



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

LUIZ OTÁVIO DE ANDRADE DAMÁZIO

**PADRÕES TOMOGRÁFICOS DOS AGENTES ETIOLÓGICOS DA PNEUMONIA
DURANTE O PRIMEIRO ANO APÓS O TRANSPLANTE RENAL EM ADULTOS**

RECIFE

2020

LUIZ OTÁVIO DE ANDRADE DAMÁZIO

**PADRÕES TOMOGRÁFICOS DOS AGENTES ETIOLÓGICOS DA PNEUMONIA
DURANTE O PRIMEIRO ANO APÓS O TRANSPLANTE RENAL EM ADULTOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco como parte requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia

Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental

Orientador: Prof. Dr. Esdras Marques Lins

Co-orientador: Prof. Dr. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Recife

2020

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

D155p Damázio, Luiz Otávio de Andrade.

Padrões tomográficos dos agentes etiológicos da pneumonia durante o primeiro ano após o transplante renal em adultos / Luiz Otávio de Andrade Damázio. – 2020.

69 f.: il.; tab.; gráf., 30 cm.

Orientador: Esdras Marques Lins.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2020.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Transplante de rim. 2. Pneumonia. 3. Tomografia computadorizada por raios X. I. Lins, Esdras Marques (Orientador). II. Título.

617.91

CDD (20.ed.)

UFPE (CCS 2020-221)

LUIZ OTÁVIO DE ANDRADE DAMÁZIO

**PADRÕES TOMOGRÁFICOS DOS AGENTES ETIOLÓGICOS DA PNEUMONIA
DURANTE O PRIMEIRO ANO APÓS O TRANSPLANTE RENAL EM ADULTOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco como parte requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Aprovada em: 18/11/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr, Esdras Marques Lins (Presidente)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. José Luiz de Figueiredo (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Patrícia Gomes de Matos Bezerra (Examinadora Externa)

Faculdade pernambucana de Saúde

Dedico este trabalho ao meu amor, **Paula**, que sempre incentivou e apoiou este projeto, aos meus filhos, **Lucas e Artur**, luzes da minha vida e aos meus pais, **Otávio Damázio Filho e Maria Isabel de Andrade Damázio** (*in memoriam*), que me ensinaram desde cedo o valor da educação.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Esdras Marques Lins**, que acreditou nesse projeto desde o início e sempre esteve disponível doando seu tempo e conhecimento, sendo um guia fundamental dos meus passos.

Aos profissionais da Unidade de Transplantes do IMIP, em especial **Dr. João Marcelo Medeiros de Andrade**, que deram o apoio necessário à realização desse trabalho.

Aos estudantes de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde **Fernando Antônio Carneiro Borba Carvalho Neto, Lívia Lócio Rosado de Oliveira, Paula Marina Carneiro Santos, Camila de Moraes Bezerra e Miguel Calado Soares da Costa**, que ajudaram na coleta de dados.

A todos os **pacientes** que tornaram tudo isto possível.

RESUMO

A pneumonia é importante causa de morbimortalidade nos pacientes submetidos ao TR e apresenta maior incidência e severidade durante o primeiro ano após a cirurgia, quando a imunossupressão é mais acentuada. A tomografia computadorizada (TC) identifica precocemente alterações decorrentes da pneumonia em pacientes imunossuprimidos, bem como é útil na capacidade de fazer relação entre os agentes causais e padrões tomográficos específicos. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre os achados tomográficos e os agentes causais da pneumonia após o TR. Para isso, foram analisados dados secundários dos prontuários de 956 pacientes durante o primeiro ano após transplante de rim no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira entre janeiro de 2013 e junho de 2018. Os agentes etiológicos dos pacientes diagnosticados com pneumonia foram categorizados em bactérias piogênicas, micobactérias, fungos, vírus e pneumonia polimicrobiana, enquanto os padrões tomográficos em consolidações, broncopneumonia, intersticial e nódulos e massas. Foram encontrados 101 casos de pneumonia, sendo 60 (59,4%) com agente etiológico confirmado. As bactérias piogênicas foram responsáveis por 36,7% dos casos com agente etiológico determinado, as micobactérias 21,6%, pneumonia polimicrobiana 16,7%, fungos 13,3% e agentes virais 11,7%. O padrão tomográfico de nódulos e massas como padrão único ou predominante foi responsável por 41,7% do total de casos com microorganismo diagnosticado, broncopneumonia 26,7%, consolidação 21,6% e intersticial com 10,0%. Houve associação entre pneumonia por bactérias piogênicas com o padrão de consolidação, da pneumonia por fungos com o padrão de nódulos e massas e da pneumonia viral com o padrão intersticial, bem como ocorrência menor que a esperada dos vírus como o padrão de nódulos e massas. Assim, as bactérias piogênicas foram os microorganismos mais diagnosticados e o padrão tomográfico mais prevalente foi nódulos e massas, sendo encontradas associações entre o padrão de consolidação e bactérias piogênicas, padrão de nódulos e massas e fungos, padrão intersticial com agentes virais, além de ocorrência menor que a esperada dos vírus com o padrão de nódulos e massas.

