

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Tese De Doutorado

**Profilaxia Universal Versus Terapia Preemptiva Com Ganciclovir Endovenoso No
Manejo Da Citomegalovirose Em Pacientes Submetidos A Transplante Pulmonar.**

Letícia Beatriz Sanchez
Orientador: Prof. José da Silva Moreira

Porto Alegre
2012

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Tese de Doutorado

Profilaxia Universal Versus Terapia Preemptiva Com Ganciclovir Endovenoso No Manejo Da Citomegalovirose Em Pacientes Submetidos A Transplante Pulmonar.

Letícia Beatriz Sanchez

Trabalho Apresentado Como Requisito Parcial Para A Obtenção Do Título De Doutor No Programa De Pós-Graduação Em Ciências Pneumológicas Da Universidade Do Federal Do Rio Grande Do Sul (Ufrgs).

Orientador: Prof. Dr. José Da Silva Moreira

Porto Alegre

2012

CIP – Catalogação na Publicação

S211p Sanchez, Letícia Beatriz.

Profilaxia preemptiva vs profilaxia universal em pacientes submetidos a transplante pulmonar: estudo de coorte retrospectiva. / Letícia Beatriz Sanchez.-- 2012.

51 f.

Orientador: José da Silva Moreira.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande de Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Transplante de pulmão. 2. Transplante de órgãos. 3. Profilaxia. 4. Citomegalovirus. I. José da Silva, Moreira orient, II. Título.

CDU – 616.24-089.843

616-089.843

Sandra G. Feldmann

CRB 10/789

DEDICATÓRIA

A mi madre Beatriz, a mi padre Luis

Mis hermanos Pablo y Federico

AGRADECIMENTOS

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

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

A minha amiga Juliessa Florian, fisioterapeuta do grupo de Transplante Pulmonar, que colaborou diretamente na elaboração desta tese.

Aos profissionais do Laboratório de Imunologia do Hospital Dom Vicente Scherer, pela colaboração na coleta de dados, especialmente a Dra. Regina pela sua ajuda constante.

A todos os componentes do Grupo de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre.

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

SUMÁRIO

Ficha catalográfica.....	III
Dedicatória.....	IV
SUMÁRIO	V
Agradecimentos	VI
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	VIII
Lista de Figuras.....	IX
Lista de Tabelas.....	X
RESUMO	XI
ABSTRACT	XII
<u>1. INTRODUÇÃO</u>	1
<u>1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS</u>	1
<u>1.2. COMPLICAÇÕES PULMONARES POS TRANSPLANTE</u>	3
<u>1.2.1 DISFUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO</u>	3
<u>1.2.2 INFECCÇÕES</u>	4
<u>1.2.3 INFECCÇÕES BACTERIANAS</u>	5
<u>1.2.4 INFECCÇÕES VIRAIS</u>	5
<u>1.2.5 REJEIÇÃO CRÔNICA</u>	11
<u>1.2.5.1 BIÓPSIA TRANS-BRÔNQUICA E A CÉU ABERTO</u>	13
<u>1.2.5.2 TRATAMENTO DA BRONQUIOLITE OBLITERANTE</u>	14
<u>2. REFERÊNCIAS</u>	16
<u>3. OBJETIVOS</u>	22
<u>3.1 GERAL</u>	22
<u>3.2 ESPECÍFICOS</u>	22
<u>4. JUSTIFICATIVA</u>	23
<u>5. MÉTODOS</u>	24
<u>6. RESULTADOS – ARTIGO</u>	26

<u>7. DISCUSSÃO</u>	34
<u>8. CONCLUSÕES</u>	39
<u>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>	40
<u>10.ANEXO</u> – Artigos publicados no período da Pós-graduação.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BO: Bronquiolite Obliterante

CMV: Citomegalovírus

D/R: Doador/Receptor

DPE: Disfunção primária do enxerto

FEF25-75: Fluxo médio expiratório máximo

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

ISHLT: *Internacional Society for Heart and Lung Transplantation*

R+: Receptor Positivo

RA: Rejeição Aguda

SARA: Síndrome de Angústia Respiratória Aguda

SBO: Síndrome de Bronquiolite Obliterante

ON: Óxido Nítrico

PU: Profilaxia Universal

TP: Terapia Preemptiva

VEF1: Volume expiratório Forçado no primeiro segundo

-/+ : Dado negativo/positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Pneumócito infectado pelo CMV (Inclusão citomegálica).....	6
Figura 2: Paciente transplantado de pulmão por enfisema, com desenvolvimento citomegalovírus no pós-operatório	7
Figura 3: Paciente feminina transplantada de pulmão por bronquiolite. Antigenemia positiva para CMV. Pneumonia no pós-operatório.....	7
Figura 1 (Artigo): Sobrevida dos pacientes que receberam Profilaxia Universal com Ganciclovir.....	33
Figura 2 (Artigo): Sobrevida dos pacientes que receberam Terapia Peremptiva.....	33
Figura 3 (Artigo): Superposição das curvas sobrevida (K-Meier) de ambos os grupos, com e sem profilaxia universal (ganciclovir).....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação da Síndrome da Bronquiolite Obliterante.....12

Tabela 1 (Artigo): Características dos 158 pacientes submetidos
ao Transplante Pulmonar no período 1999–2009.....31

Tabela 2 (Artigo): Tempo para positivar a antigenemia entre o grupo
que recebeu profilaxia universal e o grupo com terapia preemptiva32

Tabela 3 (Artigo): Associação entre profilaxia e antigenemia positiva
no primeiro ano após o transplante pulmonar32

RESUMO

Objetivo: comparar a profilaxia universal com a terapia preemptiva com ganciclovir endovenoso no manejo da citomegalovirose em pacientes transplantados de pulmão em uma coorte retrospectiva. **Metodologia:** de março de 1999 a dezembro de 2009 foram estudados, no Serviço de Transplante do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, todos os pacientes submetidos a transplante pulmonar, procurando-se verificar a ocorrência de citomegalovirose relacionada ao tipo de tratamento profilático anti-viral utilizado (universal e preemptiva). Foram excluídos, em ambos os grupos, os pacientes nos quais não tivesse sido registrada a antigenemia no primeiro mês após o transplante, e os que foram a óbito dentro dos primeiros trinta dias após a cirurgia. **Resultados:** de 224 pacientes transplantados no período referido, 66 (29,5%) foram excluídos por óbito precoce. Os 158 pacientes que entraram no estudo tinham idade de 51 ± 15 anos (7 anos a 71 anos), e 61,0% eram do sexo masculino; 150 (95%) receberam o órgão de doador cadavérico, e 134 (85,0%) foram submetidos a transplante unilateral. A profilaxia universal para citomegalovirus (CMV) foi realizada em 70 pacientes (44,0%) e a terapia preemptiva em 88 (56,0%). O grupo que recebeu profilaxia universal levou maior tempo para positivar o exame ($p < 0.001$) comparado com o grupo que não a recebeu. Houve associação significativa entre profilaxia e antigenemia positiva no primeiro ano após o transplante ($p = 0.024$). A mortalidade no primeiro e no quinto ano foi respectivamente de 20% e 50%. A sobrevida mediana do grupo com profilaxia universal foi 3.8 anos (IC95% de 2.5 a 5.0) e o grupo com terapia preemptiva de 4,3 anos (IC95% de 2.5 a 6.0), não apresentando diferença significativa. **Conclusão:** com base nos dados obtidos neste estudo a profilaxia universal e a terapia preemptiva demonstraram-se seguras e efetivas, entretanto os achados desta pesquisa não se demonstraram conclusivos para definir a melhor opção terapêutica.

Palavras-chave: Citomegalovirus; Ganciclovir; Transplante pulmonar; Profilaxia.

ABSTRACT

Objective: To compare the universal prophylaxis and preemptive therapy for the treatment of cytomegalovirus in lung transplant patients in a retrospective cohort.

Method: Performed at the Lung Transplant service in Santa Casa de Porto Alegre during the period from March 1999 to December 2009, upon reviewing the records and results of cytomegalovirus detection. Were excluded in both groups the patients who were not registered antigenemia in the first month after lung transplantation, due to death during this period. **Results:** 224 patients transplanted during the study period, 66 patients were excluded due to death within 30 days after transplantation. Mean age of patients was 51 ± 15 years old, 61.0% were men, 95.0% received organ of cadaveric donors, 85.0% were submitted to unilateral transplant. The universal prophylaxis was performed in 44.0% of patients and preemptive therapy in 56.0%. The group receiving prophylaxis universal took longer to make positive antigenemia ($p < 0.001$) when compared with the group not receiving prophylaxis. It was observed significant association between positive antigenemia and prophylaxis in the first year after transplantation ($p = 0.024$). The general mortality in the first and fifth year was 20.0% and 50.0% respectively. Survival of patients with prophylaxis presented a median of 3.8 (95% CI 2.5 to 5.0) years and the group that received no prophylaxis had a survival of 4.3 years (95% CI 2.5 to 6.0). **Conclusion:** Based on the data obtained in this study universal prophylaxis and preemptive therapy demonstrated to be safe and effective, however the findings of this research did not prove conclusive to determine the best treatment.

Keywords: Cytomegalovirus; Ganciclovir; Lung Transplantation; Prophylaxis

1. INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

A história do transplante pulmonar remonta ao início do século XX, quando em 1902, o cirurgião francês Alexis Carrel realizou trabalhos pioneiros baseados em técnicas de anastomoses vasculares (1).

Mais tarde, Demikhow, a partir de 1946, realizou uma série de engenhosas experiências, com proposição de vários modelos diferentes para transplante de coração isolado, ou do bloco cardiopulmonar acoplado a um ou dois pulmões (2).

Em 1963, após numerosos experimentos em animais, mas contando com recursos escassos para o controle da rejeição, já que a azatioprina era, das drogas disponíveis, a mais eficaz, James Hardy na Universidade de Missisipi, em Jackson, EUA, realizou, em 15 de abril de 1963, o primeiro transplante pulmonar em humanos (3). O paciente era um homem de 58 anos, portador de doença pulmonar obstrutiva crônica e carcinoma brônquico à esquerda, com abscesso teleneoplásico, claramente irressecável pela descrição cirúrgica. O paciente morreu depois de 18 dias, com complicações renais e infecciosas, mas ficou claro que o transplante pulmonar era tecnicamente factível.

Os anos que se seguiram foram úteis do ponto de vista de aprendizado, mas absolutamente desastrosos quanto aos resultados: 38 pacientes foram transplantados em vinte centros diferentes e apenas um deles teve sobrevida maior do que poucas semanas. Nos anos que antecederam a utilização clínica da Ciclosporina – sem dúvida a conquista mais importante em três décadas – o pulmão foi considerado o órgão mais difícil de ser transplantado, devido a complicações pós-operatórias evidentemente mais frequentes com relação a outros transplantes.

