológico do processo pulmonar, 36,4% dos casos (40/110) não obtiveram este desfecho.

A terapia empírica foi prescrita em 86 pacientes (86/110; 78,2%) e sua classificação em adequada ou inadequada foi realizada em 36 pacientes (36/86; 41,9%) cujo resultado obtido no procedimento diagnóstico permitiu a identificação etiológica infecciosa do quadro pulmonar. A terapia empírica foi considerada adequada em 63,9% dos pacientes (23/36). Em 13 casos (11,8%; 13/110) o agente etiológico identificado pelos métodos diagnósticos não pertencia ao espectro antimicrobiano da terapia empírica (agente não suspeito). Entre estes os agentes mais freqüentes foram *Mycobacterium tuberculosis* (3/110) em 2,7% do total de pacientes do estudo, assim como *P. jiroveci* (3/110), seguido do *Histoplasma capsulatum* e *Criptococcus neoformans* em 1,8% cada (2/110), como mostra a tabela 6 abaixo:

Tabela 6. Agentes etiológicos não suspeitos do quadro de infecção pulmonar em pacientes com transplante renal, obtidos através dos procedimentos diagnósticos invasivos e que não pertenciam ao espectro antimicrobiano da terapia empírica.

<b>Tabela 6. Agente etiológico não suspeito da infecção pulmonar</b>		
	<b>nº casos</b>	<b>%</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	3/110	2,7%
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	3/110	2,7%
<i>Histoplasma capsulatum</i>	2/110	1,8%
<i>Criptococcus neoformans</i>	2/110	1,8%
CMV	1/110	0,9%
<i>Streptococcus spp</i>	1/110	0,9%
<i>Enterococcus spp</i>	1/110	0,9%
<b>Total</b>	<b>13/110</b>	<b>11,8%</b>

Em 15 casos, nos quais a terapia empírica não foi prescrita e os métodos invasivos obtiveram diagnóstico etiológico (13,6%; 15/110), o agente mais freqüente foi *Mycobacterium tuberculosis* em 73,3% (11/15).

Os pacientes deste estudo foram tratados por 47 dias em média (0 a 270; mediana de 14 dias), permaneceram em unidade de terapia intensiva por 3,84 dias, em média, (0 a 60 dias; mediana de nenhum dia), e o tempo médio de permanência em enfermarias foi de 21 dias (1 a 170 dias; mediana de 16 dias).

A taxa de mortalidade total desta população foi de 16,4% (18/110), sendo que destes 83,3% (15/18) foram óbitos relacionados ao evento pulmonar. O estudo não observou nenhum caso de óbito relacionado ao procedimento diagnóstico invasivo a que foram submetidos os pacientes. Dentre os pacientes submetidos à biópsia transbrônquica, 18,6% evoluíram ao óbito (16/86) e três destes pacientes foram submetidos a duas broncoscopias. Nos pacientes submetidos apenas à biópsia sob visualização direta um terço evoluiu a óbito (2/6) e entre aqueles submetidos a ambos os procedimentos diagnósticos invasivos, 11% obtiveram o mesmo desfecho (2/18). A mortalidade foi de 21,7% e 15,4% nos grupos em que a terapia empírica foi considerada adequada (5/23) e inadequada (2/13), respectivamente.

## **5. Discussão**

A infecção pulmonar é uma das mais freqüentes e graves complicações para os pacientes submetidos a transplante de órgão sólido. A incidência de pneumonia em transplante renal já foi de 10 a 20% (McLoud, 1989), e atualmente está por volta de 8 a 16% , como sugerem diversos estudos (Benedetti *et al*, 2001; Sileri *et al*, 2002; Kotloff *et al*, 2004). Da mesma forma a mortalidade desta patologia nesta população decresceu de 25-50% para 12,5-16%, e a razão está no desenvolvimento de drogas imunossupressoras e antimicrobianas mais efetivas, uso de terapia profilática para alguns agentes, assim como em estratégias terapêuticas e métodos diagnósticos mais agressivos (Snydman, 2001; Camargo *et al*, 2003). A grande variedade de etiologia infecciosa torna a escolha da terapia empírica uma decisão complexa. A terapia antimicrobiana empírica de amplo espectro é empregada com base nos aspectos clínicos e considerações epidemiológicas, enquanto uma avaliação diagnóstica completa está em andamento, entretanto, este regime terapêutico não é capaz de abranger todos os possíveis patógenos sem produzir toxicidade e custos desnecessários. Como a falha no tratamento do patógeno específico pode ser devastadora, principalmente nos pacientes com intensa imunossupressão, e com diagnóstico precoce e instituição de terapia apropriada estas infecções podem ser tratadas com sucesso, justificam-se os esforços diagnósticos, com métodos invasivos, para a detecção do agente específico (Suffredini, 1992; Maimon, Almog, 2003; Hedemark *et al*, 1982).

As complicações infecciosas nos receptores de transplante de órgão sólido estão diretamente relacionadas às características da imunossupressão a que são submetidos, portanto podem ser dispostas em uma linha temporal a partir do momento do transplante. Esta linha está organizada em três segmentos e é influenciada por fatores ambientais e epidemiológicos. O presente estudo observou que apenas 4,5% (5 casos) das pneumonias submetidas à biópsia pulmonar apresentaram-se no período peri-operatório precoce, ou seja, até um mês após o transplante. Pazik *et al* (2003) reportou incidência de pneumonia de 25% neste grupo de pacientes no período citado. Este período caracteriza-se pelo início da imunossupressão, sendo que as complicações infecciosas estão relacionadas principalmente às complicações cirúrgicas, semelhante às apresentadas por pacientes imunocompetentes submetidos a procedimento cirúrgico, com bactérias como agente etiológico mais freqüente (Rubin *et al*, 2001; Snyderman, 2001; Avery, Long, 2002). Como o procedimento cirúrgico do transplante de rim não requer tempo prolongado de ventilação invasiva e terapia intensiva as infecções pulmonares neste período são menos freqüentes (Kotloff *et al*, 2004). Devido a estas características a indicação de investigação diagnóstica invasiva, neste período, restringe-se aos pacientes cuja evolução clínica apresenta-se desfavorável. Provavelmente este fato justifica a menor representação de casos deste estudo neste período, uma vez que o estudo abordou apenas pacientes submetidos a procedimento diagnóstico invasivo para a determinação de etiologia do processo pulmonar. Todos os pacientes do estudo neste período foram submetidos inicialmente à biópsia transbrônquica.

Em um caso o diagnóstico de criptococose foi estabelecido com desfecho clínico desfavorável, três pacientes apresentaram hemorragia durante o procedimento broncoscópico. Destes dois pacientes foram submetidos à biópsia pulmonar sob visualização direta na seqüência e o diagnóstico de pneumonia bacteriana se estabeleceu, sendo um destes por *Legionella pneumophila*.

As infecções que ocorrem durante o período compreendido entre o primeiro e o sexto mês após o transplante são consideradas como classicamente relacionadas ao transplante, pois durante este período a imunossupressão é mais intensa e agentes oportunistas, como CMV e *P. jiroveci*, são mais freqüentes (Kotloff *et al*, 2004; Fishman, Rubin, 1998; Snyderman, 2001). Na população estudada, 34,5% (38 casos) dos pacientes apresentaram patologia pulmonar com necessidade de investigação invasiva durante este intervalo, taxa esta superior a já descrita por outros autores (25%) (Pasik *et al*, 2003). Entretanto, da mesma forma que na literatura, foram observados casos de citomegalovírus; 4 dos 5 casos do estudo apresentaram-se neste período e 2 casos de pneumocistose. Dos 38 pacientes, 4 evoluíram desfavoravelmente, 1 com CMV, 1 com pneumocistose, 1 com associação dos dois agentes (CMV e *P. jiroveci*) e 1 caso de tromboembolismo pulmonar. Snyderman, discutindo a epidemiologia das infecções após transplante de órgão-sólido, ressalta a importância da reativação de infecções pré-existentes durante este período, principalmente de agentes como *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum* e *Coccidioides immitis* ou ainda a transmissão dos

mesmos através do órgão doado. Foram observados na população estudada 5 casos de micobacteriose durante este período. A diferença entre as incidências de pneumonia deste estudo e da literatura pode ocorrer por, em primeiro lugar, características epidemiológicas, como por exemplo, a endemicidade da tuberculose no Brasil e portanto maior número de casos neste estudo, e em segundo lugar a diferenças de estratégias profiláticas adotadas para agentes como CMV e *P. jiroveci*, principais responsáveis pelas infecções pulmonares deste período, e discutidos adiante.