Palavras-chave: Transplante de rim. Pneumonia. Tomografia computadorizada por raios X.

ABSTRACT

Pneumonia remains an important cause of morbidity and mortality after kidney transplant and has a higher incidence and severity during the first year following transplantation, maximum period of immunosuppression state. Computed tomography early identifies changes resulting from pneumonia, as well as being useful in the ability to relate causative agents to specific tomographic patterns. The aim of this study was to evaluate the association between tomographic findings and the causative agents of pneumonia during the first year after kidney transplant. Data based on secondary medical records from 956 patients during the first year post-transplant at Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira between January 2013 and June 2018 were analysed. The etiologic agents of patients diagnosed with pneumonia were categorized into pyogenic bacteria, mycobacteria, fungi, virusis and polymicrobial pneumonia, while tomographic patterns in consolidation, bronchopneumonia, interstitial and nodules and masses. 101 cases of pneumonia were found, 60 (59,4%) with confirmed microorganism. The pyogenic bacteria concentrated 36,7% of the cases with a determined agent, the mycobacteria 21,6%, polymicrobial pneumonia 16,7%, fungi 13,3% and viral agents 11,7%. The tomographic pattern of nodules and masses as a single or predominant pattern was responsible for 41,7% of the total cases with diagnosed microorganism, bronchopneumonia 26,7%, consolidation 21,6% and interstitial 10%. There was an association between pyogenic bacteria and the consolidation pattern, fungi with nodules and masses pattern, in addition to viruses with interstitial pattern, as well to less than expected occurrence of viruses with the pattern of nodules and masses. Thus, pyogenic bacteria were the most diagnosed microorganisms and the most prevalent tomographic pattern was nodules and masses, with statistically significant associations between the tomographic pattern of consolidation and pyogenic bacteria, nodules and masses tomographic pattern and fungi, interstitial tomographic pattern and viruses, as well to less than expected occurrence of viruses with the pattern of nodules and masses.

Keywords: Kidney transplant. Pneumonia. Computed tomography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Padrão tomográfico de consolidação	30
Figura 2 -	Padrão tomográfico de broncopneumonia	31
Figura 3 -	Padrão tomográfico intersticial	32
Figura 4 -	Padrão tomográfico de nódulos ou massas	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição de casos de pneumonia e óbitos associados à mesma durante o 1º ano de transplante renal no IMIP-PE no período de 01/01/2013 a 30/06/2018	23
Gráfico 2 -	Distribuição das pneumonias de acordo com o período pós-transplante	24
Gráfico 3 -	Meios utilizados para o diagnóstico do agente causal da pneumonia dos 60 pacientes com microorganismo determinado	25
Gráfico 4 -	Percentual dos agentes etiológicos encontrados no estudo	25
Gráfico 5 -	Percentual dos padrões tomográficos predominantes durante o 1º após o transplante renal	27
Gráfico 6 -	Padrões tomográficos predominantes nos pacientes com agente etiológico de pneumonia estabelecido	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Número absoluto de casos de pneumonia de acordo com espécies de agentes causais	26
Tabela 2 -	Distribuição de casos do padrão de nódulos e massas	28
Tabela 3 -	Teste de Fisher	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CMV	Citomegalovírus
CT-PE	Central de Transplantes de Pernambuco
IMIP	Instituto de Medicina Integral Professor Frenando Figueira
LBA	Lavado broncoalveolar
PACS	Picture Archiving and Communication System
PCR	Reação em cadeia de polimerase
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
TC	Tomografia computadorizada
TR	Transplante de rim
UGT	Unidade Geral de transplantes