A partir de 1978, e seguindo pela década de 1980, o Grupo de Toronto, com Cooper, Pearson e outros implementaram esse tipo de transplante, inicialmente com alguns insucessos, em especial pela ocorrência de fístula brônquica, o que motivou a busca, em laboratório, de uma solução para esta complicação que, pelo menos aparentemente, era o maior problema para o futuro do transplante pulmonar. Os

primeiros resultados surgiram em 1981, quando foi dada importância à proteção brônquica com epíplon, depois de ter sido demonstrado que após quatro dias se podia documentar, por arteriografia, a presença de neoformação vascular entre o epíplon e a parede do brônquio. O mesmo grupo demonstrou a presumível interferência do corticóide na cicatrização brônquica, considerando, naquela época, a droga como proscrita no pós-operatório inicial. A maioria desses conceitos, entretanto, foi reformulada nos anos seguintes: nem o uso de epíplon era imprescindível, nem o emprego do corticóide era tão nocivo. Seguiram-se, então com sucesso transplantes de um ou de ambos os pulmões (4).

O final dos anos 80 foi marcado por dois grandes avanços: inicialmente, a realização de um transplante em um paciente com enfisema (condição que até então era considerada uma contra-indicação para o transplante); e, a seguir, a simplificação da técnica, principalmente com relação à anastomose brônquica, evitando a cobertura com epíplon, reduzindo-se a morbidade do procedimento.

Nas últimas décadas, o transplante pulmonar tornou-se um importante tratamento para pacientes portadores de doenças pulmonares em estágio avançado. Desde 1983, as publicações do registro *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) coleta e publica resultados de mais de 29.000 transplantes pulmonares realizados em mais de 20 centros espalhados pelo mundo (5).

Com os avanços atingidos nas soluções de preservação, nas técnicas cirúrgicas, no manejo do pós-operatório intensivo, no controle e tratamento das infecções e no surgimento e melhor conhecimento dos imunossuppressores, a sobrevida tem melhorado significativamente ao longo dos anos (6).

O primeiro transplante pulmonar na América Latina foi realizado na Santa Casa de Porto Alegre por Camargo em 1989. O paciente, portador de fibrose pulmonar, teve uma sobrevida de 11 anos, falecendo em decorrência de bronquiolite obliterante complicada com tuberculose pulmonar. Desde então, nesse serviço, foram efetuados mais de 400 procedimentos, correspondendo a praticamente 70,0 % de todos os transplantes pulmonares realizados no Brasil (banco de dados do transplante pulmonar da Santa Casa de POA).

1.2 COMPLICAÇÕES PULMONARES POS TRANSPLANTE

O transplante pulmonar constitui uma opção de tratamento válida para um grupo seleto de pacientes com doença pulmonar em estágio terminal. Embora o transplante possa melhorar significativamente a qualidade de vida e sobrevida desses pacientes, vários tipos de complicações podem resultar em morbidade e limitação na sobrevida a longo prazo. O reconhecimento e tratamento precoce dessas complicações constituem uma arma útil para a otimização dos resultados (4).

O número de transplantes pulmonares vem em crescimento ao longo dos últimos anos. A sobrevida média dos receptores de pulmão também tem melhorado significativamente na última década, com uma sobrevida média de 4,7 anos no início dos anos 1990 para 5,7 anos na era de 2000-2007 (5,6).

Dentre as causas mais frequentes de morte nos primeiros 30 dias após o transplante, encontram-se a falha primária do enxerto, infecções não associadas ao citomegalovírus (CMV), complicações cardiovasculares e problemas relacionados à técnica cirúrgica. Apesar de a rejeição aguda (RA) ser comum no primeiro ano de pós-operatório, ela é responsável por apenas um pequeno número de mortes. (7)

Após o primeiro ano, a bronquiolite obliterante (BO), que representa a forma de rejeição crônica, e as infecções bacterianas, fúngicas e virais, são as principais causas de morte. Entre outras mais tardias, destacam-se as por neoplasias e doenças cardiovasculares (8).

1.2.1 DISFUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO

A disfunção primária do enxerto (DPE) constitui a principal causa de morbidade e mortalidade no pós-transplante imediato. Acontecendo em 10,0% a 25,0% dos receptores de transplante pulmonar, está associada a uma mortalidade nos primeiros 30 dias pós transplante de mais de 50,0% (3,4).

A DPE se caracteriza pelo aparecimento precoce de infiltrados pulmonares associados à diminuição da fração $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (<300) na ausência de edema pulmonar cardiogênico, rejeição hiperaguda, oclusão das anastomoses venosas ou infecção.

A DPE se assemelha à síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) e se manifesta histologicamente por um padrão de dano alveolar difuso, causado

aparentemente por isquemia/injúria de reperfusão com dano do endotélio e epitélio pulmonar.

Tanto fatores relacionados ao doador como ao receptor estão entre os determinantes da DPE. Idade elevada história prévia de tabagismo, ventilação mecânica prolongada, pneumonia aspirativa, trauma, e instabilidade hemodinâmica do doador representam maior risco para ocorrência de DPE no receptor. Fatores de risco relacionados ao receptor incluem hipertensão arterial pulmonar pré-transplante, doença intersticial pulmonar difusa, e a necessidade de transfusão sanguínea (9,10). As estratégias preventivas se focam no aperfeiçoamento das técnicas de preservação do órgão, prevenção do barotrauma dos doadores, modificações nas soluções de preservação, e na minimização do tempo de isquemia. O tratamento da DPE continua sendo de suporte, sendo o mesmo semelhante a àquele dos pacientes com SARA, com fluxos ventilatórios baixos, e mantendo balanço hídrico negativo com preservação da diurese. O uso de óxido nítrico (ON) inalado também tem sido utilizado com estratégia naqueles pacientes com hipoxemia severa, considerando também nestes casos o uso da ECMO como possibilidade para suporte na sobrevivência destes pacientes.

O estudo da associação entre a DPE e a rejeição pulmonar crônica e síndrome de bronquiolite obliterante (SOB), tem sido uma área de constante interesse. Recentemente, foi demonstrado que a DPE induz citocinas pró-inflamatórias e antígenos de expressão leucocitária tipo II, o que poderia aumentar a halo imunização doador-receptor, condicionando o desenvolvimento de SBO (11).

1.2.2 INFECÇÕES

As complicações infecciosas permanecem entre as causas mais frequentes de morbidade e mortalidade nos receptores de transplante pulmonar (12). Existem varias razões do porque os pacientes transplantados pulmonares apresentam maior predisposição para as infecções. Os pulmões são mais imunogênicos que outros órgãos sólidos e por isto devem receber doses maiores de imunossuppressores. Somado a isto, os doadores estão mais predispostos à aspiração e pneumonias associadas à ventilação mecânica. Da mesma forma, o enxerto tem direta exposição aos microorganismos do ar inalado e de secreções aspiradas, o reflexo da tosse fica prejudicado no receptor pela

denervação do enxerto decorrente da cirurgia, bem como a redução no mecanismo mucociliar se altera, e drenagem linfática torna-se também prejudicada.

Outras potenciais complicações podem decorrer de estenoses das anastomoses brônquicas seguidas de infecções do pulmão nativo em pacientes submetidos a transplante unilateral.

1.2.3 INFECÇÕES BACTERIANAS

As pneumonias bacterianas constituem uma complicação infecciosa frequente após o transplante pulmonar. O aparecimento tardio de infecções respiratórias pode estar associado à SOB e frequentemente constitui-se num fator predisponente para mortalidade (13). A doença de base tem também papel importante, especialmente a pacientes fibrose cística, em que há uma alta predisposição para colonização da via aérea superior dos pacientes e infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

1.2.4 INFECÇÕES VIRAIS

O Citomegalovirus (CMV) constitui um dos mais importantes patógenos no pós transplante pulmonar. É a infecção viral mais importante nesses pacientes imunodeprimidos, não só pela sua alta prevalência, podendo ocorrer em cerca de 40,0% dos casos, mas também pela gravidade que representa, e a incidência de infecção ou doença por CMV é maior nos receptores de transplante pulmonar, quando comparado com outros transplantes de órgão sólidos. (14,15)

A infecção prévia, estabelecida por contato sexual ou por elementos do sangue é muito comum, permanecendo latente pelo resto da vida dos indivíduos. Nos Estados Unidos da América (16) e Canadá (17), mais da metade dos indivíduos adultos investigados tem sorologia positiva para CMV, e sua prevalência parece estar aumentando em outros locais do Mundo, conforme detectado na região de Madri (Espanha) em um período de seis anos (18).

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

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

Um aspecto importante é a distinção entre infecção por CMV e doença por CMV, porque nem todos os pacientes com CMV-infecção, vão apresentar manifestações de doença (19). A “infecção” é caracterizada pelo achado do vírus no sangue, no lavado alveolar e em outros tecidos, pela soroconversão, ou pelo aumento súbito dos prévios dos títulos de IgG anti-CMV. Estes elementos podem ser encontrados em pacientes assintomáticos. A “doença” é definida pela presença de inclusão citomegálica em preparações de células ou tecidos (19) (Figura 1).

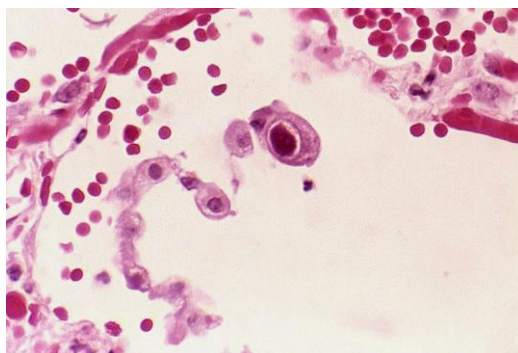


Figura 1 – Pneumócito infectado pelo CMV (Inclusão citomegálica)

O risco de desenvolvimento de infecção por CMV, pós-transplante, pode ser aumentado ou reduzido, dependendo de uma série de medidas, mas em geral ocorre em cerca de metade da população transplantada. O elemento de maior preditivo para esta complicação é o estado prévio do receptor e a sorologia do doador, sendo zero apenas na combinação de doador-receptor negativos (20,21). Nas outras três combinações possíveis, o risco existe, e é particularmente grande na situação de receptor negativo e doador positivo. Neste caso, o risco de que a infecção evolua para a doença é de pelo menos 80,0%, o que tem sido atribuído à ausência de imunidade intrínseca desse receptor para CMV, e a mortalidade costuma ser elevada.

A pneumonia é a apresentação mais freqüente de uma infecção por CMV em transplantados de pulmão (22) (Figuras 2,3), mas também infecções extrapulmonares (10), em outros órgãos, podem ocorrer levando a hepatite, hemorragia digestiva, úlceras

gastrintestinais, retinite, supressão da medula óssea e sintomas neurológicos. Nos casos de pneumonia, entretanto, existem problemas de diagnóstico diferencial com rejeição aguda, devido à semelhança da apresentação clínica e radiológica das duas situações.