O período considerado como pós-transplante tardio, ou seja, acima de 6 meses do transplante, caracteriza-se, de maneira geral, pela diminuição da imunossupressão para manutenção do enxerto. A etiologia das infecções neste período é semelhante a da população geral, representada por agentes como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e dependendo das características epidemiológicas locais, *M. tuberculosis*. Entretanto, pacientes que apresentam episódios de rejeição aguda e necessitam intensificar a terapia imunossupressiva ou aqueles com rejeição crônica do enxerto que permanecem com doses elevadas de imunossupressores e uremia, estão sujeitos a infecções por agentes oportunistas como no período anterior, ou seja, por agentes como CMV e *P. jiroveci* (Snydman, 2001; Rubin, 2001; Avery, Long, 2002). Neste período foi observado o maior número de casos do estudo (67; 60,9%), sendo que os agentes bacterianos (16) e o *Mycobacterium tuberculosis* (15) corresponderam a 46% das infecções deste período, as infecções fúngicas somaram 5 casos

(*Cryptococcus neoformans* em 3 casos e *Histoplasma capsulatum* em 2), *P. jiroveci* em 3 casos, um caso de CMV e um de *Nocardia spp.* Assim como neste estudo, Pazik *et al* (2003), em uma série de 113 pacientes portadores de transplante renal com pneumonia, observou que a maior parte dos casos (50%) ocorreu no período pós-transplante tardio.

### **Pneumonia Bacteriana**

A pneumonia bacteriana, seja aquela relacionada à assistência à saúde ou adquirida na comunidade, corresponde a mais de um terço dos episódios de pneumonias em transplantes de órgão sólido (Gasink, Blumberg, 2005). O presente estudo observou que 23,6% dos casos de pneumonias foram causadas por agentes bacterianos. Pneumonias bacterianas com menor frequência são destinadas à investigação por métodos invasivos de diagnóstico, entretanto, a obtenção do agente bacteriano e seu perfil de sensibilidade são benéficos para o tratamento adequado desta patologia, principalmente nos casos de pneumonia associada à assistência à saúde, onde microrganismos multi-resistentes podem ser encontrados. As pneumonias bacterianas após transplante de órgão sólido podem ser distribuídas de maneira bimodal; no período precoce, ocorre o predomínio das pneumonias relacionadas à assistência à saúde com presença tanto de bactérias Gram negativas como Gram positivas dependendo das características epidemiológicas locais. O transplante renal, entre os transplantes de órgãos sólidos, apresenta a menor incidência de pneumonias com estas características. Já no período mais tardio, a partir do segundo mês de

transplante a pneumonia adquirida na comunidade prevalece e consequentemente agentes como *S. pneumoniae*, *S. aureus* e *H. influenzae* são mais freqüentes (Gasink, Blumberg, 2005). Este estudo observou apenas 1 caso de pneumonia bacteriana no primeiro mês após o transplante, cujo agente etiológico não foi determinado, e os demais casos ocorreram a partir do segundo mês do procedimento cirúrgico com predomínio de agentes Gram positivos (57,1%), onde *Streptococcus spp* e *Staphylococcus aureus* corresponderam a sete dos oito casos identificados. No presente estudo, assim como descrito na literatura, a apresentação clínica e radiológica da pneumonia bacteriana é bastante variável. Houve predomínio de acometimento lobar bilateral, e em alguns casos presença de derrame pleural. Nódulos foram observados em 3 casos, o que dificulta a suspeita do agente etiológico envolvido no processo patológico. Três casos de *S. aureus* foram observados nesta série, sendo todos sensíveis à oxacilina pelo teste de sensibilidade aos antimicrobianos e provavelmente adquiridos na comunidade. Em comum estes casos apresentaram comprometimento de mais de um lobo à radiografia de tórax.

A terapia empírica abrangendo agentes gram positivos e atípicos parece ser suficiente para cobertura de 90% das etiologias bacterianas. Entretanto, esta série de casos observou a presença de *S. aureus* em 10% das infecções bacterianas, nas quais o agente etiológico foi obtido, sugerindo que este agente participe do espectro antimicrobiano empírico quando a imagem radiológica acometer mais de um lobo. Novos estudos avaliando a importância clínica e

epidemiológica do *S. aureus* adquirido na comunidade neste grupo específico de pacientes são necessários.

Os dois casos de *Legionella pneumophila* deste estudo, um no período pós-operatório precoce e o outro após 5 meses do transplante, apresentaram-se com febre e dor torácica ventilatório-dependente. A imagem de infiltrado pulmonar à radiografia de tórax associava-se à presença de nódulos em um dos casos. A infecção por *Legionella pneumophila* pode ser adquirida das duas formas, intra-hospitalar ou na comunidade. Gasink (2005) afirma que existe uma limitação na estimativa da incidência de *Legionella* em receptores de transplante. Esta limitação deve-se à ausência de características clínicas patognomônicas, falha nos testes diagnósticos em identificar com adequada sensibilidade e especificidade todas as espécies de *Legionella* e a necessidade de métodos específicos para cultura microbiológica deste gênero de bactéria, nem sempre disponível nos centros transplantadores de órgãos sólidos. Entretanto, diversos surtos nosocomiais são relatados em unidades de transplante de órgão sólido (Marshall *et al*, 1981; Prodinger *et al*, 1994; Mazieri *et al*, 1994, Knirsch *et al*, 2000).

Pneumonia por *Nocardia spp* é uma patologia bastante rara, sendo observada com maior freqüência em pacientes imunossuprimidos, e, portanto, em receptores de órgão-sólido. Estima-se uma incidência de 0,7% a 3% deste agente nesta população específica (Husain *et al*, 2002). Queipo-Zaragoza

observou 4 casos de pneumonia por *Nocardia spp* em uma série de 1.239 transplantes de rim durante um período de 20 anos, incidência de 0,4%. O período mais tardio após o transplante, e principalmente após terapia anti-rejeição aguda, está mais relacionado ao aparecimento de infecção por este agente, pois nos primeiros meses após o transplante as estratégias profiláticas com sulfametoxazol-trimetoprim para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* estão estabelecidas na literatura (Magee *et al*, 1999; Kotloff *et al*, 2004). Um caso de pneumonia por *Nocardia spp* foi identificado neste estudo, e seu aparecimento ocorreu durante o sexto mês após o transplante, com apresentação clínica semelhante aos demais casos de pneumonia bacteriana, com febre, tosse acompanhada de expectoração e infiltrado lobar na radiografia de tórax. A doença pode se disseminar a partir do foco pulmonar primário em 50% dos casos, e, portanto, a busca por acometimento em outros órgãos, principalmente o sistema nervoso central e a pele, torna-se necessária (Mooraki *et al*, 2003).

### **Pneumonia por *Mycobacterium tuberculosis***

A tuberculose é uma doença que atinge todo o mundo, principalmente os países em desenvolvimento, onde é endêmica. Os pacientes submetidos à imunossupressão são de 36-74 vezes mais susceptíveis à doença, a qual se apresenta com comprometimento pulmonar em 85% dos casos (Ergun *et al*, 2006; Niewczas *et al*, 2002). A incidência da tuberculose varia com a região geográfica, é baixa em países como E.U.A. (0,5 a 1,0%) (Robert, 1993) e no

continente europeu (0,7 a 5%) (Singh, Paterson, 1998). Aguado e colaboradores (1997) descreveram uma série de 51 casos da doença em transplante de órgão sólido na Espanha durante 15 anos, totalizando uma incidência de 0,8%. Essa incidência é muito superior em países em desenvolvimento, como a Índia (13 a 15%) (John *et al*, 2001). No Brasil, dois estudos avaliaram a incidência de tuberculose em receptores de transplante de rim, e mostraram taxas de 2,4% e 4,5%, em São Paulo e Rio de Janeiro, respectivamente (Biz *et al*, 2000; Azevedo *et al*, 2004). Estas taxas são semelhantes àquela reportada por Qunibi *et al* (1990) em uma série de 14 casos e incidência de 3,5% na Arábia Saudita, que assim como no Brasil a doença é endêmica. O presente estudo apresenta uma frequência elevada de tuberculose nos pacientes receptores de transplante renal submetidos a procedimento diagnóstico invasivo, 18,2%, (20 casos de uma série de 110), provavelmente devido a estes apresentarem-se com maior gravidade ou dificuldade no estabelecimento do diagnóstico pelos métodos não invasivos. Lattes *et al* (1999), em uma série de 14 casos de tuberculose em transplante renal, observaram a necessidade de diagnóstico invasivo em 93% dos casos. Alguns estudos sugerem uma menor sensibilidade da pesquisa de BAAR no escarro de pacientes imunossuprimidos (Kibiki *et al*, 2007). Segundo Theuer *et al* (1990) a pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) em escarro de pacientes imunossuprimidos pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresenta sensibilidade de 47 a 60%. Outro estudo comparou a positividade da pesquisa de BAAR em portadores (66%) e não portadores (79%) do HIV com tuberculose pulmonar, sendo a diferença estatisticamente significativa (Long *et*

*al*, 1991). A sensibilidade da pesquisa de BAAR em pacientes com imunossupressão relacionada à imunidade celular precisa ser melhor estudada.