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	14
1.2	OBJETIVOS	15
1.2.1	Objetivo geral	15
1.2.2	Objetivos específicos	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	TRANSPLANTE RENAL E INFECÇÃO	16
2.2	PNEUMONIA NO TRANSPLANTE RENAL	17
2.3	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA NO DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DA PNEUMONIA	18
3	MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1	LOCAL DO ESTUDO	20
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	20
3.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	20
3.4	PERÍODO DO ESTUDO	20
3.5	DESENHO DO ESTUDO	20
3.6	COLETA DE DADOS	20
3.7	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA	20
3.8	IDENTIFICAÇÃO MICROBIOLÓGICA	22
3.9	METODOLOGIA ESTATÍSTICA	22
3.10	APROVAÇÃO DO CEP	22
4	RESULTADOS	23

5	DISCUSSÃO	34
6	CONCLUSÃO	41
7	REFERÊNCIAS	42
	APÊNDICE A – LISTA DE CASOS	49
	APÊNDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS	62
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	63
	ANEXO B – CONCEITOS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE PNEUMONIA EM IMUNOSSUPRIMIDOS	66
	ANEXO C – DEFINIÇÃO DOS PRINCIPAIS DESCRITORES DA TC DE TÓRAX RELACIONADOS À PNEUMONIA	68

1 INTRODUÇÃO

1.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O transplante de rim (TR) é o procedimento terapêutico de escolha para a insuficiência renal crônica, pois não apenas melhora a qualidade de vida do doente, quando comparado aos programas de diálise, como aumenta sua sobrevivência¹⁻³.

Desde o início da era dos transplantes no século passado, as complicações infecciosas sempre foram uma preocupação constante desses procedimentos, sendo importante causa de morbidade e mortalidade dos pacientes transplantados⁴.

A pneumonia, especialmente durante o primeiro ano após o transplante renal, quando a imunossupressão é mais acentuada a fim de se evitar a rejeição, destaca-se como uma das mais comuns e sérias infecções nesta população⁵⁻⁷.

Diferentes agentes etiológicos biológicos podem causar pneumonia em pacientes transplantados renais, os quais podem variar, dependendo de vários fatores, como a imunossupressão, a condição socioeconômica e a distribuição geográfica dos pacientes, sendo que o diagnóstico precoce e a instituição do tratamento apropriado são fundamentais para o êxito terapêutico^{6,8}.

Classicamente, no primeiro mês pós-transplante predominam os agentes causais relacionados aos cuidados hospitalares, sendo mais comuns as bactérias gram-negativas. Os agentes tipicamente oportunistas, como os fungos e o citomegalovírus (CMV), tendem a aparecer entre o segundo e o sexto mês pós-cirúrgico, período máximo de imunossupressão. A partir do sexto mês, são mais prevalentes os agentes adquiridos na comunidade, destacando-se as bactérias gram-positivas⁹.

A tomografia computadorizada (TC) é o exame radiológico mais sensível no estudo da pneumonia em pacientes imunossuprimidos, podendo detectar alterações iniciais antes da radiografia¹⁰. Também pode estreitar a lista de potenciais agentes causais ao fazer relação entre estes e padrões tomográficos específicos, conseqüentemente mudando o resultado do paciente com o início do tratamento adequado mais precocemente, além de ser não invasivo^{11,12}. Dessa forma, identificar o perfil microbiológico dos agentes etiológicos da pneumonia e suas apresentações tomográficas em pacientes transplantados renais no Instituto de Medicina

Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), maior centro de TR do nordeste do Brasil, ajudará a aperfeiçoar o sucesso terapêutico do serviço, e assim, melhorar a qualidade de vida do doente.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre os achados tomográficos e os agentes causais da pneumonia durante o primeiro ano após o TR no IMIP.

1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a incidência de pneumonia nos pacientes transplantados renais durante o primeiro ano após o TR.
- Avaliar a mortalidade da pneumonia nos pacientes transplantados renais durante o primeiro ano após o TR.
- Avaliar a distribuição do número de casos de pneumonia de acordo com o período pós-transplante.
- Descrever o perfil microbiológico dos agentes encontrados.
- Descrever os padrões e sinais tomográficos encontrados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TRANSPLANTE RENAL E INFECÇÃO

Transplante é a transferência de células, tecidos ou órgãos vivos de um doador a um receptor com a intenção de manter a integridade funcional do material transplantado neste último¹³.