A infecção pelo CMV, todavia, pode ser assintomática, com o achado do vírus na urina, no lavado brônquico ou em amostra de sangue. Os pacientes sintomáticos respiratórios iniciam ou se mantêm apresentando um quadro influenza-símile, com tosse seca, febre e prostração, o qual pode se agravar (23). A presença de leucopenia pode ser uma pista para o diagnóstico da infecção pelo CMV.

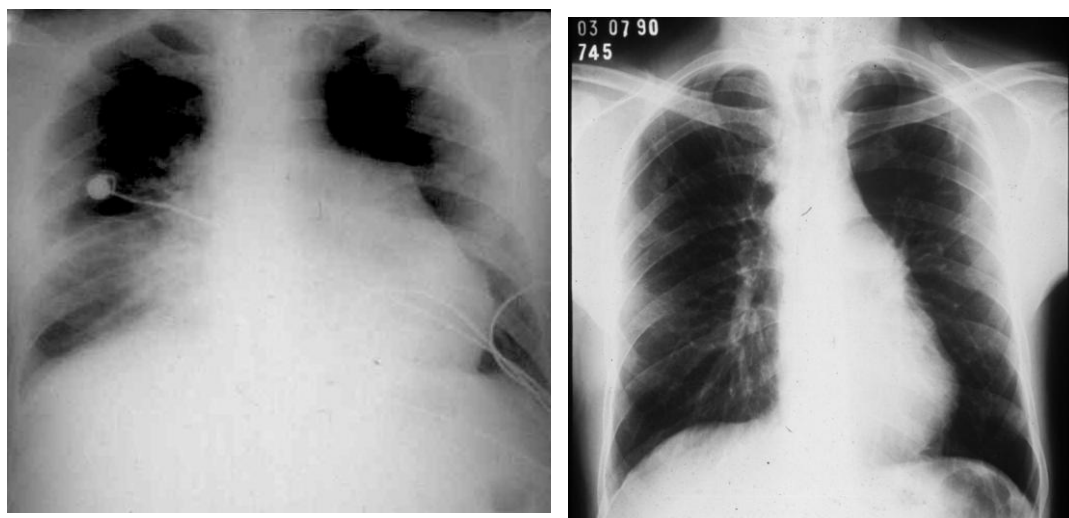


Figura 2 – (A) Paciente masculino de 58 anos, transplantado de pulmão esquerdo por enfisema que no quarto mês desenvolve infiltrado pulmonar, febrícula, tosse e dessaturação de O₂. Biópsia transbrônquica revelou inclusão citomegálica; (B) Excelente resposta três semanas após completar o tratamento com ganciclovir.

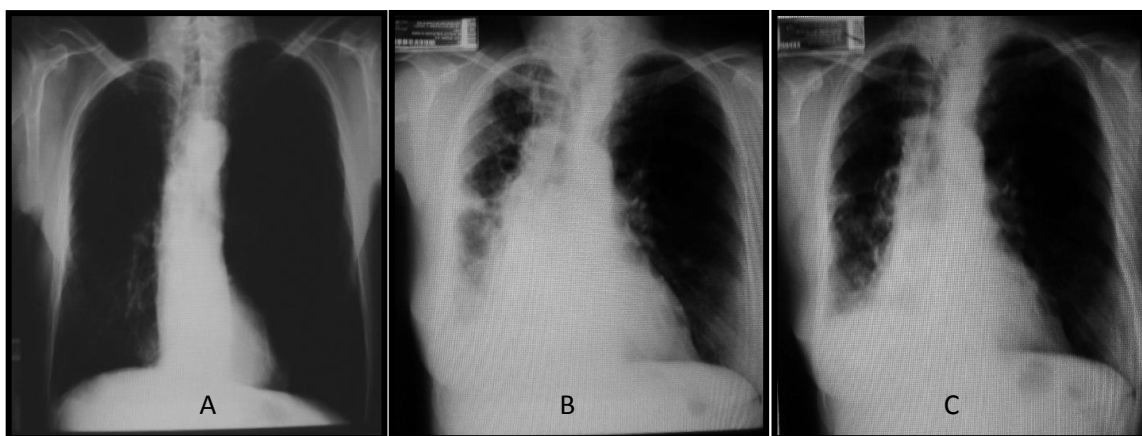


Figura 3 – Paciente feminina, 45 anos, transplantada à direita por bronquiolite (A). Antigenemia positiva para CMV (68 células). Desenvolveu pneumonia no pós-operatório (B), com boa resposta ao tratamento com ganciclovir (C).

Para aumentar ainda mais o dilema diagnóstico, os pacientes com pneumonia por CMV mostram também um infiltrado inflamatório perivascular (24,25), o que explica a melhora clínica e funcional parcial que esses pacientes apresentam depois de pulsoterapia com corticosteróides, administrados na presunção diagnóstica equivocada, de rejeição aguda. Um elemento importante para o diagnóstico diferencial entre essas duas condições é o tempo de evolução, considerando-se que a rejeição pode ocorrer depois de 5 dias do transplante, enquanto que a viremia e a infecção por CMV surgem em torno de 40 e 55 dias de pós-operatório (19). As técnicas diagnósticas de infecção por CMV têm mostrado progressos, mas a interpretação dos resultados depende da apresentação da doença, podendo se manifestar simplesmente por sorologia ou, no outro extremo, por uma viremia fulminante.

As sorologias do doador e do receptor são verificadas por ocasião do transplante para determinar a necessidade ou não de profilaxia. Com exceção da combinação doador-receptor negativos, todas as outras alternativas recomendam o uso de profilaxia antiviral. Já uma quadruplicação do título sérico de CMV IgG ou o título positivo de CMV IgM, indicam a ocorrência de contaminação recente (26).

A cultura viral obtida a partir do sangue, urina ou lavado alveolar é o método preferencial de confirmação de infecção ativa (20). Na vigência de pneumonia, entretanto, a fibrobroncoscopia com biópsia transbrônquica é o método de eleição para o diagnóstico, o qual, para ser absolutamente seguro, impõe o achado das células com inclusão citomegálica no material de tecido pulmonar obtido (27). Eventualmente, os diagnósticos de infecção por CMV e de rejeição se superpõem, mas geralmente a distinção é possível (28, 29).

Como a infecção por CMV aumenta a morbi-mortalidade do transplante, sendo identificada como fator de risco para a rejeição (25), tem havido um interesse crescente pela profilaxia universal (PU), para a qual duas estratégias tem sido preconizadas: (1) profilaxia universal de todos os receptores em risco (com exceção do receptor negativo que recebeu órgão de um doador negativo), e (2) tratamento dos receptores que apresentam indícios de infecção, no sentido de impedir que evoluam para a doença.

A profilaxia universal pode incluir vacinação, que tem sido testada em transplantados de rim, mas ainda não em pulmão, e o uso de globulina hiperimune, na chamada imunoprofilaxia passiva. Um estudo de 31 pacientes transplantados de coração, que comparou a profilaxia da globulina hiperimune x ganciclovir, mostrou que

a globulina era menos efetiva, mas acompanhava-se de menor número de para-efeitos (30,31).

Atualmente, a profilaxia mais utilizada é a antiviral com ganciclovir endovenoso, e aparentemente o tempo de uso da droga no pós-operatório é um fator importante na eficácia da prevenção. Um trabalho que relatou o uso de doses baixas de ganciclovir, durante apenas três semanas no pós-operatório de pacientes de alto risco, não mostrou eficácia de tal conduta (32). Em contrapartida, quando foram empregados cursos mais longos de tratamento, não foi registrado nenhum caso de infecção pulmonar entre 27 pacientes de risco tratados, enquanto que de 22 pacientes de um grupo controle que não receberam nenhuma forma de profilaxia, 9 desenvolveram a infecção (33).

O ganciclovir inibe a replicação viral, mas não erradica a infecção latente, e casos de resistência do vírus à droga podem ocorrer (34,35,36). A associação de imunoglobulina humana e ganciclovir, na profilaxia de formas graves de doença por CMV, parece vantajosa (38,39,40). Considerando outros antivirais, o aciclovir como profilático tem se mostrado ineficiente (41).

O grupo de Saint Louis (42) usa ganciclovir profilático na população de mais alto risco (doador positivo-receptor negativo) na dose de 5 mg/Kg duas vezes ao dia por 6 semanas, seguido de 5 mg/Kg/dia por 4 semanas e, então, 5 mg/Kg 3 vezes por semana durante 4 semanas. Nas outras categorias de risco, a sorologia para CMV é monitorada semanalmente durante os primeiros 3 meses. Havendo evidências de viremia, inicia-se o tratamento com ganciclovir (5 mg/Kg, duas vezes a dia, por 2-3 semanas). Esse Grupo não usa imunoglobulina de rotina, exceto em situações especiais; (a) pacientes que desenvolvem viremia, ainda que recebendo ganciclovir; e (b) pacientes que recaem após terem sido tratados com ganciclovir, especialmente os receptores negativos que recebem um órgão de doador com sorologia positiva para CMV e não se converteram em soro positivos depois da infecção. O valor clínico da sorologia para CMV no grupo de alto risco tem sido testado nos receptores, mostrando-se potencialmente útil para prever a ocorrência de doença após transcorridos seis meses do transplante (26).

O tratamento da doença ativa é efetuado com ganciclovir endovenoso, durante 3-4 semanas e a resposta costuma ser satisfatória, especialmente nos casos de doença pura. A associação, por exemplo, com infecções fúngicas, aumenta de modo a gravidade do quadro. O índice de recorrência é alto, mas pode ser reduzido com tratamentos mais prolongados, por 4-6 semanas (43). Referente ao tratamento do quadro agudo, torna-se

mais fácil controlar a infecção por CMV em período pós-transplante mais tardio, momento em que a fase mais crítica do pós-operatório já tiver sido vencida, a imunossupressão reduzida, e o risco maior de rejeição ultrapassado, do que no período de pós-operatório imediato (33)

Nos últimos anos, alguns centros optaram pelo uso da terapia preemptiva (TP), que consiste no uso de ganciclovir endovenoso em dose equivalente a de tratamento de CMV, baseada na antigenemia positiva para vírus em amostras sistemáticas de sangue, independente da suspeita de infecção viral ativa.

A vantagem desta estratégia é que exclusivamente pacientes de alto risco ficariam expostos à terapia com ganciclovir endovenoso, implicando na redução dos custos e diminuição da toxicidade do tratamento.

Em um estudo, a terapia preemptiva na infecção de CMV determinada por antigenemia preveniu a progressão para doença por CMV em pacientes submetidos a transplantes pulmonar e cardíaco (20). Em outro estudo, foi também referido que a terapia preemptiva da infecção por CMV, estabelecida por testes de antigenemia, mostrou-se tão efetiva quanto a profilaxia universal durante 6 semanas com ganciclovir endovenoso, e com menor custo (44).