Os casos de tuberculose após transplante renal apresentam-se em um período mais tardio. Esta série mostrou uma média de 31 meses após o procedimento e Aguado *et al* (1997) apresentou média de 27.6 meses. Em outra série Singh & Paterson (1998) observaram média de 9 meses pós-transplante. Apesar da dificuldade em se avaliar a forma de aquisição da doença, a reativação de infecção latente parece ser seu principal mecanismo (Kotloff *et al*, 2004). Os sinais e sintomas da doença observados foram febre (90%), perda de peso (50%) e tosse (45%). Estes achados são semelhantes aos da literatura, onde Gasink & Blumberg (2005) reportam febre em 90% dos casos de doença disseminada e em 66% dos casos de comprometimento pulmonar isolado. Na literatura, alterações na radiografia de tórax são presentes na quase totalidade dos casos, entretanto, cavitações apenas em 4%, como apresenta Gasink & Blumberg (2005) e Kotloff *et al* (2004). Esta série apresenta alterações radiográficas em todos os casos, com predomínio de infiltrado e/ou lesões nodulares em 90% dos casos, mas nenhum achado de cavitação. Portanto a ausência desta característica radiológica não afasta a suspeita de pneumonia por micobactérias. A mortalidade pela doença em transplante de órgãos sólidos permanece alta mesmo nas séries mais recentes, 18-40%, sendo que na doença disseminada a taxa de mortalidade aproxima-se dos valores mais elevados (Aguado *et al*, 1997; Singh, Paterson, 1998, Sakhuja *et al*, 1996). No presente

estudo a taxa de mortalidade específica para tuberculose de acometimento pulmonar e submetida aos procedimentos diagnósticos invasivos foi de 15%.

Infecção pulmonar causada por micobactérias não pertencentes ao “complexo” *M. tuberculosis* é rara, porém mais freqüente nos pacientes submetidos a transplante de órgão sólido do que na população geral. Miller (2000) reportou 25 a 43% dos casos de micobacterias são não-tuberculosis nesta população. As espécies mais encontradas pertencem ao complexo *Mycobacterium avium* (MAC) e *M. kansasii* (Patel *et al*, 1994; Gasink, Blumberg, 2005). O presente estudo não identificou nenhum caso de infecção por micobacteria não pertencente ao “complexo” *M. tuberculosis*. Os sinais e sintomas clínicos, e alterações radiológicas podem ser mais brandos, devido a menor virulência dos agentes, mas são semelhantes aos apresentados pelo *Mycobacterium tuberculosis*, assim como as altas taxas de mortalidade (30%) (Miller, 2000).

### **Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci***

Os agentes oportunistas, como *P. jiroveci*, apresentam-se com grande freqüência neste grupo de pacientes. Em uma série de 305 pacientes com transplante de rim na Suécia, Talseth *et al* (1998) mostrou que a incidência de CMV e pneumocistose foi de 2,3% e 4,6%, respectivamente, com uma taxa de mortalidade de 50% dos casos de pneumocistose. Os casos de pneumocistose apresentaram-se em média 80 dias após o transplante. Este estudo foi

responsável pela introdução da profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim (TMP-SMX) neste centro com duração de 6 meses. Sugimoto *et al* (1992) apresentou uma incidência de 4% de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* em receptores de transplante renal na ausência de profilaxia, com mortalidade de 54,5%. Casos de infecção concomitante de CMV e *P. jiroveci* são relatados em ambos os estudos, e nesta série um caso foi identificado, com evolução para óbito apesar de tratamento adequado. A infecção por CMV por si só é um fator de risco para *P. jiroveci*, devido ao seu efeito imunomodulador (Russian *et al*, 2001). A profilaxia para pneumonia por *P. jiroveci* com TMP-SMX mostrou ser efetiva e os estudos não observaram pneumonia por este agente na vigência da mesma. (Talseth *et al*, 1988; Sugimoto *et al*, 1992; Russian *et al*, 2001). O presente estudo observou quatro casos de pneumocistose (3,6%), considerando o caso de infecção concomitante com CMV, com média da apresentação clínica de 7 meses após o transplante. Os pacientes desta série de casos fizeram uso de profilaxia para *P. jiroveci* durante os 6 primeiros meses do transplante, dois deles apresentaram a patologia após 8 e 11 meses do transplante, entretanto, um dos casos não fez uso da droga por apresentar alergia (tempo de apresentação da doença após o transplante de 4 meses) e o último caso fez uso irregular da mesma (apresentação clínica após 5 meses do procedimento). A mortalidade observada foi bastante elevada, assim como apresentada pela literatura para esta patologia, 67% nos casos de pneumocistose isolada.

## **Pneumonia por CMV**

A prevalência da infecção por citomegalovírus na população em geral é alta e varia de 40 a 100% de acordo com a localidade (Miller, 2000). Camargo observou 90% de soropositividade em receptores e doadores previamente ao transplante em São Paulo. Nos pacientes submetidos a transplante de órgão sólido esta é a complicação infecciosa mais freqüente, com significativa morbimortalidade e perda do enxerto. Isto se deve à capacidade das drogas imunossupressoras de ativar CMV latente e ao papel ativo do enxerto como fonte de transmissão (Ettinger, Trulock, 1991; Camargo, 1993). Entretanto, a doença pulmonar por CMV decresceu nos últimos anos devido à difusão das estratégias de prevenção nos receptores de transplante renal, e estima-se ser da ordem de 1% (Ison, Fishman, 2005). Os centros participantes deste estudo (Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão) adotam protocolos de terapia pré-emptiva para a profilaxia da doença por CMV em grupo de alto risco, ou seja, doador com sorologia positiva e receptor com sorologia negativa para este agente (D+/R-). Esta estratégia caracteriza-se pela vigilância laboratorial periódica, através das técnicas de antigenemia ou reação em cadeia de polimerase (PCR), e tratamento se o resultado for considerado positivo, antes da manifestação de sinais e sintomas clínicos. Diversos estudos têm avaliado a eficácia entre as estratégias de prevenção de citomegalovirose, mas apenas a sua indicação é consenso entre os autores, pois muito ainda se discute a respeito da melhor estratégia (pré-emptiva ou profilática) e o período de tempo que a mesma deve ser empregada (Strippoli *et al*, 2006; Snyderman, 2005; Doyle

*et al*, 2006; Pascal *et al*, 2006; Small *et al*, 2006). O sítio de infecção mais comum por CMV em transplante de órgãos sólidos é no trato gastrointestinal (Boschioli, 2003). A pneumonia por CMV geralmente apresenta-se de maneira rapidamente progressiva, com febre, sintomas respiratórios e hipóxia. As alterações radiológicas como infiltrado difuso, com ou sem a presença de nódulos, são as mais freqüentes (Ettinger, Trulock, 1991; Ison, Fishman, 2005). Nesta série, a pneumonia por CMV foi observada em 5,4% dos casos, alta se comparada à literatura, porém o grupo estudado corresponde a casos com maior gravidade e necessidade de diagnóstico invasivo. Em 50% dos casos a falência respiratória moderada ou grave estava presente, assim como febre e tosse. Assim como na literatura as alterações radiológicas em dois terços dos casos apresentaram-se como infiltrado difuso, e presença de nódulos associados ao infiltrado em um caso. A mortalidade específica para pneumonia por CMV nesta série foi de 20%, mostrando a importância e gravidade da doença. Em um estudo prospectivo Ye *et al* (2004) observaram uma mortalidade de 25% dos casos de pneumonia por CMV. Apesar de elevada a mortalidade por esta infecção é menor que a observada para os casos de pneumocistose. A doença ocorreu, em 80% dos casos, entre o segundo e o terceiro mês após o transplante, período de maior intensidade da imunossupressão como descrito anteriormente. Por ser considerada na maioria dos casos uma reativação de infecção latente, as pneumonias por CMV ocorrem nos primeiros meses após o transplante (Miller Jr, 2000). A infecção por CMV pode predispor ao aparecimento de outras infecções graves devido à sua conhecida capacidade

imunossupressora. Como comprovação destes efeitos imunossupressores, vários autores já demonstraram o aumento de infecções por *P. jiroveci*, fungos e bactérias em pacientes com infecção pelo CMV, fato associado à alta mortalidade (Ettinger, Trulock, 1991). Este estudo observou um caso de co-infecção de CMV e *P. jiroveci* com evolução clínica desfavorável.