O Brasil tem o maior programa público de transplantes e uma das mais rigorosas legislações do mundo, tendo como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e a não maleficência em relação aos doadores vivos¹³.

O rim é o órgão sólido mais comumente transplantado, sendo que no estado de Pernambuco, este procedimento é gerenciado pela Central de Transplantes da Pernambuco (CT-PE), que regula a lista dos receptores de órgãos e tecidos na lista de transplantes, recebe notificações de potenciais doadores com morte encefálica e articula a logística de transplante possível. A cirurgia é realizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 3 serviços: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Real Hospital Português e o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. No ano de 2018, foram realizados 468 transplantes renais no estado, sendo que destes, 227 ocorreram no IMIP¹⁴.

Para o sucesso do TR e para a maior sobrevida do rim, é necessário bloquear a resposta inflamatória do receptor para o novo órgão. Neste sentido, a introdução das drogas imunossupressoras foi passo fundamental para o sucesso terapêutico. Com o surgimento da azatiopina no final da década de 50, o primeiro imunossupressor desenvolvido, iniciou-se a era dos transplantes na prática clínica¹⁵.

A partir de então, foram lançados diversos imunossupressores no mercado capazes de suprimir de forma eficiente a resposta imune, atuando em diferentes mecanismos celulares que culminam com a rejeição ao enxerto. A combinação eficiente dessas drogas é a base racional para os atuais protocolos de imunossupressão¹⁶⁻¹⁸. A maior sobrevida do rim, por outro lado, significa maior exposição do paciente aos efeitos indesejados dos imunossupressores, principalmente eventos infecciosos. Com efeito, estes episódios são mais frequentes durante o primeiro ano após o TR, quando a terapia imunossupressora é mais intensa¹⁸⁻²². Outras condições influenciam de maneira menos uniforme o risco para ocorrência de infecções após o

TR e são amplamente dependentes da condição socioeconômica e higiênico-sanitária da população estudada. Estudos populacionais indicam que a incidência, a morbidade, a mortalidade, o espectro, a distribuição cronológica e os fatores de risco para eventos infecciosos apresentam diferenças significativas entre diversas regiões geográficas mundiais e são modificadas ao longo dos anos^{23,24}.

Apesar da incidência de complicações infecciosas ter diminuído com introdução de estratégias profiláticas mais efetivas, bem como dos avanços da terapia imunossupressora e das técnicas cirúrgicas, a infecção continua ameaçando a sobrevivência destes pacientes^{16,25}.

A clássica sequência temporal de ocorrência de complicações infecciosas pós-transplante renal estabelece 3 momentos distintos de manifestações de doenças. No primeiro mês do procedimento cirúrgico predominam os patógenos comuns a população cirúrgica geral sem uso de imunossupressores. O segundo momento ocorre entre 2 e 6 meses, quando há o período de máxima imunossupressão e predominam os agentes etiológicos oportunistas, como o citomegalovírus (CMV) e os fungos. Após esse período, as infecções tornam-se menos frequentes e caracterizam-se pela exposição a agentes presentes na comunidade. Embora essa linha temporal seja útil para o início do raciocínio diagnóstico, esse padrão sofre influência de diversos fatores, tais como o grau de imunossupressão utilizado e o esquema terapêutico profilático^{9,24,26}.

2.2 PNEUMONIA NO TRANSPLANTE RENAL

Dentre as causas de infecção após o TR, a pneumonia é uma das principais. A incidência e a gravidade da infecção pulmonar são influenciadas por diversas razões, tanto em relação as defesas do hospedeiro como da virulência do agente causal²⁷. Inúmeros fatores de risco do hospedeiro são reconhecidamente associados à infecção pulmonar, tais como idade, presença de comorbidades e, especialmente, a necessidade permanente de imunossupressão, com consequente resposta imune celular deficitária^{28,29}.

As fontes de agentes infecciosos podem ser microorganismos endógenos do receptor, do enxerto ou do meio ambiente. As bactérias são mais prevalentes que os fungos e os agentes virais, mas a tuberculose deve sempre ser considerada devido a endemicidade no nosso meio³⁰.