Entretanto, podem ser citadas, algumas desvantagens da terapia preemptiva: (1) dificuldade de organizar logística de coleta rotineira de antigenemia para CMV em grandes populações de pacientes transplantados, (2) o custo elevado do teste para vigilância periódica, (3) o resultado falso negativo e evolução para infecção severa. Esta última foi relatada em análise de custo-efetividade desta terapia com profilaxia universal, onde observaram-se casos com pneumonite por CMV e detecção de antigenemia negativa (44).

Está claro que a profilaxia universal é válida no pacientes de alto risco sorológico D+/R-; porém, ainda permanece a dúvida se receptores positivos (R+) também constituem um grupo de alto risco, e se deveriam receber profilaxia universal ou terapia preemptiva. Os grupos de transplante pulmonar ainda precisam definir qual é a melhor estratégia na profilaxia para CMV.

1.2.5 REJEIÇÃO CRÔNICA

Usualmente se manifesta no pulmão sob a forma de bronquiolite obliterante (BO), inicialmente descrita na Universidade de Stanford em pacientes transplantados de pulmão-coração, que em geral depois de seis meses começavam a apresentar uma redução do volume expiratório forçado no final do primeiro segundo (VEF1) (45).

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

- Células T, alorreativas específicas do doador, e níveis elevados de antígeno classe II têm sido encontrados nos alvéolos e no epitélio respiratório de receptores que desenvolvem BO. Por outro lado, os pacientes com BO parecem ter CD4 oligoclonal e expansão de células T no sangue periférico – um achado que não tem sido descrito em receptores sem BO (46), mas que já fora identificado na sub-mucosa de vias aéreas de ratos com transplante de pulmão (47);

- Incompatibilidade no sistema HLA, na relação doador/receptor, especialmente no HLA-A, tem sido descrita com maior frequência nos pacientes que posteriormente apresentam BO (48, 49);

- Análises epidemiológicas retrospectivas apontam que episódios de rejeição aguda, especialmente se mais de três, representam um fator significativo de risco para o desenvolvimento de BO (50,51). Episódios tardios de rejeição aguda, ou de bronquite/bronquiolite linfocítica, bem como níveis séricos baixos de ciclosporina (<20mg/mL), têm sido achados comuns em pacientes que subsequentemente desenvolvem bronquiolite (52);

- E, finalmente, há uma grande semelhança, tanto clínica quanto histológica, entre a bronquiolite do transplantado de pulmão e as manifestações pulmonares descritas como doença do hospedeiro versus enxerto, pós-transplante de medula óssea (53).

Mais recentemente foi sugerido haver correlação entre o surgimento precoce de hiperreatividade brônquica, comprovada pelo teste positivo à metacolina, e o desenvolvimento ulterior de SBO (54).

Anatomopatologicamente, nas fases iniciais da instalação da BO há uma inflamação linfocítica submucosa com disjunção de pontos de epitélio de pequenas vias aéreas. Com a progressão do quadro há um acúmulo de tecido granular fibromixóide intraluminal e placas de infiltrado eosinofílico submucoso. A obliteração dos

bronquíolos por essas lesões provoca obstrução progressiva da via aérea o que condiciona as infecções respiratórias de repetição (55).

Na tentativa de uniformizar a linguagem e definir os critérios diagnósticos, a Sociedade Internacional de Transplante de Pulmão e Coração propôs uma classificação clínica da bronquiolite obliterante (56), chamando-a de Síndrome da Bronquiolite Obliterante (SOB - *SOB*). Posteriormente, foi publicado um consenso sobre os critérios diagnósticos e de estadiamento da BO, no esforço de padronizar a propedêutica e permitir a melhor aferição dos resultados terapêuticos (57).

Mais recentemente, revisou-se o sistema de classificação e nele foi incluído um sub-item SBOp (SOB potencial). A SBOp é definida como uma redução isolada no fluxo médio-expiratório (FEF 25-75). Essa modificação ocorreu devido à observação de que em pacientes transplantados de coração-pulmão, ou bilateral de pulmão, muitas vezes ocorre uma deterioração no FEF 25-75 antes da redução da VEF1 (58, 59).

Este achado espirométrico representa um alerta para monitorizar os pacientes de forma mais cuidadosa e eventualmente mudar o esquema de imunossupressão. Para pacientes com transplante unilateral, especialmente em casos de enfisema, a utilidade desse novo estadiamento, todavia, ainda não está determinada. Conforme a magnitude da redução do VEF1, os graus da SBO variam de 1 a 3 (Tabela 1).

A BO parece ser tempo dependente, afetando 50,0 a 60,0% dos pacientes com sobrevida superior a cinco anos (60). Naqueles pacientes com sobrevida menor (30,0 a 40,0%), ela geralmente se desenvolve já no terceiro mês após o transplante (Figura 2).

Tabela 1. Classificação da Síndrome da Bronquiolite Obliterante.

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

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

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

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

Em publicação recente (61), foi mostrado que a bronquiolite surgia com maior frequência ($p=0.007$) em transplante unilateral de pulmão (49,3%) do que em transplante pulmonar duplo (37,7%); entretanto, uma análise crítica desse artigo (62), sugere que as populações estudadas não eram absolutamente comparáveis, uma vez que a maioria dos transplantados unilaterais eram portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, enquanto que e a maior parte dos que receberam transplante duplo eram portadores de fibrose cística, sendo assim possível que a doença de base tenha contribuído para uma conclusão distorcida. Por outro lado, é comum algum grau de hiperinsuflação do pulmão nativo em transplantes unilaterais por enfisema, e a compressão do pulmão transplantado pode determinar alteração nas provas de fluxo, indistinguíveis daquelas observadas em bronquiolite.

Clinicamente, a SBO manifesta-se com dispnéia progressiva, podendo acompanhar-se de tosse improdutiva, sibilância e aumento de tempo expiratório. Com a progressão, há a presença de roncosp e estertores à ausculta pulmonar. O radiograma de tórax pode ser normal, apresentar sinais de hiperinsuflação pulmonar, atelectasias laminares ou bronquiectasias, dependendo da fase da doença. A presença de alçapamento de ar na Tomografia Computadorizada de Tórax de alta resolução, obtida com a manobra de expiração, é um indicador bastante seguro da existência de bronquiolite obliterate, mostrando sensibilidade de 71,0 a 91,0%, especificidade de 67,0 a 94,0% e valor preditivo negativo superior a 90,0% (63).

Numa fase mais avançada, bronquiolectasias e bronquiectasias tornam-se mais evidentes, sendo aí freqüente a colonização por bacilos gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa* (64).

1.2.5.1 BIÓPSIA TRANS-BRÔNQUICA E BIÓPSIA A CÉU ABERTO

O diagnóstico de bronquiolite obliterate costuma ser fortemente sugerido pelas manifestações clínico-radiológicas de doença obstrutiva no pulmão transplantado, especialmente quando se mostram refratárias ao tratamento com broncodilatadores e corticosteróides. Em alguns casos, entretanto, a confirmação diagnóstica por um método direto, antes de se iniciarem as medidas terapêuticas, é desejável, considerando-se os para-efeitos e toxicidade que envolvem tais intervenções. As biópsias podem também ser úteis para firmar ou excluir diagnósticos alternativos ou co-existentes, como, por

exemplo, a rejeição aguda ou a infecção por CMV, que muitas vezes se assemelham na apresentação clínica e radiológica, mas exigem terapias diferentes.

A biópsia transbrônquica, em geral, faz parte da abordagem diagnóstica inicial do paciente com presumível bronquiolite obliterante, mas comparada com a acurácia da biópsia a céu aberto (padrão áureo em biópsia pulmonar), a biópsia transbrônquica tem sensibilidade variável, podendo ser tão baixa quanto 15,0%, ou chegar a níveis relatados de até 60,0%. A baixa sensibilidade tem sido atribuída à distribuição irregular e anárquica das lesões pulmonares, e à escassez do material colhido por esse tipo de procedimento (65). Por outro lado, uma biópsia transbrônquica positiva reveste-se de especificidade muito alta, refletindo o caráter peculiar das alterações anatomopatológicas, quando presentes no fragmento colhido. Seu procedimento aumenta com o número de amostras colhidas, sendo recomendável a obtenção de 6 a 12 fragmentos. Quando os achados clínicos forem dúbios, e a biópsia transbrônquica resultar inconclusiva, recomenda-se a biópsia pulmonar incisional (66), que pode ser efetuada por videotoracoscopia ou por meio de mini-toracotomia. Rotineiramente, costuma-se iniciar o procedimento com videotoracoscopia, mas se ela não for possível, especialmente pela presença de eventuais aderências pleurais, progride-se para a mini-toracotomia.

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

1.2.5.2 TRATAMENTO DA BRONQUIOLITE OBLITERANTE

O tratamento dos pacientes deve ser individualizado e depende dos imunossupressores em uso e da severidade da progressão da BO e é, seguramente, mais efetivo nos estádios mais precoces da SBO. Partindo-se de uma dose terapêutica inicial à base de ciclosporina, em geral vai-se aumentando a imunossupressão, através da mudança das medicações dentro da mesma classe, ou do acréscimo de outros imunossupressores ou terapias imunomoduladoras (73). Diversos estudos mostrando que a substituição da ciclosporina pelo tacrolimus, nos casos de rejeição aguda refratária, poderia prevenir o desenvolvimento de SOB (5). Com a SBO já instalada,

entretanto, a mudança do esquema pode ainda ser útil, mas os resultados são menos previsíveis (68).

2. REFERÊNCIAS

1. Carrel A. Transplantation in Mass of the Kidneys. *J Exp Med.* 1908; 10(1):98-140.
2. Demikhov VP. A new and simpler variant of heart-lung preparation of a warm-blooded animal [in Russian]. *Bull Eksp Biol Med* 1950; 7(1):21-7.
3. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung Homotransplantation In Man. *JAMA*; 1963; 186:1065-74.
4. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, Todd TR, Ginsberg RJ, Goldberg M, DeMajo WA Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987; 93(2):173-81.
5. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25(7):745-55.
6. Titman A, Rogers CA, Bonser RS, Banner NR, Sharples LD. Disease-Specific Survival Benefit of Lung Transplantation in Adults: A National Cohort Study. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(7):1640-9.
7. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest.* 1998; 114(1):51-60.
8. Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, Arcasoy SM, Rosengard BR, Landis JR, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest.* 2003; 124(4):1232-41.
9. Sarahrudi K, Estenne M, Corris P, Niedermayer J, Knoop C, Glanville A, et al. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2004;127(4):1126-32.
10. de Perrot M, Bonser RS, Dark J, Kelly RF, McGiffin D, Menza R, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part III: donorrelated risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(10):1460-7.
11. Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DM, et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131(1):73-80.
12. Bharat A, Kuo E, Steward N, Aloush A, Hachem R, Trulock EP, et al. Immunological link between primary graft dysfunction and chronic lung allograft rejection. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86(1):189-95
13. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357(25):2601-14.
14. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(2):271-81.