### **Pneumonia por outros fungos**

A pneumonia por fungos após transplante de rim é uma doença rara, porém potencialmente devastadora e parece estar relacionada à intensidade da imunossupressão dos pacientes. Uma variedade de espécies foi documentada, entre as mais freqüentes estão *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* e *Coccidioides* (Miller Jr, 2000). No Brasil, Moysés *et al* (1995) reportou uma série de 82 infecções por fungos em transplante de rim, sendo *Cryptococcus spp* o segundo agente mais freqüente (29%), precedido apenas pelas espécies de *Candida* (39%). *Aspergillus spp* foi encontrado por Moysés *et al* (1995) como terceiro agente em freqüência, mas em número muito menor (6%). O presente estudo não observou nenhum caso de infecção por espécies de *Aspergillus*, e em 5,5% dos casos, *Cryptococcus neoformans* foi o agente etiológico identificado. Metade destes casos apresentou-se com mais de 12 meses após o transplante. Gallis *et al* (1975) observou uma incidência de doença invasiva por *Cryptococcus neoformans* após transplante de rim de 5,8%. A infecção por *Cryptococcus neoformans* está associada a fatores epidemiológicos como proximidade com pássaros e eucaliptos em regiões tropicais e sub-tropicais, e

apresenta-se mais comumente após 6 meses do transplante, com variedade do quadro clínico desde assintomático até falência respiratória aguda (Bag, 2003). Da mesma maneira os casos desta série apresentaram desde falência respiratória leve a moderada como ausência de comprometimento da função pulmonar. As alterações radiológicas mais freqüentes descritas na literatura, e presentes nesta série de casos, são nódulos na presença ou não de infiltrados pulmonares (Miller Jr, 2000). A detecção do antígeno sérico apesar de preditivo de doença em casos de meningite ou doença disseminada, pode não ser confiável em casos de pneumonias, onde a cultura microbiológica e o diagnóstico histopatológico tem papel fundamental (Bag, 2003). A mortalidade associada com este agente é alta e chega a 30% na doença invasiva. Um terço dos casos deste estudo evoluiu a óbito.

A infecção pulmonar por *Histoplasma capsulatum* é rara em receptores de órgão sólido, sendo reportada 0,5% nos transplantes renais de áreas endêmicas, e chegando a 2,1% na vigência de epidemias (Wheat *et al*, 1983; Peddi *et al*, 1996). Sua manifestação pode ocorrer durante exposição primária ou através de reativação de infecção latente (Costa, Alexander, 2005). Este estudo observou 2 casos de histoplasmose, total de 1,8% dos casos. Ambos apresentaram-se após 12 meses do transplante, com febre e sintomas pulmonares, porém sem prejuízo da função pulmonar e com boa evolução clínica após instituição do tratamento. Nódulos foram as alterações radiológicas observadas em ambos os casos. Estes achados são similares aos descritos por

Miller Jr (2000) e por Costa & Alexander (2005) em revisões de infecções pulmonares após transplante de órgão sólido. O diagnóstico desta patologia depende da identificação do fungo em culturas microbiológicas, o que pode retardar o tratamento devido a necessidade de tempo prolongado para o seu crescimento (1 a 4 semanas), ou através da identificação histopatológica em tecido pulmonar, e portanto, dependentes de procedimentos invasivos (Miller Jr, 2000).

### **Diagnóstico Radiológico**

O auxílio da radiologia para o diagnóstico de processos pulmonares em pacientes imunocomprometidos, indicação e orientação de procedimentos invasivos é indiscutível (Gulati *et al*, 2000; Escuissato *et al*, 2005). A tomografia computadorizada de alta resolução pode apresentar alterações pulmonares em pacientes com radiografia de tórax normal, além de ser superior em sugerir o padrão e a extensão das anormalidades (Mayaud, Cadranel, 2000). Estes achados parecem ter maior importância quando se trata de alterações sugestivas de infecção fúngica (Escuissato *et al*, 2005; Franquet *et al*, 2004). Em uma série de 21 receptores de transplante renal com suspeita clínica de infecção pulmonar e, submetidos à radiografia de tórax e tomografia computadorizada de alta resolução (HRCT), Gulati *et al* (2000) observou que a HRCT apresentou informação adicional em 52,4% dos casos. Neste estudo, 68 pacientes foram submetidos aos dois procedimentos radiológicos, e assim como na série anterior, 51,5% dos pacientes obtiveram informação adicional com a HRCT.

Heussel *et al* (1997) mostrou que apesar da HRCT apresentar alterações compatíveis com pneumonia, estes achados não foram específicos na radiografia de tórax em 14% de uma série de 146 casos de pacientes neutropênicos com pneumonia. O mesmo autor também demonstrou que a detecção da patologia na HRCT é mais precoce quando comparada à radiografia de tórax, uma vez que em 31% esta foi detectada na radiografia de tórax nos 7 dias subseqüentes. A radiologia, tanto a radiografia de tórax quanto a tomografia computadorizada de alta resolução tem importante valor em direcionar a investigação subseqüente de um processo pulmonar, auxiliando na indicação e execução dos métodos diagnósticos invasivos (Wah *et al*, 2003). Apesar da importante contribuição da tomografia computadorizada de alta resolução para a elucidação diagnóstica da infecção pulmonar em pacientes imunocomprometidos, esta não substitui a execução e acompanhamento radiológico da radiografia de tórax, pela sua simplicidade, baixo custo e mobilidade.

A variedade de manifestações clínicas, radiológicas e etiológicas faz do diagnóstico e tratamento da pneumonia nos pacientes imunossuprimidos um desafio para a medicina moderna. Mayaud & Cadranel (2000) sugerem que a abordagem destes pacientes deve constituir-se da coleta de dados epidemiológicos, clínicos e radiológicos, comparação destes dados com as situações referentes na literatura, formulação de hipóteses diagnósticas e a seleção de metodologias para a investigação diagnóstica. Dentre as

investigações terapêuticas os métodos não-invasivos apesar de, geralmente, serem de pouco auxílio, devem ser sempre solicitados. A estratégia diagnóstica invasiva é a regra neste grupo de pacientes, sendo a biópsia sob visualização direta (BVD) o padrão-ouro para a aquisição do correto e específico diagnóstico da doença pulmonar, principalmente nos casos de comprometimento difuso (Kramer *et al*, 1997). Entretanto, a broncoscopia tem sido historicamente o primeiro teste diagnóstico na avaliação de doença pulmonar em pacientes imunocomprometidos (Wang *et al*, 2004). Isto se deve a vantagem de não necessitar de anestesia geral e procedimento cirúrgico, como na BVD. A escolha do procedimento diagnóstico deve considerar fatores como a modificação da terapia, acurácia do método, complicações decorrentes e mortalidade relacionada ao procedimento.

### **Modificação da Terapia Antimicrobiana**

A modificação da terapia antimicrobiana decorrente do resultado do procedimento invasivo é um parâmetro objetivo para mensurar o benefício clínico do mesmo. Apesar de não haver nenhum estudo específico para a população de transplante renal, a experiência com pneumonia associada à ventilação mecânica mostra que a inadequação ou o atraso em instituir a terapia antimicrobiana correta está associada ao aumento da taxa de mortalidade. Algumas diferenças entre metodologias são notadas na literatura, entretanto, a maioria dos autores considera como modificação a introdução de terapia específica assim como a retirada de antimicrobianos. Os estudos sugerem que

a biópsia sob visualização direta apresenta maiores taxas de modificação da terapia. Wang *et al* (2004) em uma série de 35 biópsias sob visualização direta e 13 biópsias transbrônquicas para o diagnóstico de infiltrado pulmonar em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, observou a modificação da terapia em 38,5% e em 62,9% para BTB e BVD, respectivamente. Outros autores observaram modificação da terapia pela BVD em 59-94% em pacientes imunossuprimidos por diferentes causas (Kramer *et al*, 1997; Ellis *et al*, 1995; Cockell *et al*, 1985). A mesma diferença nas taxas de modificação da terapia antimicrobiana após procedimento invasivo pôde ser observada neste estudo pela BTB (29,6%) e BVD (76,5%), sugerindo um melhor aproveitamento clínico da BVD. Esta diferença é provavelmente decorrente da acurácia diagnóstica de cada um dos métodos.