A pneumonia bacteriana pode ser adquirida na comunidade ou no ambiente hospitalar, sendo os patógenos responsáveis e o curso clínico diferentes nestas duas formas de infecção. Bactérias gram-negativas predominam nesta última e estão mais relacionadas a complicações cirúrgicas no pós-operatório do transplante³⁰.

A reativação de uma infecção latente é o principal mecanismo de desenvolvimento de tuberculose após o transplante renal. Seu diagnóstico laboratorial é um desafio devido a pobreza bacilar desses pacientes, bem como o tratamento deve ser monitorado de perto porque a rifampicina associa-se a redução sérica de alguns imunossuppressores, favorecendo a rejeição do enxerto³¹⁻³⁴.

O citomegalovírus (CMV) é o principal agente viral envolvido na pneumonia em receptores de órgãos sólidos. A infecção ocorre mais frequentemente por reativação de infecção latente ou por transferência do vírus de um doador positivo para um receptor com sorologia negativa. O CMV é considerado um vírus imunomodulador, predispondo o paciente a outras infecções oportunistas³⁶⁻³⁹.

Os fungos são agentes potenciais de infecção respiratória em imunossuprimidos, sendo geralmente responsáveis por quadros clínicos graves. Os principais agentes são o *Aspergillus*, o *Histoplasma*, o *Cryptococcus* e a *Candida*. Esta última mais associada a infecções urinárias, sendo raro o envolvimento pulmonar⁴⁰⁻⁴³.

Devido ao tempo prolongado das culturas, a terapia empírica é a conduta inicial preconizada na pneumonia do paciente transplantado, devendo ser instituída enquanto uma avaliação está em progresso. Porém, não é isenta de riscos, como efeitos colaterais e resistência microbiana. A escolha da terapia empírica requer o conhecimento dos prováveis patógenos associados para que ocorra uma maior chance de sucesso terapêutico^{44,45}.

2.3 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA NO DIAGNÓSTICO DA PNEUMONIA

Os exames de diagnóstico por imagem têm papel crucial na detecção e tratamento da pneumonia. A radiografia de tórax usualmente é o exame inicialmente solicitado na avaliação do paciente com sintomas respiratórios, tendo como principais vantagens a disponibilidade, o custo, a portabilidade e a baixa dose de radiação ionizante^{11,12,46}, porém possui limitada sensibilidade e especificidade, especialmente em imunocomprometidos. Em pacientes com

neutropenia febril, por exemplo, a radiografia pode não apresentar alterações em até 72 horas do início do quadro infeccioso⁴⁷.

Em adição a inerente baixa sensibilidade da radiografia, a resposta inflamatória dos transplantados é menos exuberante devido a imunossupressão, dificultando a detecção das anormalidades pulmonares por este método⁴⁷.

A tomografia computadorizada, por outro lado, é mais sensível, sendo descrita sua utilidade em vários cenários no imunocomprometido. Devido a sua alta resolução espacial e temporal, bem como não apresentar sobreposição de estruturas anatômicas, tem alta acurácia para achados pulmonares patológicos, inclusive sutis⁴⁸⁻⁵⁵. Este aspecto fica ainda mais evidente com os aparelhos mais modernos, com múltiplas fileiras de detectores, que permitem exames bastante rápidos, diminuindo a possibilidade de artefatos de movimentação durante o procedimento⁵⁶. Para avaliação de alterações parenquimatosas, a TC sem administração de contraste é adequada, enquanto o exame com contraste endovenoso é mais apropriado na investigação de estruturas mediastinais, linfonodos e derrame pleural⁵⁰. Neste último caso, os cortes são obtidos na fase arterial do estudo, cerca de 30 a 40 segundos após a infusão pela bomba injetora.

Quando os achados são multifocais e exuberantes, a TC também apresenta vantagens em relação a radiografia, já que pode mostrar com detalhes a morfologia e a distribuição das anormalidades encontradas⁵⁷. Estas alterações, quando associadas ao cenário clínico, podem sugerir um agente etiológico em algumas situações, permitindo que se inicie a terapia empírica de forma mais efetiva enquanto aguardam-se os resultados dos exames microbiológicos⁵⁸⁻⁶¹.

São melhores caracterizados na tomografia os três padrões de apresentação clássicos de pneumonia: consolidação, broncopneumonia e pneumonia intersticial^{62,64}. Além destes, a infecção pulmonar também pode manifestar-se radiologicamente através do padrão de nódulos e massas⁶⁵⁻⁶⁷, igualmente mais bem avaliado pela TC.