15. Razonable RR. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62(8 Suppl 1):S7-13.
16. Marshall GS, Stout GG. Cytomegalovirus seroprevalence among women of childbearing age during a 10-year period. *Am J Perinatol.* 2005; 22(7):371-6.
17. Joseph SA, Beliveau C, Muecke CJ, Rahme E, Soto JC, Flowerdew G, et al. Risk factors for cytomegalovirus seropositivity in a population of day care educators in Montreal, Canada. *Occup Med (Lond).* 2005; 55(7):564-7.
18. Ory F, Ramirez R, Garcia Comas L, Leon P, Sagues MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol.* 2004; 19(1):85-9.
19. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2002; 34(8):1094-7.
20. Egan JJ, Barber L, Lomax J, Fox A, Yonan N, Rahman AN, et al. Detection of human cytomegalovirus antigenaemia: a rapid diagnostic technique for predicting cytomegalovirus infection/pneumonitis in lung and heart transplant recipients. *Thorax.* 1995; 50(1):9-13.
21. Keenan RJ, Lega ME, Dummer JS, Paradis IL, Dauber JH, Rabinowich H, et al. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation.* 1991; 51(2):433-8.
22. Gerna G, Lilleri D, Baldanti F, Torsellini M, Giorgiani G, Zecca M, et al. Human cytomegalovirus immediate-early mRNAemia versus pp65 antigenemia for guiding pre-emptive therapy in children and young adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective, randomized, open-label trial. *Blood.* 2003; 101(12):5053-60.
23. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP, Storch GA, Anderson D, Raab S, et al. Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147(4):1017-23.
24. Salomon N, Perlman DC. Cytomegalovirus pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1999; 14(4):353-8.
25. Tazelaar HD. Perivascular inflammation in pulmonary infections: implications for the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant.* 1991; 10(3):437-41.
26. Humar A, Siegal D, Moussa G, Kumar D. A prospective assessment of valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *J Infect Dis.* 2005; 192(7):1154-7..
27. Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, Pasque MK, Kaiser LR, Cooper JD. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients. Na analysis of 200 consecutive procedures. *Chest.* 1992; 102(4):1049-54.
28. Paradis IL, Duncan SR, Dauber JH, Yousem S, Hardesty R, Griffith B. Distinguishing between infection, rejection, and the adult respiratory distress syndrome after human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1992; 11(4 Pt 2):S232-6.

29. Sibley RK, Berry GJ, Tazelaar HD, Kraemer MR, Theodore J, Marshall SE, et al. The role of transbronchial biopsies in the management of lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1993; 12(2):308-24.
30. Aguado JM, Gomez-Sanchez MA, Lumbreras C, Delgado J, Lizasoain M, Otero JR, et al. Prospective randomized trial of efficacy of ganciclovir versus that of anticytomegalovirus (CMV) immunoglobulin to prevent CMV disease in CMVseropositive heart transplant recipients treated with OKT3. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39(7):1643-5.
31. Zamora MR, Nicolls MR, Hodges TN, Marquesen J, Astor T, Grazia T, et al. Following universal prophylaxis with intravenous ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin, valganciclovir is safe and effective for prevention of CMV infection following lung transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4(10):1635-42.
32. Bailey TC, Trulock EP, Ettinger NA, Storch GA, Cooper JD, Powderly WG. Failure of prophylactic ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease in recipients of lung transplants. *J Infect Dis*. 1992; 165(3):548-52.
33. Soghikian MV, Valentine VG, Berry GJ, Patel HR, Robbins RC, Theodore J. Impact of ganciclovir prophylaxis on heart-lung and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1996; 15(9):881-7.
34. Fishman JA, Doran MT, Volpicelli SA, Cosimi AB, Flood JG, Rubin RH. Dosing of intravenous ganciclovir for the prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2000; 69(3):389-94.
35. Limaye AP, Raghu G, Koelle DM, Ferrenberg J, Huang ML, Boeckh M. High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. *J Infect Dis*. 2002; 185(1):20-7.
36. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Humar A, Covington E. Clinical impact of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 2005; 7(3-4):166-70.
37. Gerbase MW, Dubois D, Rothmeier C, Spiliopoulos A, Wunderli W, Nicod LP. Costs and outcomes of prolonged cytomegalovirus prophylaxis to cover the enhanced immunosuppression phase following lung transplantation. *Chest*. 1999; 116(5):1265-72.
38. Valentine HA, Luikart H, Doyle R, Theodore J, Hunt S, Oyer P, et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus ganciclovir alone. *Transplantation*. 2001; 72(10):1647-52.
39. Garcia-Gallo CL, Gil PU, Laporta R, Carreno MC, de Pablo A, Ferreiro MJ. Is gammaglobulin anti-CMV warranted in lung transplantation? *Transplant Proc*. 2005; 37(9):4043-5.
40. Monforte V, Roman A, Gavalda J, Bravo C, Gispert P, Pahissa A, et al. Preemptive therapy with intravenous ganciclovir for the prevention of

- cytomegalovirus disease in lung transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005; 37(9):4039-42.
41. Bailey TC, Ettinger NA, Storch GA, Trulock EP, Hanto DW, Dunagan WC, et al. Failure of high-dose oral acyclovir with or without immune globulin to prevent primary cytomegalovirus disease in recipients of solid organ transplants. *Am J Med.* 1993; 95(3):273-8. .
 42. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(3):789-818.
 43. Zamora MR, Davis RD, Leonard C. Management of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: evidence-based recommendations. *Transplantation.* 2005; 80(2):157-63.
 44. Kelly J, Hurley D, Raghu G. Comparison of the efficacy and cost effectiveness of pre-emptive therapy as directed by CMV antigenemia and prophylaxis with ganciclovir in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2000; 19(4):355-9.
 45. Jamieson SW, Stinson EB, Oyer PE, Reitz BA, Baldwin J, Modry D, et al. Heart-lung transplantation for irreversible pulmonary hypertension. *The Annals of thoracic surgery.* 1984; 38(6):554-62.
 46. Duncan SR, Leonard C, Theodore J, Lega M, Girgis RE, Rosen GD, et al. Oligoclonal CD4(+) T cell expansions in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2002; 165(10):1439-44.
 47. Uyama T, Winter JB, Groen G, Wildevuur CR, Monden Y, Prop J. Late airway changes caused by chronic rejection in rat lung allografts. *Transplantation.* 1992; 54(5):809-12.
 48. Sundaresan S. Bronchiolitis obliterans. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery.* 1998;10(3):221-6. Epub 1998/08/26.
 49. Kuo E, Maruyama T, Fernandez F, Mohanakumar T. Molecular mechanisms of chronic rejection following transplantation. *Immunologic research.* 2005; 32(1-3):179-85.
 50. Hachem RR, Khalifah AP, Chakinala MM, Yusen RD, Aloush AA, Mohanakumar T, et al. The significance of a single episode of minimal acute rejection after lung transplantation. *Transplantation.* 2005; 80(10):1406-13.
 51. Scott AI, Sharples LD, Stewart S. Bronchiolitis obliterans syndrome: risk factors and therapeutic strategies. *Drugs.* 2005; 65(6):761-71. .
 52. Husain AN, Siddiqui MT, Hlmes EW, Chandrasekhar AJ, McCabe M, Radvanyr R, et al. Analysis of Risk Factors for the Development of Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1999; 159(3):829-33
 53. Sharma S, Nadrous HF, Peters SG, Tefferi A, Litzow MR, Aubry MC, et al. Pulmonary complications in adult blood and marrow transplant recipients: autopsy findings. *Chest.* 2005; 128(3):1385-92.

54. Stanbrook MB, Kesten S. Bronchial hyperreactivity after lung transplantation predicts early bronchiolitis obliterans. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999; 160(6):2034-9.
55. Colombat M, Groussard O, Lautrette A, Thabut G, Marrash-Chahla R, Brugiere O, et al. Analysis of the different histologic lesions observed in transbronchial biopsy for the diagnosis of acute rejection. Clinicopathologic correlations during the first 6 months after lung transplantation. *Human pathology*. 2005; 36(4):387-94.
56. Cooper JD, Billingham M, Egan T, Hertz MI, Higenbottam T, Lynch J, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *International Society for Heart and Lung Transplantation. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1993; 12(5):713-6.
57. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002; 166(4):440-4.
58. Van Muylem A, Melot C, Antoine M, Knoop C, Estenne M. Role of pulmonary function in the detection of allograft dysfunction after heart-lung transplantation. *Thorax*. 1997; 52(7):643-7.
59. Sritippayawan S, Keens TG, Horn MV, Starnes VA, Woo MS. What are the Best pulmonary function test parameters for early detection of post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome in children? *Pediatr Transplant*. 2003; 7(3):200-3.
60. Heng D, Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1998; 17(12):1255-63.
61. Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Is transplant operation important in determining posttransplant risk of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients? *Chest*. 2002; 122(4):1168-75.
62. Levine SM. Lung transplantation and bronchiolitis obliterans syndrome: are two lungs better than one? *Chest*. 2002; 122(4):1112-4.
63. Miller WT, Jr., Kotloff RM, Blumenthal NP, Aronchick JM, Gefter WB, Miller WT. Utility of high resolution computed tomography in predicting bronchiolitis obliterans syndrome following lung transplantation: preliminary findings. *Journal of thoracic imaging*. 2001; 16(2):76-80.
64. Paradis IL, Williams P. Infection after lung transplantation. *Seminars in respiratory infections*. 1993; 8(3):207-15.
65. Yousem SA, Martin T, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. Can immunohistological analysis of transbronchial biopsy specimens predict responder status in early acute rejection of lung allografts? *Human pathology*. 1994; 25(5):525-9.
66. Weill D, McGiffin DC, Zorn GL, Jr., Alexander CB, Early LJ, Kirklin JK, et al. The utility of open lung biopsy following lung transplantation. *The Journal of*

- heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2000; 19(9):852-7.
67. Caplin B, Sweny P, Burroughs A, Emery V, Griffiths P. Antiviral treatment after solid organ transplantation. *Lancet*. 2005; 366(9488):806-7.
 68. Snell GI, Williams TJ. Solving post-lung transplantation BOS: small steps and pitfalls. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005; 5(3):419-20.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Comparar o uso da profilaxia universal com o emprego da terapia preemptiva no manejo da infecção pelo citomegalovirus (CMV) em pacientes transplantados de pulmão.

3.2 ESPECÍFICOS

- Identificar a incidência do CMV nos pacientes transplantados de pulmão;
- Analisar a sobrevida dos pacientes em relação à estratégia terapêutica adotada. (PU/TP).