A terapia antimicrobiana empírica ampla deve ser utilizada neste grupo de pacientes, como sugerem diversos estudos na literatura (Maimon, Almog, 2003; Benedetti *et al*, 2001; Camargo *et al*, 2003). Entretanto, ainda assim a terapia empírica pode não ser satisfatória uma vez que patógenos ou processos não infecciosos podem não ser apropriadamente tratados, além de regimes polimicrobianos serem tóxicos e associados a organismos resistentes (Ellis *et al*, 1995). Neste estudo observamos que em 11,8% do total de casos, e 36% dos casos em que o agente etiológico foi identificado, este não pertencia ao espectro antimicrobiano da terapia empírica. Em sua série de 35 casos de pacientes imunossuprimidos, Kramer *et al* (1997) apresentou em 72% dos casos o

diagnóstico da patologia pulmonar difusa foi inesperado. Fatores clínicos e epidemiológicos são considerados na escolha da terapia empírica, porém, nesta casuística, um dos principais agentes não suspeitos foi *Mycobacterium tuberculosis* (23% dos agentes não suspeitos), assim como este agente correspondeu a 73% dos casos em que a terapia empírica não foi prescrita e o diagnóstico etiológico foi obtido, provavelmente devido ao receio na utilização destas drogas. O esquema terapêutico para a tuberculose envolve drogas antimicrobianas com grande potencial hepatotóxico e está relacionada a um aumento no metabolismo da ciclosporina e tacrolimus, por interação com o sistema enzimático do citocromo P-450-III<sub>A</sub>. Portanto, o uso de rifampicina e isoniazida resulta em menores níveis sanguíneos com doses habituais dos inibidores de calcineurina, dificultando o manejo entre rejeição e excesso de imunossupressão (Fishman, Rubin, 2004).

Na suspeita de tuberculose, ou seja, história clínica, radiologia e epidemiologia sugestivas desta patologia, o esquema tríplice deve ser instituído concomitantemente com a monitorização dos inibidores de calcineurina, devido à alta prevalência deste agente no nosso país.

*Pneumocystis jiroveci* também foi o agente etiológico não suspeito mais freqüente nesta série, 23%, sendo que as imagens radiológicas atípicas, forte epidemiologia para outros patógenos e o fato do médico assistente achar que os

pacientes estavam em uso de profilaxia foram as principais causas da não cobertura na terapia empírica.

### **Métodos Diagnósticos Invasivos**

Os estudos que avaliaram a acurácia da biópsia pulmonar por diferentes procedimentos apresentam uma importante diferença favorecendo o procedimento sob visualização direta. Kramer *et al* (1997) observou a obtenção de diagnóstico específico em 85% de uma série de 39 pacientes imunossuprimidos com doença pulmonar difusa. Já Cazzadori *et al* (1997) apresentou uma acurácia de 67,5% na BTB em um grupo heterogêneo de imunossuprimidos. No presente estudo a acurácia da BVD foi de 87,5% dos 24 pacientes portadores de transplante renal e submetidos a BVD para investigação de suspeita clínica de pneumonia, enquanto que a BTB apresentou 58,4% de um total de 104 pacientes. Outros estudos apresentaram valores ainda melhores (92%) na avaliação da acurácia da BVD em grupos heterogêneos de imunossuprimidos (Ellis *et al*, 1995). Os testes microbiológicos nas amostras de biópsia pulmonar são importantes para aumentar a acurácia do método como observado neste estudo, onde a acurácia da BTB sem cultura microbiológica foi de 35,6% e a execução destes testes elevaram a acurácia para 58,4%.

Estes achados são esperados na medida em que a sensibilidade dos testes microbiológicos e anatomo-patológicos é diretamente influenciada pela qualidade da amostra obtida, representação e volume. O tamanho relativamente

pequeno de amostra obtida pela biópsia transbrônquica quando comparada à biópsia sob visualização direta, limita o número de procedimentos diagnósticos que podem ser realizados. A sensibilidade dos métodos de cultura microbiológica decresce com o pequeno volume da amostra. O pronto diagnóstico através da técnica de congelação da amostra não pode ser realizado pela broncoscopia. O grande benefício da visualização direta ao invés do procedimento às cegas está em permitir a abordagem da amostra mais representativa do processo patológico em questão (Cockerill *et al*, 1985).

Apesar da boa acurácia e impacto na conduta clínica do procedimento sob visualização direta, questões como complicações decorrentes do procedimento e mortalidade relacionada ao mesmo são importantes fatores para tomada de decisão na escolha do método diagnóstico invasivo. Para ambos os procedimentos (BTB e BVD), as taxas de complicação e mortalidade são altas entre os pacientes com condição clínica deteriorada, enquanto que nos pacientes com estado clínico moderado o procedimento é relativamente seguro (Kramer *et al*, 1997). Wang *et al* (2004) achou uma associação da BVD e prognóstico reservado em uma série de pacientes imunossuprimidos que não se confirmou na análise multivariada. As complicações mais freqüentes a estes procedimentos são hemorragia e pneumotórax (Cockerill *et al*, 1985). Pacientes com diátese hemorrágica ou hipoxemia, são, com maior freqüência, submetidos ao procedimento BVD pela possibilidade do controle direto sobre o sangramento e pneumotórax. Em sumário da conferência do National Institutes of Health de

1990, Suffredini mostrou que, em 988 pacientes imunossuprimidos que realizaram BVD, apenas 1% apresentaram mortalidade relacionada ao procedimento. Sugere-se que apesar da preocupação com possível sangramento e reserva pulmonar comprometida, a BVD é segura e com mortalidade cirúrgica abaixo de 3% (Wang *et al*, 2004). Este estudo observou 28,8% e 16,7% de complicações relacionadas a BTB e BVD, respectivamente, sendo que nenhum dos procedimentos apresentou óbito relacionado. Ressalta-se ainda que, como apresentado no gráfico 7 deste trabalho, há uma tendência ao encaminhamento de pacientes com quadro clínico de maior gravidade para a biópsia sob visualização direta, enquanto que pacientes com ausência ou leve falência respiratória foram com maior frequência direcionados ao procedimento transbrônquico.

Devido a sua menor acurácia e importância do diagnóstico etiológico neste grupo de pacientes, em muitos casos a biópsia transbrônquica precisa ser seguida de uma biópsia pulmonar sob visualização direta (18 dos 104 casos de BTB deste estudo), acarretando em atraso do diagnóstico, possível complicação decorrente do procedimento transbrônquico, e custo da assistência. Cockerill *et al* (1985) em uma revisão de BVD e BTB em pacientes imunossuprimidos observou que de 24 casos em que os pacientes foram submetidos a ambos os procedimentos, 88% tiveram atraso no seu diagnóstico devido ao procedimento transbrônquico. Neste estudo 18 pacientes foram submetidos a biópsia sob visualização direta após insucesso na aquisição do agente etiológico pela

biópsia transbrônquica. Apesar de a BVD ser aceita como padrão-ouro no diagnóstico de patologia pulmonar em pacientes imunossuprimidos, estes não são submetidos a este procedimento em estágio inicial da doença devido as preocupações sobre a morbi-mortalidade associadas a técnica, mas com frequência são submetidos ao procedimento quando as demais investigações mostraram-se negativas ou na presença de hipoxemia e condição clínica desfavorável (Ellis *et al*, 1995).

Apesar do esforço em definir o diagnóstico etiológico, em muitos casos este objetivo não é alcançado. Assim como neste estudo, onde 32,8% dos pacientes não tiveram um diagnóstico etiológico definido e 3,6% o resultado obtido revelou causas não infecciosas, Gasink *et al* (2005) obteve 30% de diagnósticos não conclusivos em seu estudo. McLoud (1989) afirma que mesmo a biópsia sob visualização direta pode não revelar o agente etiológico e sim uma pneumonite intersticial inespecífica em um terço dos pacientes com doença pulmonar difusa.

A tabela 7 a seguir consolida dados de estudos publicados recentemente avaliando os métodos diagnósticos para obtenção de parênquima pulmonar em pacientes imunossuprimidos, sua acurácia, complicações, mortalidade e impacto no manejo clínico do paciente:

Tabela 7. Série de estudos avaliando os procedimentos diagnósticos invasivos para doença pulmonar em pacientes imunossuprimidos.