Este exame é útil ainda para detecção de complicações ou evidência de infecção polimicrobiana em pacientes que não respondem adequadamente a terapia medicamentosa^{68,69}, bem como pode ser utilizado para indicar melhor via de abordagem para procedimentos intervencionistas⁷⁰.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram avaliados os pacientes que foram submetidos a transplante de rim no Instituto de Medicina Integral Professor Frenando Figueira (IMIP). A enfermaria da Unidade Geral de Transplantes (UGT) está localizada no 2º andar do Hospital Pedro II, que se encontra vinculado ao IMIP, e dispõe de 40 leitos, sendo serviço de referência no estado de Pernambuco.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo prontuários de pacientes com mais de 18 anos que foram submetidos a TR no IMIP no período da pesquisa, sendo separados para análise complementar aqueles em que foi diagnosticada pneumonia durante o 1º ano pós-cirúrgico. A definição de pneumonia em imunocomprometidos encontra-se detalhada no anexo B, enquanto a lista dos pacientes incluídos no estudo está detalhada no apêndice A.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo pacientes que realizaram transplante concomitante de mais de um órgão, aqueles que perderam seguimento ou que vieram a falecer de causa que não a pneumonia durante o 1º ano do transplante, com idade inferior a 18 anos, bem como pacientes com prontuários incompletos.

3.4 PERÍODO DO ESTUDO

Pacientes submetidos a TR no período de janeiro de 2013 a junho de 2018.

3.5 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo retrospectivo, transversal e descritivo, baseado na análise de dados secundários de prontuários de pacientes descritos no item 3.2.

3.6 COLETA DE DADOS

Foi criado um formulário específico para coleta de dados (apêndice B), onde foram registrados dados de identificação, sinais e sintomas clínicos, exames laboratoriais, exames de imagem, tratamento realizado e desfecho da infecção pulmonar.

3.7 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Os exames de tomografia foram realizados em dois aparelhos disponíveis no serviço. O primeiro é um Philips Brilliance com 64 canais de detectores (Philips Medical Systems, Haifa, Israel) e o segundo, um Siemens Somation com 6 canais de detectores (Siemens, Forchheim, Alemanha). Em ambos os tomógrafos foi utilizada a técnica de alta resolução para estudo do parênquima pulmonar, com cortes desde os ápices até as bases pulmonares. Foram feitos cortes axiais finos de 1,0 a 2,0 mm de espessura, com o paciente em decúbito dorsal, em inspiração, utilizando-se filtro de alta resolução espacial para reconstrução das imagens, com intervalo de 1,0 a 2,0 mm de espessura. Os fatores de exposição foram de 120 kVp e 100-400 mA. As imagens de parênquima foram obtidas e reconstruídas em matriz 512 x 512, digitalizadas e fotografadas com abertura de janela variando de 1000 a 1500 UH e nível entre -650 e -750. Para avaliação do mediastino, a largura da janela variou de 350 a 400 UH, e de centro entre 40 e 60 UH.

Tanto as imagens como os laudos radiológicos estão armazenados no sistema digital do hospital, sendo acessados pelo pesquisador principal na obtenção dos dados do estudo. Os padrões tomográficos predominantes foram classificados em 4 grupos: padrão de consolidação, padrão de broncopneumonia, padrão de pneumonia intersticial e padrão de nódulos e massas.

Os achados tomográficos que foram associados ao padrão intersticial são vidro fosco, espessamento de septos lobulares e pavimentação em mosaico.

No padrão de nódulos e massas, os achados foram categorizados em massas quando maiores que 3,0 cm, como grandes nódulos quando entre 1,0 e 3,0 cm, pequenos nódulos quando mediam entre 0,3 e 1,0 cm, e padrão de disseminação miliar.

Foram também anotados como achados acessórios de auxílio diagnóstico em pneumonias o sinal do halo e a escavação.

Os critérios de definição destes achados são aqueles relatados no Glossário de Termos do Colégio Brasileiro de Radiologia, exposto no anexo C.