4. JUSTIFICATIVA

A elevada incidência de infecções por citomegalovirus em transplantados pulmonares e morbi-mortalidade associada, torna importante a análise da melhor estratégia protetora para este evento.

5. MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectiva, realizado no Serviço de Transplante Pulmonar do Hospital Dom Vicente Scherer, pertencente ao Complexo Hospitalar Santa Casa de de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul – Brasil.

Foram incluídos os prontuários dos pacientes transplantados de pulmão no período de março de 1999 a dezembro de 2009, de acordo com as indicações para transplante de pulmão da *American Thoracic Society* (65). Infecção pelo CMV, antigenemia, e sobrevida em 5 anos dos pacientes transplantados foram analisadas. Todos os pacientes receberam esquema tríplice de imunossupressão: ciclosporina, azatioprina e prednisona.

Os pacientes transplantados de março de 1999 a fevereiro de 2004 receberam PU com ganciclovir endovenoso, na dose de 10 mg/Kg/dia por 3 semanas, seguido-se a administração de 5 mg/Kg/dia por 3 a 12 semanas, independentemente da sorologia prévia do receptor para o CMV. Neste grupo a infecção por CMV foi definida como a detecção de CMV pp65 em granulócitos pelo método de anticorpos monoclonais (Clonab-Biotest, Germany), e os resultados de antigenemia positivos eram reportados como o número de células positivas por 10^5 granulócitos circulantes no soro. primeiras 3 a 12 semanas após o transplante pulmonar (período de risco aumentado para infecção por CMV) e, posteriormente, a cada 15 dias, durante 12 meses. Testes adicionais foram realizados baseados em suspeita clínica de infecção.

Os pacientes transplantados de março de 2004 a dezembro de 2009 receberam TP com ganciclovir endovenoso (66), na dose de 10 mg/Kg/dia por 3 semanas, somente após positivarem para CMV, conforme o teste por kit CMV Brite Turbo – antigenemia, (imunofluorescência) para antígeno pp65. Neste grupo, a antigenemia para CMV foi testada na terceira semana após o transplante e repetida a cada 15 dias nos primeiros três meses, e após, mensalmente até completar 12 meses.

Foram excluídos em ambos os grupos os pacientes que não tinham registrada a antigenemia no primeiro mês após transplante pulmonar, e os que foram a óbito durante esse período (primeiros 30 dias após o procedimento).

A análise dos dados foi efetuada no Programa Predictive Analytics Software (PASW), versão 18.0. A análise descritiva foi realizada por meio de frequências, médias e desvios-padrão. Foram utilizados os testes de Shapiro-Wilk e de Levene para verificar o cumprimento dos pressupostos de normalidade dos dados e da homogeneidade das

variâncias entre grupos, respectivamente. Para comparar as variáveis numéricas entre os grupos foram utilizados os testes t de Student, para os dados normais e, de Mann-Whitney, para os dados não normalmente distribuídos. Para testar a associação entre variáveis categóricas, utilizou-se o teste do Qui-quadrado de Pearson. A análise de sobrevida foi realizada pelo Método de Kaplan-Meier e a comparação das curvas de sobrevida entre os grupos foram realizadas pelo Log Rank Test. Nível de significância estatística de $p \leq 0.05$.

6. RESULTADOS - ARTIGO

PROFILAXIA UNIVERSAL VERSUS TERAPIA PREEMPTIVA COM GANCICLOVIR ENDOVENOSO NO MANEJO DA CITOMEGALOVIROSE EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE PULMONAR.

Universal prophylaxis and preemptive therapy with ganciclovir for cytomegalovirus in patients undergoing lung transplantation

RESUMO

Objetivo: comparar a profilaxia universal com a terapia preemptiva no manejo da citomegalovirose em pacientes transplantados de pulmão em uma coorte retrospectiva.

Metodologia: De março de 1999 a dezembro de 2009 foram estudados, no Serviço de Transplante do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, todos os pacientes submetidos a transplante pulmonar, procurando-se verificar a ocorrência de citomegalovirose relacionada ao tipo de tratamento profilático anti-viral utilizado (universal e preemptiva). Foram excluídos, em ambos os grupos, os pacientes nos quais não tivesse sido registrada a antigenemia no primeiro mês após o transplante, e os que foram a óbito dentro dos primeiros trinta dias após a cirurgia. **Resultados:** De 224 pacientes transplantados no período referido, 66 (29,5%) foram excluídos por óbito precoce. Os 158 pacientes que entraram no estudo tinham idade de 51 ± 15 anos, e 61,0% eram do sexo masculino; 150 (95,0%) receberam o órgão de doador cadavérico, e 134 (85,0%) foram submetidos a transplante unilateral. A profilaxia universal para citomegalovirus (CMV) foi realizada em 70 pacientes (44,0%) e a terapia preemptiva em 88 (56,0%). O grupo que recebeu profilaxia universal levou maior tempo para positivar o exame ($p < 0.001$) comparado com o grupo que não recebeu de profilaxia. Houve associação significativa entre profilaxia e antigenemia positiva no primeiro ano após o transplante ($p = 0.024$). A mortalidade geral de ambos grupos no primeiro e no quinto ano foi de 20,0% e 50,0% respectivamente. A mediana de sobrevida na amostra geral foi de 3,9 anos (IC95% de 3,6 a 4,7 anos). Ao comparar-se

a mortalidade entre o grupo de indivíduos que recebeu profilaxia com Ganciclovir e o grupo que não a recebeu, verificou-se que o grupo da profilaxia apresentou uma mediana de 3,8 (IC95% de 2,5 a 5,0) anos de sobrevida e o sem profilaxia de 4,3 anos (IC95% de 2,5 a 6,0), diferença esta não significativa (*Log Rank test*; $\chi^2 = 6,78$ e $p < 0,789$). **Conclusão:** Pelos dados apresentados no presente trabalho, tanto a profilaxia universal com ganciclovir como a terapia preemptiva mostraram resultados semelhantes

no enfrentamento da infecção pelo citomegalovirus em pacientes transplantados de pulmão. Outros estudos deverão ser efetuados no sentido de avaliar qual o melhor esquema a ser adotado.

Palavras-chave: Citomegalovirus; Ganciclovir; Transplante pulmonar; Profilaxia

ABSTRACT

Objective: To compare the universal prophylaxis and preemptive therapy for the treatment of cytomegalovirus in lung transplant patients in a retrospective cohort.

Method: Performed at the Lung Transplant service in Santa Casa de Porto Alegre during the period from March 1999 to December 2009, upon reviewing the records and results of cytomegalovirus detection. Were excluded in both groups the patients who were not registered antigenemia in the first month after lung transplantation, due to death during this period. **Results:** 224 patients transplanted during the study period, 66 patients were excluded due to death within 30 days after transplantation. Mean age of patients was 51 ± 15 years old, 61.0% were men, 95.0% received organ of cadaveric donors, 85.0% were submitted to unilateral transplant. The universal prophylaxis was performed in 44.0% of patients and preemptive therapy in 56.0%. The group receiving prophylaxis universal took longer to make positive antigenemia ($p < 0.001$) when compared with the group not receiving prophylaxis. It was observed significant association between positive antigenemia and prophylaxis in the first year after transplantation ($p = 0.024$). The general mortality in the first and fifth year was 20.0% and 50.0% respectively. Survival of patients with prophylaxis presented a median of 3.8 (95% CI 2.5 to 5.0) year, the group that received no prophylaxis had a survival of 4.3 years (95% CI 2.5 to 6.0), and the 3.9 years for the whole group. **Conclusion:** Based on the data obtained in this study universal prophylaxis and preemptive therapy demonstrated to be safe and effective, however the findings of this research did not prove conclusive to determine the best treatment.

Keywords: Cytomegalovirus; Ganciclovir; Lung Transplantation; Prophylaxis.

INTRODUÇÃO

O transplante pulmonar constitui uma opção de tratamento válida para um grupo seleto de pacientes com doença pulmonar em estágio terminal. Embora o transplante possa melhorar significativamente a qualidade de vida e sobrevida desses pacientes, receptores do órgão, uma variedade de complicações podem resultar em morbidade e limitação na sobrevida a longo prazo (1), dentre as quais, as de natureza infecciosa permanecem entre as mais freqüentes (2).

A infecção viral mais importante em pacientes transplantados de pulmão, imunodeprimidos, não apenas pela freqüência, mas também pela gravidade que representa, é a provocada pelo citomegalovírus (CMV) (3). A incidência de infecção ou doença por CMV é maior nos receptores de transplante pulmonar, quando comparado com outros transplantes de órgãos sólidos (4) (5).

Como a infecção por CMV aumenta a morbi-mortalidade do transplante, sendo identificada com um fator de risco para a rejeição (6), existe um interesse crescente pela profilaxia, para a qual duas estratégias tem sido preconizadas: (1) Profilaxia Universal (PU) de todos os receptores em risco (com exceção do receptor negativo que recebeu órgão de um doador negativo), e (2) Terapia Preemptiva (TP) dos receptores que apresentam indícios de infecção, no sentido de impedir que evoluam para a doença. A PU pode incluir vacinação e o uso de globulina hiperimune, na chamada imunoprofilaxia passiva (7).

Atualmente, a profilaxia mais utilizada é a antiviral com ganciclovir, e aparentemente o tempo de uso da droga no pós-operatório é um fator importante na eficácia da prevenção (8, 9)

O grupo de Saint Louis (USA) (10) usa ganciclovir profilático na população de mais alto risco (doador positivo-receptor negativo) na dose de 5 mg/Kg duas vezes ao dia por 6 semanas, seguido de 5 mg/Kg/dia por 4 semanas e, então, 5 mg/Kg 3 vezes por semana durante 4 semanas. Nas outras categorias de risco, a sorologia para CMV é monitorada semanalmente durante os primeiros 3 meses. Havendo evidências de viremia, inicia-se o tratamento com ganciclovir (5 mg/Kg, duas vezes a dia, por 2-3 semanas) (10).

Nos últimos anos, alguns centros optaram pela TP baseados na identificação através da antigenemia por citomegalovirus, ou ADNemia em amostras rotineiras de sangue. As vantagens desta estratégia é que exclusivamente pacientes de alto risco

ficam expostos à terapia com ganciclovir, o que implicaria nas diminuições da toxicidade do tratamento e de custos e (11, 12).

Está claro que a profilaxia universal é válida no pacientes de alto risco sorológico D+/R-, porém ainda permanece a dúvida se os receptores R+ também constituem um grupo de alto risco e se deveriam receber TU ou TP (13).

Diante deste contexto, o objetivo do presente estudo foi de comparar a PU e TP para o tratamento de citomegalovirus em pacientes transplantados de pulmão.

MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectiva, realizado no Serviço de Transplante Pulmonar do Hospital Dom Vicente Scherer, pertencente ao Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre - Estado do Rio Grande do Sul, Brasil.