Autor	N	Proc.	Doença de base	Acurácia (%)	Compl. (%)	Mortalidade geral (%)	Modificação da terapia (%)
Kramer <i>et al</i>	39	BVD	heterogêneo	82	—	33	46
Wang <i>et al</i>	35	BVD	heterogêneo	—	5,7	2,9	63
Cockerill <i>et al</i>	95	BVD	heterogêneo	81	13	—	—
Ellis <i>et al</i>	13	BVD	heterogêneo	92	8	62	—
<b>Carvalhoes <i>et al</i></b>	<b>24</b>	<b>BVD</b>	<b>TxR</b>	<b>87,5</b>	<b>16,7</b>	<b>17</b>	<b>76,5</b>
Cockerill <i>et al</i>	65	BTB	heterogêneo	18	16	—	61,5
Heurlin <i>et al</i>	18	BTB	heterogêneo	78	—	—	—
Hedemark <i>et al</i>	17	BTB	TxR	53	5	—	54
Willcox <i>et al</i>	48	BTB	TxR	58	4	—	35
Cazzadori <i>et al</i>	27	BTB	TxR	58	2,5	—	—
<b>Carvalhoes <i>et al</i></b>	<b>104</b>	<b>BTB</b>	<b>TxR</b>	<b>58,4</b>	<b>28,8</b>	<b>12,5</b>	<b>29,6</b>

N: número de casos; Proc.: procedimento diagnóstico; BVD: biópsia sob visualização direta; BTB: biópsia transbrônquica; TxR: transplante de rim; Compl.: complicações do procedimento.

Como observado na tabela acima, a mortalidade geral da população de imunossuprimidos com acometimento pulmonar é alta, podendo chegar a 62% com no estudo de Ellis *et al* (1995). Esta casuística apresentou para a população específica de receptores de transplante renal uma média de 16,4% de mortalidade. Apesar da reconhecida importância da terapia empírica adequada na morbi-mortalidade dos pacientes com pneumonia e uso de ventilação mecânica, o mesmo achado não foi observado neste estudo, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes (8) que evoluíram a óbito e foram elegíveis à avaliação da adequação de terapia empírica.

A diferença de mortalidade no grupo que realizou apenas a biópsia transbrônquica (12,5%) e no grupo submetido à biópsia sob visualização direta

(17%), precedida ou não pela biópsia transbrônquica, pode ser explicada pela gravidade dos casos no segundo grupo.

Um fator importante para avaliar a taxa de mortalidade desta patologia está relacionado ao tipo de acometimento radiológico apresentado. As taxas de mortalidade observadas nos pacientes deste estudo, com comprometimento pulmonar difuso e localizado na radiografia de tórax, diferem e foram de 20% e 13%, respectivamente. Alguns estudos apresentam taxa de mortalidade para o infiltrado difuso em paciente imunossuprimido de 61,5% (Ellis *et al*, 1995), este achado muito superior ao apresentado pode estar relacionado a doença de base, nos quais foram incluídos pacientes com neoplasia hematológica e transplante de medula óssea, além dos receptores de órgão sólido.

Outro fator que pode influenciar diretamente a evolução clínica deste grupo de pacientes e representar diferenças nos resultados de estudos é a modificação da terapia imunossupressora na vigência de um quadro infeccioso potencialmente grave como a pneumonia. Não há recomendação estabelecida sobre indicação de alteração na terapia imunossupressiva, entretanto, Benedetti *et al* (2001) considera de extrema importância a redução agressiva desta na apresentação inicial do paciente com pneumonia. Neste estudo 50% dos pacientes tiveram seu esquema de imunossupressão alterado pela suspeita ou confirmação de pneumonia.

Neste estudo, os métodos invasivos diagnosticaram 11,8% de agentes não suspeitos e, em 13,6% do total de casos, a terapia antimicrobiana só foi prescrita baseando-se nos resultados dos testes. A biópsia sob visualização direta apresentou maior impacto na modificação ou instituição de terapia antimicrobiana (37,5%) do que a biópsia transbrônquica (18,3%). Entretanto, poucos estudos avaliaram o impacto dos métodos diagnósticos invasivos na doença pulmonar em um grupo homogêneo de imunossuprimidos, como os receptores de transplante renal. A BTB apesar de ser um método seguro mesmo em pacientes urêmicos, sua acurácia e impacto na conduta clínica mostrou-se humilde.

A acurácia e o auxílio na conduta clínica se mostraram muito superiores para o procedimento sob visualização direta. Entretanto, os critérios para solicitação da BVD devem ser reconsiderados à medida que pacientes com condições clínicas de menor gravidade poderão se beneficiar do procedimento com reduzido risco de complicações. Além disso, quanto mais precoce a indicação do procedimento diagnóstico, mais rápida a modificação ou instituição de terapia específica dirigida ao agente etiológico. A BVD apresentou-se como um método diagnóstico com acurácia satisfatória e importante impacto na conduta clínica, não sendo a morbi-mortalidade associada ao procedimento um fator limitante a sua indicação.

Este estudo apresenta limitações por ser realizado em dois centros médicos, cujos protocolos de tratamento foram prescritos por médicos assistentes, assim como a indicação do procedimento diagnóstico invasivo para avaliação da doença pulmonar. A seleção de pacientes com maior gravidade e extensão da doença para o procedimento sob visualização direta pode ser uma tendência. Alguns fatores interferem na acurácia dos testes diagnósticos, sendo que a padronização das técnicas utilizadas pode variar entre diferentes centros, interferindo na sensibilidade e especificidade dos procedimentos, como o tamanho da amostra obtida, representação da área acometida, operador-dependente, processamento da amostra, metodologia aplicada, expertise do patologista e tratamento prévio ao procedimento. Este estudo não pode aferir a taxa de incidência geral de pneumonia, ou taxas específicas de incidência para cada agente etiológico na população de transplante renal devido aos critérios de inclusão do estudo que compreenderam apenas pacientes com suspeita de pneumonia e submetidos a procedimento diagnóstico invasivo, BTB ou BVD. As causas de óbito não foram confirmadas por autópsia.

## **6. Conclusões**

- 1) Agentes bacterianos, incluindo *Mycobacterium tuberculosis*, agentes fúngicos e CMV foram os patógenos predominantes em infecção pulmonar destes pacientes.
- 2) A maioria dos casos ocorreu após seis meses do transplante renal, com predomínio de agentes bacterianos incluindo *Mycobacterium tuberculosis*.
- 3) A variedade de apresentação clínica e radiológica desta patologia dificulta a suspeita etiológica e introdução de terapia antimicrobiana adequada.
- 4) A tomografia computadorizada de alta resolução adiciona importantes informações não apenas para a suspeita diagnóstica do quadro pulmonar como no auxílio de métodos invasivos de diagnóstico, e deve ser solicitada sempre que disponível.
- 5) Em 11,8% dos casos os métodos invasivos diagnosticaram patógenos não suspeitos, e em 13,6% a terapia antimicrobiana só foi prescrita baseando-se nos resultados dos testes.
- 6) A biópsia sob visualização direta apresentou maior impacto (37,5%) na modificação ou instituição de terapia antimicrobiana que a biópsia transbrônquica (18,3%).

7) A biópsia sob visualização direta apresenta melhor acurácia que a biópsia transbrônquica sem que as complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico seja um fator limitante a sua indicação.

## **7. Referências Bibliográficas**

1. Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Ruffi G et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver and Heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation*. 1997; 63(9):1278-86.
2. Avery RK and Long J. Pneumonia in the Immunocompromised host without HIV. *Curr Treat Opt Infect Dis*. 2002; 4:249-66.
3. Azevedo T, Matuck P, Brasil D, Carvalho BM. Tuberculosis in renal transplants recipients in Rio de Janeiro. *Transplant Proc*. 2004; 36:905-6.
4. Bag R. Fungal pneumonias in transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9(3):193-99
5. Baughman RP. Use of bronchoscopy in the diagnosis of infection in the immunocompromised host. *Thorax*. 1994; 49:3-7.
6. Benedetti E, Sileri P, Pursell KJ, Giacomoni A et al. Treatment of severe pneumonia in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*, 2001; 33(7-8):3652.
7. Biz E, Pereira CA, Moura LA, Sesso R, Vaz ML, Silva Filho AP, Pestana JO. The use of cyclosporine modifies the clinical and histopathological presentation

of tuberculosis after renal transplantation. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2000; 42(4):225-30

8. Boschioli, AM. Estudo comparativo entre as técnicas de reação em cadeia da polimerase (quantitativa) e antigenemia para citomegalovírus em pacientes submetidos a transplante renal. [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2003.

9. Camargo LFA, Gomes PS, Machado PGP, Pestana JOM. Management of pulmonary infections in kidney transplant patients. Clin Pulm Med. 2003; 10(6):308-321.

10. Camargo LFA, Uip DE, Simpson AAG, et al. Comparison between antigenemia and quantitative-competitive Polymerase Chain Reaction for the diagnosis of citomegalovirus infection after Heart transplantation. Transplantation. 2001; 71:412-17.