A análise das imagens obtidas foi realizada em estações de trabalho de alta resolução com tela dupla no Departamento de Diagnóstico por Imagem do IMIP pela equipe de médicos próprios do hospital, todas ligadas a intranet da instituição através de sistema de armazenamento tipo PACS (Carestream Health, Rochester, EUA).

3.8 IDENTIFICAÇÃO MICROBIOLÓGICA

As amostras para análise microbiológica foram coletadas de diferentes formas a fim de diagnosticar o agente causal, sendo que os microorganismos foram categorizados em 5 grupos: bactérias piogênicas, vírus, fungos, micobactérias e pneumonia polimicrobiana. Além da classe do agente, também foi anotada a espécie isolada.

Hemoculturas foram realizadas através de coleta com 3 amostras e analisadas através de sistema automatizado por concentração inibitória mínima ou manual.

Amostras de sangue periférico foram enviadas para contagem de carga viral para CMV.

Amostras de escarro espontâneo ou induzido foram colhidas antes do início da terapia específica e enviadas para coloração Gram e Ziehl-Neelsen. Se adequadas, foram enviadas para cultura de bactérias, *Mycobacterium tuberculosis* (TB) e fungos. O material obtido através do lavado broncoalveolar (LBA) foi enviado para análise de lâmina direta, celularidade, cultura de *Nocardia*, reação em cadeia de polimerase (PCR) de TB e cultura de fungos.

Os produtos de biópsia transbrônquica e biópsia pulmonar sob visualização direta foram processados através de técnicas de rotina e encaminhados ao laboratório de anatomia patológica.

3.9 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Para análise estatística, utilizou-se o programa Stata 11 (Stata Corp, Colleague Station, TX, USA). Para variáveis contínuas, foi calculada a média. Para aferir se houve associação entre agente etiológico e padrão tomográfico, foi utilizado o teste exato de Fisher. O limiar de significância adotado foi $p < 0,001$.

3.10 APROVAÇÃO DO CEP

O estudo teve aprovação do comitê de ética em pesquisa do IMIP, CAAE: 03221718.3.0000.5201 (anexo A).

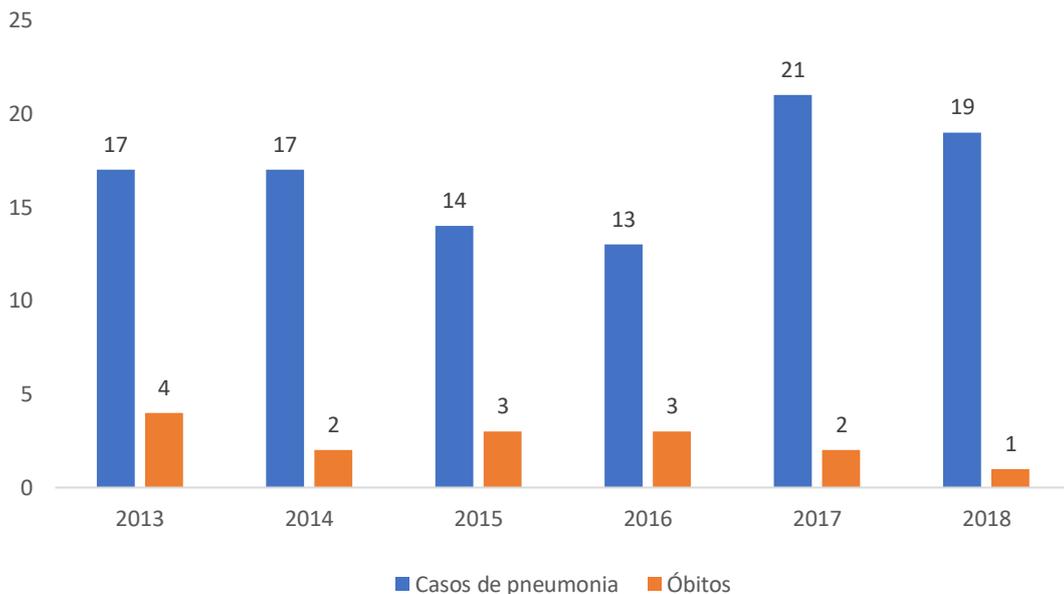
4 RESULTADOS

Foram realizados no IMIP 1.035 transplantes de rim entre janeiro de 2013 a junho de 2018. Deste total, 956 pacientes apresentaram critérios de inclusão para o estudo, sendo 564 (59,0%) do sexo masculino.