Foram incluídos os prontuários dos pacientes transplantados de pulmão no período de março de 1999 a dezembro de 2009, de acordo com as indicações para o transplante formuladas pela *American Thoracic Society* (14). Todos os pacientes receberam esquema tríplice de imunossupressão: ciclosporina, azatioprina e prednisona.

De março de 1999 a fevereiro de 2004, 52 pacientes receberam Profilaxia Universal (PU) com ganciclovir endovenoso, na dose de 10 mg/Kg/dia por 3 semanas, seguido-se a administração de 5 mg/Kg/dia por 3 a 12 semanas, independentemente da sorologia prévia do receptor para o CMV. Neste grupo, a infecção por CMV foi definida como a detecção de CMV pp65 em granulócitos pelo método de anticorpos monoclonais (*Clonab-Biotest, Germany*), e os resultados de antigenemia positivos eram reportados como o número de células positivas por 10^5 granulócitos circulantes no soro nas primeiras 3 a 12 semanas após o transplante pulmonar (período de risco aumentado para infecção por CMV) e, posteriormente, a cada 15 dias, durante 12 meses. Testes adicionais foram realizados baseados em suspeita clínica de infecção.

De março de 2004 a dezembro de 2009, receberam Terapia Preemptiva (TP) com ganciclovir endovenoso (15), na dose de 10 mg/Kg/dia por 3 semanas, somente quando positivavam o CMV, conforme o teste por kit CMV Brite Turbo – antigenemia, (imunofluorescência) para antígeno pp65. Nesse grupo, a antigenemia para CMV foi testada na terceira semana após o transplante e repetida a cada 15 dias durante os primeiros três meses, e após, mensalmente até completar um ano.

Foram excluídos em ambos os grupos os pacientes que não tiveram registrada a antigenemia no primeiro mês após transplante pulmonar, e os que foram a óbito durante este período.

A análise dos dados foi efetuada no Programa *Predictive Analytics Software (PASW)*, versão 18.0. A análise descritiva foi realizada por meio de frequências, médias e desvios-padrão. Foram utilizados os testes de *Shapiro-Wilk* e de *Levene* para verificar o cumprimento dos pressupostos de normalidade dos dados e da homogeneidade das variâncias entre grupos, respectivamente. Para comparar as variáveis numéricas entre os grupos foram utilizados os testes *t de Student* para os dados normais, e de *Mann-Whitney* para os dados não normalmente distribuídos. Para testar a associação entre variáveis categóricas, utilizou-se o teste do *Qui-quadrado de Pearson*. A análise de sobrevida foi feita aplicando-se o *Método de Kaplan-Meier*, comparando-se as curvas de sobrevida entre os grupos foram usando-se o *Log Rank Test*. O nível de significância adotado foi de 5,0% ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Durante o período 1999-2004, de 224 pacientes que submetidos a transplante de pulmão, 66 foram excluídos por óbito até 30 dias após o transplante. As características demográficas dos 158 pacientes que acabaram sendo incluídos no estudo estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos 158 pacientes submetidos ao Transplante Pulmonar no período 1999–2009. Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (RS), Brasil.

Características			
Idade	Anos	Média ± dp	51 ± 15
Sexo	Masculino	n (%)	97 (61)
	Feminino	n (%)	61 (39)
Tipo de doador	Vivo	n (%)	8(5)
	Cadáverico	n (%)	150(95)
Tipo de Transplante	Unilateral	n (%)	134(85)
	Bilateral	n (%)	24(15)
Profilaxia Universal	Sim	n (%)	69(44)
	Não	n (%)	89(56)

dp: desvio- padrão

O grupo que recebeu profilaxia universal levou um tempo significativamente maior ($p < 0.001$) para positivar o exame (antigenemia), quando comparado com o grupo que não recebeu profilaxia (Tabela 2).

Tabela 2 – Tempo para positivar a antigenemia entre o grupo que recebeu profilaxia universal e o grupo com terapia preemptiva

Variável	<i>Profilaxia</i>	<i>Terapia</i>	P
	<i>Universal* (52)</i>	<i>Preemptiva (82)</i>	
Tempo para positivar (dias)	146.1 ± 141.5	59.2 ± 70.4	< 0.001

Resultados expressos por médias ± desvio-padrão. *Ganciclovir

Teste de Mann-Whitney

$p < 0.05$

Houve associação significativa entre profilaxia e antigenemia positiva no primeiro ano após o transplante ($p = 0.024$). A proporção de indivíduos que receberam a profilaxia universal foi igual entre os indivíduos que positivaram no primeiro ano (50.9%) e os que não positivaram (49,1%) neste período. Contudo, proporção de indivíduos que não receberam a profilaxia universal foi diferente, ou seja, a maior parte não positivou no primeiro ano (70.8%) Tabela 3.

Tabela 3 – Associação entre profilaxia e antigenemia positiva no primeiro ano após o transplante pulmonar

	Profilaxia				Valor p
	Nenhuma (TP)		Universal*		
Antigenemia + após um ano	N	%	N	%	
<i>Não</i>	34	70.8	28	49.1	0.024
<i>Sim</i>	14	29.2	29	50.9	

Resultados por proporções. *Ganciclovir

Teste do Chi-quadrado.

p<0.005

A mortalidade geral de ambos grupos no primeiro e no quinto ano foi de 20,0% e 50,0%, respectivamente. A mediana de sobrevida na amostra geral foi de 3.9 anos (IC95% de 3.6 a 4.7 anos). Ao se comparar a mortalidade entre o grupo de indivíduos que recebeu a profilaxia com Ganciclovir e o grupo de que não a recebeu, pode-se observar que o grupo da profilaxia com Ganciclovir apresentou uma mediana de 3,8 (IC95% de 2.5 a 5.0) anos de sobrevida e o sem profilaxia, teve uma sobrevida de 4,3 anos (IC95% de 2.5 a 6.0), diferença esta não significativa (*Log Rank test*; $\chi^2 = 6.78$ e $p=0.789$). (*Figuras 1,2,3*).

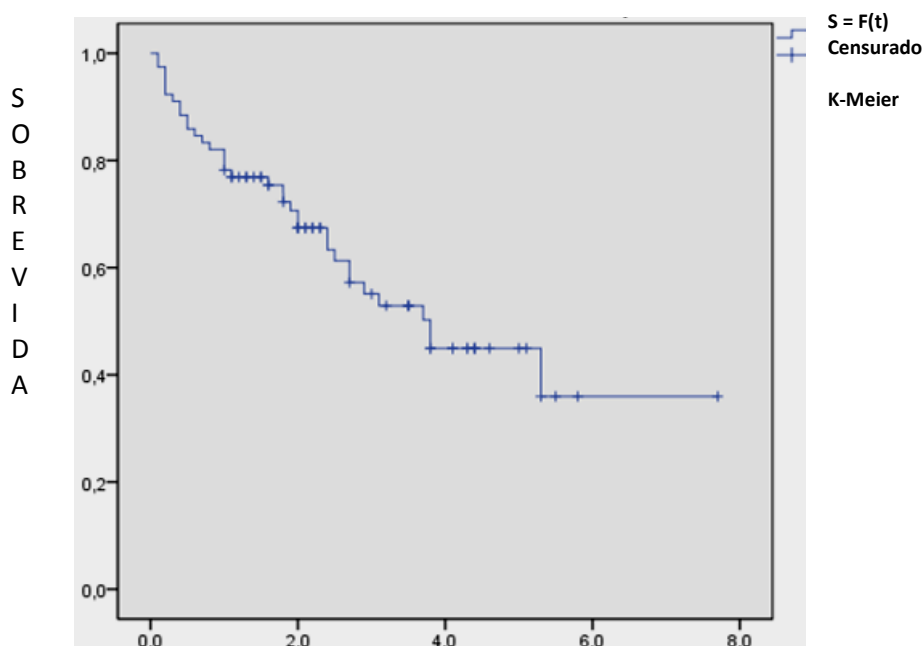


Figura 1 – Sobrevida dos pacientes que receberam Profilaxia Universal

Com Ganciclovir (N=52). Mediana: 3,8 anos.

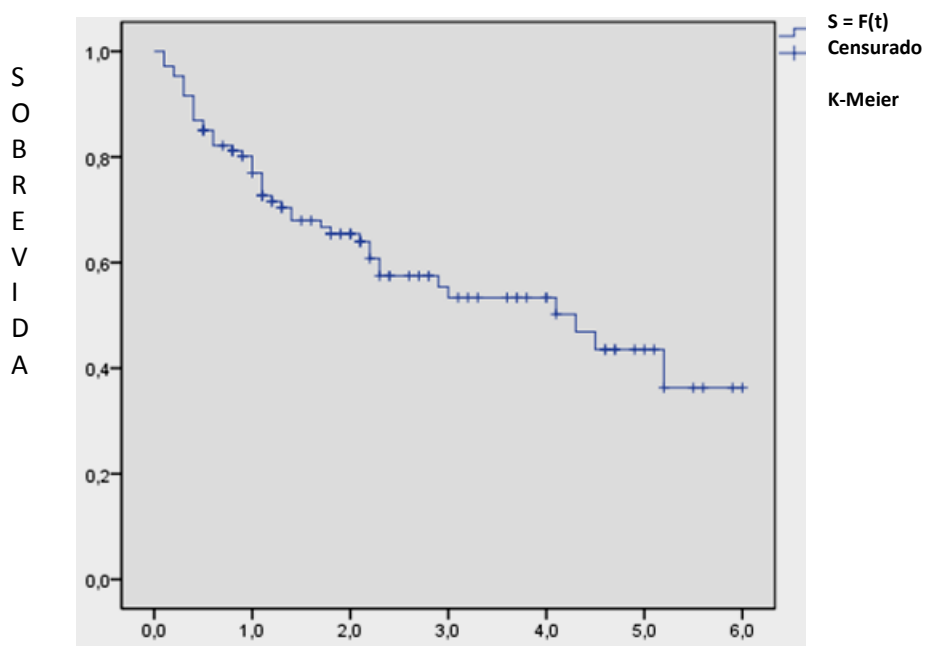


Figura 2 – Sobrevida dos pacientes que receberam Terapia Preemptiva (N=82)
Mediana: 4,3 anos.