11. Camargo LFA. Infecção pelo Citomegalovírus em pacientes submetidos a transplante renal. Tese apresentada à Escola Paulista de Medicina para obtenção de título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias. 1993

12. Campbell GD. Overview of community-acquired pneumonia, prognosis and clinical features. Med Clin North America, 1994, 78(5):1035-46.

13. Cazzadori A, Perri GD, Todeschini G, et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest*. 1997; 107:101-6.
14. Chang GC, Wu CL, Pan SH, Yang TY, Chin CS, Yang YC, Chiang CD. The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and non-invasive procedures. *Chest*. 2004; 125(2): 541-47.
15. Chaparro C, Maurer JR, Chamberlain DW, et al. Role of open lung biopsy for diagnosis in lung transplant recipients: ten-year experience. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59:928-32.
16. Cheson BD, Samlowski WE, Tang TT, et al. Value of open-lung biopsy in 87 immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Cancer*. 1985; 55:453-59.
17. Cockerill FR, Wilson WR, Carpenter HA, Smith TF, Rosenow EC. Open lung biopsy in immunocompromised patients. *Arch Intern Med*. 1985; 145:1398-1404.
18. Costa SF and Alexander BD. Non-Aspergillus fungal pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med*. 2005; 26:675-90.

19. Davies, SF. Fungal Pneumonia. *Med Clin North America*. 1994, 78(5):1049-64.

20. DeVault GA, King Jr. JW, Rohr MS, Landreneau MD, Brown III ST, and McDonald JC. Opportunistic infections with *Strongyloides stercoralis* in renal transplantation. *Rev Infect Dis*. 1990;12 (4):653-671.

21. Doyle AM, Warburton KM, Goral S, Blumberg E, Grossman RA, Bloom RD. 24-Week oral ganciclovir prophylaxis in kidney recipients is associated with reduced symptomatic Cytomegalovirus disease compared to a 12-week course. *Transplantation*. 2006; 81(8):1106-11

22. Ellis ME, Spence D, Bouchama A, Antonius J, Bazarbashi M, Khougeer F, De Vol EB and the Fungal Study Group. Open lung biopsy provides a higher and more specific diagnosis yield compared to bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients. *Scand J Infect Dis*. 1995; 27:157-162.

23. Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, Kutlay S, Dede F, Canbakan B et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006; 38(5):1344-5.

24. Escuissato DL, Gasparetto EL, Marchiori E, Rocha GM, Inoue C, Pasquini R, Muller NL. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *Am J Roentgenol.* 2005; 185:608-15.
25. Ettinger NA and Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation. State of the art. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143(6):1386-1405.
26. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998; 338(24):1741-50.
27. Franquet T, Gimenez A, Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patient. *Eur J Radiol.* 2004; 51(2):130-8.
28. Gallis HA, Berman RA, Cate TR, Hamilton JD, Gunnells JC, Stickel DL. Fungal infection following renal transplantation. *Arch Intern Med.* 1975; 135:1163-72.
29. Gasink LB and Blumberg EA. Bacterial and Mycobacterial pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med.* 2005; 26 (4):647-59.
30. Griffin JJ and Meduri GU. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Med Clin North America.* 1994; 78(5):1091-1122.

31. Gulati M, Kaur R, Jha V, Venkataramu NK, Gupta D, Suri S. High-resolution CT in renal transplant patients with suspected pulmonary infections. *Acta Radiol.* 2000; 41(3):237-41.
32. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004; 351:2715-29.
33. Haverkos H, Dowling JN, Pascule AW, et al. Diagnosis of pneumonitis in immunocompromised patients by open lung biopsy. *Cancer.* 1983; 52:1093-97.
34. Hedemark LL, Kronenberg RS, Rasp FL, Simmons RL, Peterson PK. The value of bronchoscopy in establishing the etiology of pneumonia in renal transplant recipients. *Am Rev Respir Dis.* 1982; 126(6):981-5.
35. Heurlin N, Lonnqvist B, Tollemar J, Ehrnst A. Fiberoptic bronchoscopy for diagnosis of opportunistic pulmonary infections after bone marrow transplantation. *Scand J Infect Dis,* 1989;21(4):359-66.
36. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildemberger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *Am J Roentgenol.* 1997; 169(5):1347-53.

37. Husain S, McCurry K, Dauber J, Singh N, Kusna S. Nocardia infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21(3):354-9.
38. Husain S, Wagener MM, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7:1-15.
39. Ison MG and Fishman JA. Cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med*. 2005; 26:691-705.
40. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int*. 2001; 60(3):1148-53.
41. Knirsch CA, Jakob K, Schoonmaker D, Kiehlbauch JA, Wong SJ, Della-Latta P et al. An outbreak of Legionella micdadei pneumonia in transplant patients: evaluation, molecular epidemiology and control. *Am J Med*. 2000; 108(4):290-5.
42. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1998; 113:412-20.

43. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. State of the Art: Pulmonary Complications of Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; (170):22-48.
44. Kramer MR, Berkman N, Mintiz B, Godfrey S, Saute M, Amir G. The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg.* 1998; 65:198-202.
45. Lattes R, Radisic M, Rial M, Argento J, Casadei D. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 1999; 1(2):98-104.
46. Long R, Scalcini M, Manfreda J, Jean-Baptiste M, Hershfield E. The impact of HIV on the usefulness of sputum smears for the diagnosis of tuberculosis. *Am J Public Health.* 1991; 81:1326-28.
47. Luna CM, Vujacich P, Niederman M/s, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997; 111:676-85.
48. Magee CC, Halligan RD, Milford EL, Saegh MH. Nocardial infection in a renal transplant recipient on tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Clin Nephrol.* 1999; 52(1):44-46.

49. Maimon N and Almog Y. Pulmonary infiltrates in the Immunocompromised host. *Isr Med Assoc J.* 2003; 5(2):112-115.

50. Mandell LA, Barlett JG, Dowel SF, File Jr TM, Musher DM, Whitney C; Infectious Diseases Society of America. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(11):1405-33.

51. Marshall W, Foster RS, Winn W. Legionnaires' disease in renal transplant patients. *Am J Sur.* 1981; 141:423-28.

52. Mayaud C and Cadranet J. A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS Immunocompromised host. *Thorax.* 2000; 55:511-17.

53. Mazieri NAO, Godoy CVF and Alves SF. Legionnaire's disease in the renal transplant unit of Hospital das Clinicas, FMUSP, during a five year period(1988-1993). *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1994; 36(3):231-36.

54. McLoud TC. Pulmonary infections in the Immunocompromised host. *Radiol Clin North America,* 1989; 27(6):1059-66.

55. Meduri GU, Stover DE, Geeno RA, et al. Bilateral bronchoalveolar lavage in the diagnosis of opportunistic pulmonary infections. *Chest*. 1991; 100:1272-76.
56. Miller Jr WT. Pulmonary infections in patients who have received solid organ transplants. *Semin Roentgenol*. 2000; 35(2):152-170.
57. Mooraki A, Jenabi A, Bastani B. Resolution of pulmonary and cerebral nocardiosis in renal transplant patient despite continued immunosuppression: a case report. *Transplantation Proc*. 2003; 35:234-7
58. Moore EH, Webb WR, Amend WJC. Pulmonary infections in renal transplantation patients treated with cyclosporine. *Radiology*. 1988; 167:97-103.
59. Moysés Neto M, Muglia V, Batista MEPN, Pisi TM, Saber LTS, Ferraz AS et al. Infecção por fungos e Transplante Renal: Análise nos primeiros 500 pacientes transplantados no hospital das clínicas da faculdade de medicina de Ribeirão Preto – USP. *J Bras Nefrol*. 1995; 17(3):162-70.
60. Navarro H, Caussade S, Zúñiga S, et al. Presencia de fístula broncopleurálica en niños con patología pulmonar. *Rev Chil Pediatr*. 2002; 73(6):595-601.
61. Niewczas M, Ziolkowski J, Rancewicz Z, Szymanska K, Kwiatkowski A, Galazka T et al. *Transplant Proc*. 2002; 34(2):677-9.