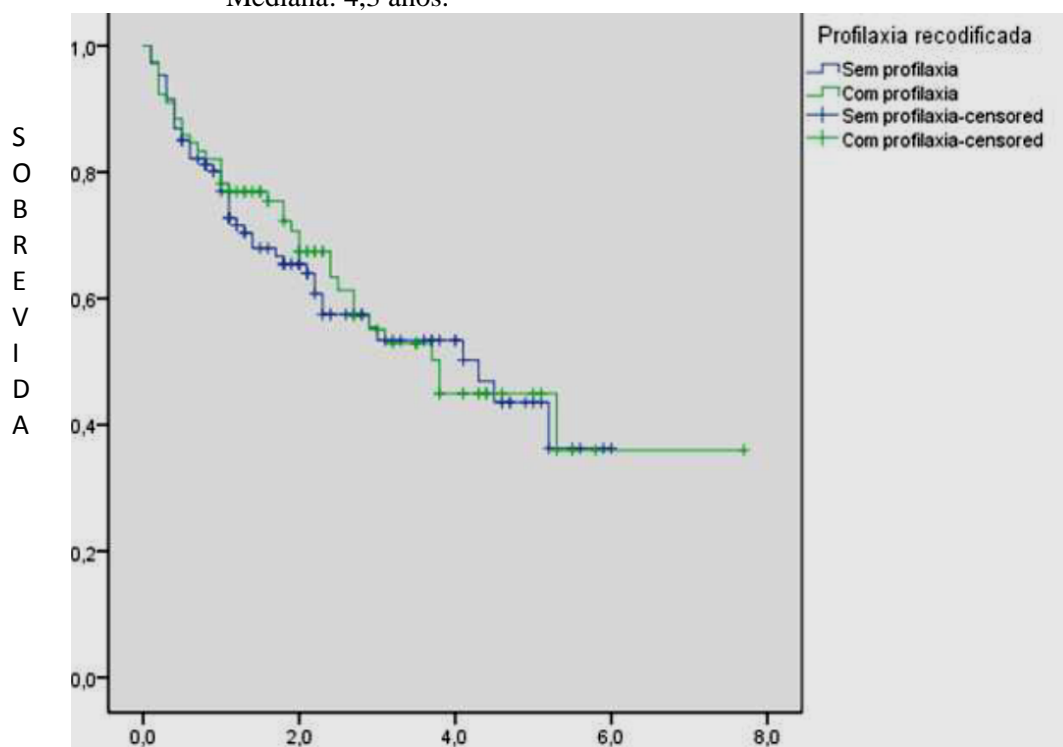


Figura 3 – Superposição das curvas sobrevida (K-Meier) de ambos os grupos, com e sem profilaxia universal (Ganciclovir). (*Log Rank test*; $\chi^2 = 6.78$; $p=0.789$).

7.DISCUSSÃO

Está demonstrado que a profilaxia universal é válida nos pacientes de alto risco sorológico D+/R-. Porém ainda permanece a dúvida se a combinação de R+/D+ também constitui um grupo de alto risco, e se tais pacientes deveriam receber profilaxia universal ou terapia preemptiva.(6,8,10), devendo ser lembrado que a incidência de infecção pelo CMV é maior nos receptores de transplante pulmonar quando comparado com outros transplantes de órgãos sólidos. (10)

Na presente análise, verificou-se que entre os indivíduos que receberam a profilaxia universal foi igual o número dos que positivaram a antigenemia no primeiro ano (50.9%) e os que não positivaram (49.1%). Contudo, entre os que realizaram terapia preemptiva, a maioria não a positivou após o primeiro ano (70.8), o que talvez possa ser explicado por uma menor resistência ao uso de ganciclovir endovenoso nos pacientes que receberam tratamento unicamente quanto positivaram o teste.

Da mesma forma, o grupo que recebeu profilaxia universal levou um tempo significativamente maior para positivar o exame, quando comparado com o grupo que realizou terapia preemptiva, o que se explicaria pelo uso do tratamento antiviral após o transplante pulmonar.

Vários estudos fundamentam que a terapia preemptiva esta associada com um menor índice de resistência, desta forma a terapia antiviral seria administrada para aqueles pacientes considerados de alto risco .(11,12)

As vantagens desta estratégia e que exclusivamente estes pacientes estariam expostos a terapia com ganciclovir , o que implicaria na diminuição dos custos e da toxicidade do tratamento. (11,12,13)

Egan et al mostraram que a terapia preemptiva na infecção de CMV determinada por antigenemia previne a progressão para doença por CMV em pacientes submetidos a transplante pulmonar e cardíaco. (11). Kelly et al também referiram que a terapia preemptiva da infecção por CMV estabelecida por testes de antigenemia foi tão efetiva quanto profilaxia universal durante seis semanas com ganciclovir endovenoso e concluiu que também era menos custo efetivo. (12)

Porém existem algumas desvantagens da terapia preemptiva: (1) a dificuldade de obter amostras de antigenemia para CMV de forma rotineira em grandes populações de pacientes transplantados, (2) os custos da vigilância periódica, (3) a perda de pacientes na detecção de CMV e a presença de infecção severa pelo mesmo. Este

ultimo foi o problema no relato de (1-2) Kelly et al, ONDE 5/19 pacientes se apresentaram com pneumonite por CMV e a detecção de antigenemia por CMV revelou zero células positivas.

A mediana de sobrevida na amostra geral foi de 04 anos (IC95% de 3.1 a 4.9 anos). Ao compararmos a mortalidade entre o grupo de indivíduos que recebeu a profilaxia com Ganciclovir e o grupo de indivíduos que não recebeu profilaxia, podemos observar que o grupo que recebeu a profilaxia com Ganciclovir apresentou uma sobrevida maior quando comparado ao grupo que não recebeu profilaxia . a pesar de deste resultado for estatisticamente significativo não e possível afirmar que esta resultado seja em decorrência de ausência do profilaxia, já que tratando-se uma uni variável analisada, outros fatores implicados podem estar confundindo a análise.

Outra importante constatação foi a da limitação de outras formas de profilaxias que também implicam em altos custos porem de administração oral ou com menos efeitos colaterais como uso de valganciclovir e o uso de globulina hiperimune.

O presente estudo destacou alguns fatores já descritos na literatura, como a alta incidência de infecção pelo CMV nos pacientes transplantados pulmonares independente do tipo de terapêutica utilizada. Por se tratar de uma terapêutica de elevada complexidade, destinada a pacientes graves exige uma busca constante por melhores resultados.

Com base nos dados obtidos neste estudo a profilaxia universal e a terapia preemptiva demonstraram-se seguras e efetivas. Entretanto os achados desta pesquisa não se demonstraram conclusivos para definir a melhor opção terapêutica existindo a necessidade de obter mais variáveis que possibilitem a escolha do tratamento mais adequado.

REFERÊNCIAS

1. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010; 29(10):1104-18.
2. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007; 357(25):2601-14.
3. Razonable RR. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62(8 Suppl 1):S7-13.
4. Joseph SA, Beliveau C, Muecke CJ, Rahme E, Soto JC, Flowerdew G, et al. Risk factors for cytomegalovirus seropositivity in a population of day care educators in Montreal, Canada. *Occup Med (Lond)*. 2005; 55(7):564-7.
5. Chaparro C, Kesten S. Infections in lung transplant recipients. *Clinics in chest medicine*. 1997; 18(2):339-51.
6. Keenan RJ, Lega ME, Dummer JS, Paradis IL, Dauber JH, Rabinowich H, et al. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation*. 1991; 51(2):433-8.
7. Aguado JM, Gomez-Sanchez MA, Lumbreras C, Delgado J, Lizasoain M, Otero JR, et al. Prospective randomized trial of efficacy of ganciclovir versus that of anti-cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin to prevent CMV disease in CMV-seropositive heart transplant recipients treated with OKT3. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39(7):1643-5.
8. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med*. 2005; 143(12):870-80.
9. Perreas KG, McNeil K, Charman S, Sharples LD, Wreghitt T, Wallwork J. Extended ganciclovir prophylaxis in lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2005; 24(5):583-7.
10. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155(3):789-818.

11. Egan JJ, Barber L, Lomax J, Fox A, Yonan N, Rahman AN, et al. Detection of human cytomegalovirus antigenaemia: a rapid diagnostic technique for predicting cytomegalovirus infection/pneumonitis in lung and heart transplant recipients. *Thorax*. 1995; 50(1):9-13.
12. Kelly J, Hurley D, Raghu G. Comparison of the efficacy and cost effectiveness of pre-emptive therapy as directed by CMV antigenemia and prophylaxis with ganciclovir in lung transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2000; 19(4):355-9.
13. Patel N, Snyder LD, Finlen Copeland CA, Palmer SM. Is Prevention the Best Treatment for CMV After Lung Transplantation? *American Journal of Transplantation*. 2012; 12(3):539-44.
14. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006; 25(7):745-55.
15. Schröder R, Michelon T, Wurdig J, Fagundes I, Schio S, Sanchez L, et al. The incidence of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients under universal prophylaxis with intravenous ganciclovir. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2007; 11:212-4.

8. CONCLUSÕES

- A Profilaxia Universal (PU) e a Terapia Preemptiva demonstraram-se seguras e efetivas; entretanto os resultados encontrados no presente trabalho se mostraram conclusivos para definir qual a melhor opção terapêutica;
- A prevalência do CMV em pacientes receptores de transplante pulmonar (Receptores +) foi da ordem de 70,0%;
- A mediana da sobrevida dos pacientes transplantados de pulmão que receberam Profilaxia Universal ou Terapia Preemptiva não se mostrou significativamente diferente, (3,8 anos e 4,3 anos, respectivamente).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.

O fato de não haver sido definida qual a melhor estratégia para o enfrentamento das complicações pós-transplante pulmonar pelo CMV, e de haver uma pequena melhor tendência (não significativa) para a terapia preemptiva, pode estar relacionado com a elevada proporção pré-operatória (70,0%) dos receptores já com positividade para o vírus. Estudos posteriores poderão esclarecer esse ponto.

ANEXO I – ARTIGOS PUBLICADOS NO PERÍODO DA PÓS-GRADUAÇÃO

1. Neumann J, Tarrasconi H, Bortolotto A, Machuca T, Canabarro R, Sporleder H, et al. Acute humoral rejection in a lung recipient: reversion with bortezomib. *Transplantation*. 2010;89(1):125-6. Epub 2010/01/12.
2. Pasqualotto AC, Xavier MO, Sanchez LB, de Oliveira Costa CD, Schio SM, Camargo SM, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients by detection of galactomannan in the bronchoalveolar lavage fluid. *Transplantation*. 2010;90(3):306-11. Epub 2010/06/16.
3. Neumann J, Schio S, Tarrasconi H, Bortolotto A, Costa C, Machuca T, et al. Bortezomib in lung transplantation: a promising start. *Clinical transplants*. 2009:421-4. Epub 2009/01/01.
4. Camargo SM, Camargo Jde J, Schio SM, Sanchez LB, Felicetti JC, Moreira Jda S, et al. Complications related to lobectomy in living lobar lung transplant donors. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2008;34(5):256-63. Epub 2008/06/12.
5. Schroeder R, Michelon T, Wurdig J, Fagundes I, Schio S, Sanchez L, et al. The incidence of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients under universal prophylaxis with intravenous ganciclovir. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2007;11(2):212-4. Epub 2007/07/13.