62. Suffredini AF. Diagnosis of infection: noninvasive and invasive procedures, pp 420-22. In Shelhamer JH, moderator. Respiratory disease in the Immunocompromised patient. *Ann Intern Med.* 1992; 117:415-31.
63. Pascal R, Meylan A, Pascual M. Preemptive versus prophylactic approaches in the management of Cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: what we know and what we do not know. *Clin Infect Dis.* 2006; 43.
64. Patel R, Roberts GD, Keating MR, Paya CV. Infections due to nontuberculous mycobacteria in kidney, heart, and liver transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1994; 19(2):263-73.
65. Pazik J, Durlík M, Lewandowska D, Lewandowski Z, Tronina O, Baczkowska T et al. *Transplant Proc.* 2003; (35):2202-04.
66. Peddi VR, Hariharan S, First MR. Disseminated histoplasmosis in renal allograft recipients. *Clin Transplant.* 1996; 10(2):160-5.
67. Prodinger WM, Bonatti H, Allerberger F, Wewalka G, Harrison TG, Aichberger C, et al. Legionella pneumonia in transplant recipients: a cluster of cases of eight years' duration. *J Hosp Infect.* 1994; 26(3):191-202.

68. Queipo-Zaragoza JA, Broseta-Rico E, Alanpont-Alacreu JM, Santos-Durantez M, Sanchez-Plumed J, Jimenez-Cruz JF. Scand J Urol Nephrol. 2004; 38:168-73.
69. Qunibi WY, Al-Sibai MB, Taher S, Harder EJ, De Vol E, Al-Furayh O, Ginn HE. Mycobacterial infection alter renal transplantation – report of 14 cases and review of the literature. Q J Med. 1990; 77(282):1039-60.
70. Robert RH. Infectious disease complications of renal transplantation. Kidney Int. 1993; 44:221.
71. Rubin RH, Schffner A, Speich R. Introduction to the Immunocompromised Host Society Consensus Conference on Epidemiology, Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Solid-Organ Transplant Patients. Clin Infect Dis. 2001; 33(suppl 1).
72. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. Kidney Int. 1993; 44:221-36.
73. Russian DA, Levine SJ. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without HIV infection. Am J Med Sci. 2001; 321(1):56-65.

74. Sakhuja V, Jha V, Vaima PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplants in India. *Transplantation*. 1996; 61:211-15.
75. Sarnak MJ, Jaber BL. *Chest*. 2001; 120:1883.
76. Sileri P, Pursell KJ, Coady NT, Giacomoni A, Berliti S, Tzoracoleftherakis E, Testa G and Benedetti E. A standardized protocol for the treatment of severe pneumonia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2002; 16:450-54.
77. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplant recipients; impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1266-77
78. Skerrett SJ. Host defenses against respiratory infection. *Med Clin North America*. 1994, 78(5):941-61.
79. Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation Cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis*. 2006; 43
80. Snyderman DR. Counterpoint: prevention of Cytomegalovirus (CMV) infection and CMV disease in recipients of solid organ transplants: the case for prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:709-12

81. Snyderman DR. Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. Clin Infect Dis. 2001; 33(Suppl 1):S5-S8
82. Strippoli GFM, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Pre-emptive treatment for Cytomegalovirus viremia to prevent Cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Transplantation. 2006; 81:139-45.
83. Sugimoto H, Uchida H, Akiyama N, Nagao T, Tomikawa S, Mita K et al. Improved survival of renal allograft recipients with *Pneumocystis carinii* pneumonia by early diagnosis and treatment. Transplant Proc. 1992; 24:1556-58.
84. Talseth T, Holdaas H, Albrechtsen D, Berg KJ, Fauchald P, Naalsund A et al. Increasing incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplant patient. Transplant Proc. 1988; 20(3):400-01.
85. Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schechter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. J Infect Dis. 1990; 162:8-12.
86. Toews GB. Predisposition to respiratory disease: immunologic and nonimmunologic factors, pp 415-8. In: Shelhamer JH, moderator. Respiratory disease in the immunocompromised patient. Ann Intern Med. 1992; 117: 415-31.

87. Torres A, Insausti J, et al. Etiology and microbial patterns of pulmonary infiltrates in patients with orthotopic liver transplantation. *Chest*. 2000; 117:494-503.

88. Wah TM, Moss HA, Robertson RJH, Barnard DL. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *B J Radiol*. 2003; 76:373-79.

89. Walker WA, Cole FH Jr, Khandekar A, *et al*. Does open lung biopsy affect treatment in patients with diffuse pulmonary infiltrates? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 59:928-32.

90. Waltzer WC, Sterioff S, Zincke H, et al. Open-lung biopsy in the renal transplant recipient. *Surgery*. 1980; 88:601-9.

91. Wang JY, Chang YL, Lee LN, Chen JH, Tang JL, Yang PC, Lee YC. Diffuse pulmonary infiltrates after bone marrow transplantation: the role of open lung biopsy. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78:267-72.

92. Wheat LJ, Smith EJ, Sathapatayavongs B, Batteiger B, Filo RS, Leapman SB, French MV. Histoplasmosis in renal allograft recipients. Two large urban outbreaks. *Arch Intern Med*. 1983; 143(4):703-7.

93. Willcox PA, Bateman ED, Potgieter PD, Benatar SR. Experience with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary shadows in renal transplant recipients over a 12-year period. /respir Med. 1990;84(4):297-302.

94. Ye Q, Luo G, He X, Zheng W, Zheng L, Dong X, Xu X, Nilsson-Ehle P, Xu N. Prospective study of relationship between cytomegalovirus pneumonia and viral load in renal transplant recipients. Tranplant Proc. 2004; 36(10):3036-41.

## **8. Anexos**

Anexo 1

Ficha Clínica

**Estudo das características clínicas, etiologia e epidemiologia da infecção pulmonar em transplante renal submetido à broncoscopia ou à biópsia sob visualização direta.**

Nome

RG

Data nasc

Data Tx

Tipo Tx

Drogas imunossupressoras (2 meses antes)	início	término

Tratamento para rejeição (1 mês antes)	início	término

Data de entrada ou suspeita clínica de pneumonia:

Sinais e sintomas clínicos de infecção pulmonar

Temp $\geq 38^{\circ}\text{C}$	FR $\geq 20$ ipm	tosse	expectoração
--------------------------------	------------------	-------	--------------

Ausculta pulmonar:	crepitações difusas	crepitação localizada
	roncos	sibilos

Rx tórax:	infiltrado difuso	infiltrado lobar unilateral	nódulos
	infiltrado lobar bilateral	infiltrado multi-lobar	cavitações
	derrame pleural:	unilateral	bilateral

CT tórax:	infiltrado difuso	infiltrado lobar unilateral	nódulos
	infiltrado lobar bilateral	infiltrado multi-lobar	cavitações







## **9. Abstract**

**Purposes:** To describe clinical and epidemiological aspects of pulmonary infection in kidney transplant recipients who underwent transbronchial biopsy or open lung biopsy. To measure the impact of invasive diagnosis on antimicrobial therapy, diagnosis accuracy and procedures related complications.

**Methods:** Retrospective review of pulmonary infection in kidney transplant recipients who underwent pulmonary transbronchial biopsy (TBB) or open lung biopsy (OLB) during the period of 2000-2005 at Hospital do Rim e Hipertensão and Hospital São Paulo, both affiliated to Federal University of Sao Paulo. Recipients of kidney transplant who underwent lung biopsy for pneumonia investigation were identified from the Pathology Service's database. Clinical and radiology aspects, such as time of presentation, immunosuppressant regimen and antimicrobial empiric therapy were analyzed. Invasive methodology was evaluated regarding accuracy, impact on antimicrobial therapy and procedure related complication.

**Results:** One hundred and ten patients were included, 104 underwent TBB, 18 underwent TBB followed by OLB and 6 underwent only OLB. The most frequent pathogens were bacterial agents with a 26.4% occurrence (including *Legionella pneumophila* and *Nocardia spp*), followed by 18.2% *Mycobacterium tuberculosis*, 10.9% fungi (*Cryptococcus neoformans*, *P. jiroveci* and *Histoplasma capsulatum*) and 4.5% CMV. Clinical and radiological presentations were variable. High resolution computed tomography was performed in 68 patients and showed additional information in 51,5% of the cases. The TBB accuracy was 58.4%, antimicrobial therapy was modified in 29.6% patients and procedure complication

occurred in 28.8%. The OLB procedure results were 87.5%, 76.5% and 16.7%, respectively. The overall mortality was 16.4% and there were no deaths related to any invasive procedure.

**Conclusions:** The variable clinical and radiological variety presentation makes etiological determination and empiric antimicrobial therapy hard to define. High resolution computed tomography is a helpful tool not only in diagnosis but also as a guide to invasive methods for diagnosis. TBB and OLB had impact on determining 11.8% of non-suspected diagnosis. Open lung biopsy showed greater impact (37.5%) on antimicrobial therapy modification than the transbronchial biopsy (18.3%), as either better accuracy without procedure related complications that limited its use.