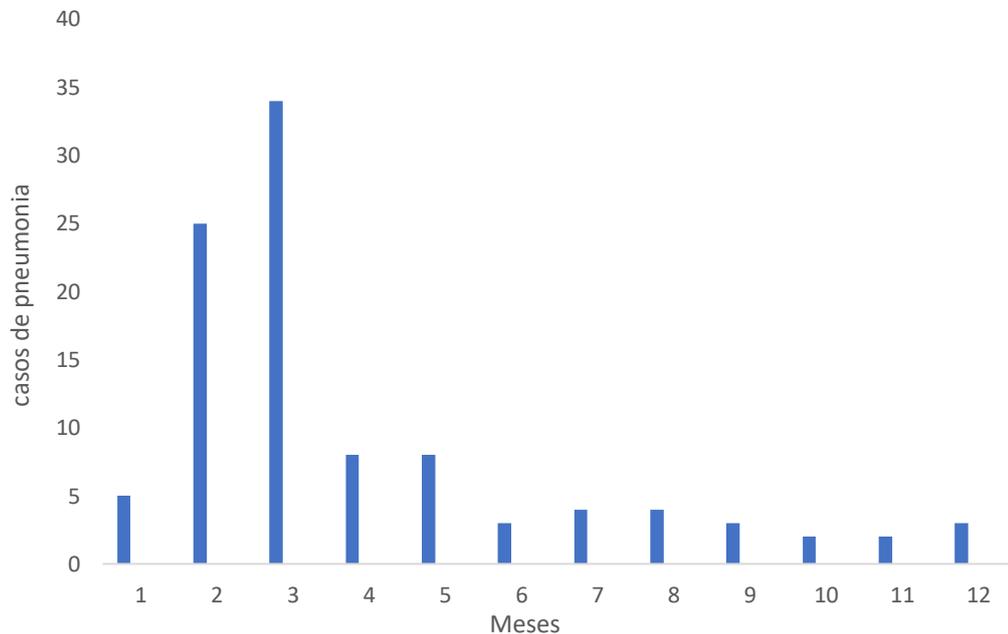
Entre os pacientes incluídos no estudo foram diagnosticados 101 (10,5%) casos de pneumonia neste período (Gráfico 1), com média de 16,8 casos por ano, sendo que 67 (66,3 %) pacientes eram do sexo masculino.

O óbito decorrente de pneumonia foi o desfecho em 15 (14,8%) pacientes (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição de casos de pneumonia e óbitos associados à mesma durante o 1º ano de transplante renal no IMIP-PE no período de 01/01/2013 a 30/06/2018



O tempo médio transcorrido entre o TR e a ocorrência da pneumonia foi de 3,9 meses. Em 75 pacientes (74,3%) a pneumonia foi observada no período pós-transplante intermediário (entre 1 e 6 meses). O período pós-transplante tardio (entre 6 e 12 meses) concentrou 21 casos (20,8%) e o período pós-transplante precoce (inferior a 30 dias) apresentou 5 casos (4,9%) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Distribuição das pneumonias de acordo com o período pós-transplante

Entre os pacientes com pneumonia, 60 (59,4%) pacientes estudados tiveram o agente microbiológico identificado, sendo que a hemocultura esclareceu 22 casos (36,7%), o lavado broncoalveolar 10 (16,7%), a cultura de secreções 3 (5,0%), a biópsia 4 (6,7%), a antigenemia ou PCR 7 casos (11,6%). Em 9 (15,0%) pacientes, o diagnóstico foi estabelecido através de teste terapêutico satisfatório com medicação específica dentro de um quadro clínico e radiológico compatível. Em 5 (8,3%) pacientes, o diagnóstico do agente causal foi obtido através de mais de um teste (Gráfico 3).

Em relação à classe do agente etiológico, foram encontrados 22 (36,7%) casos de pneumonia por bactérias piogênicas, 8 (13,3%) casos de pneumonia fúngica, 7 (11,7%) de pneumonia viral e 13 (21,6%) casos de pneumonia por micobactérias. Em 10 casos (16,7%), mais de um agente causal foi identificado, sendo estes classificados como pneumonia polimicrobiana (Gráfico 4).

Gráfico 3 - Meios utilizados para o diagnóstico do agente causal da pneumonia dos 60 pacientes com microorganismo determinado

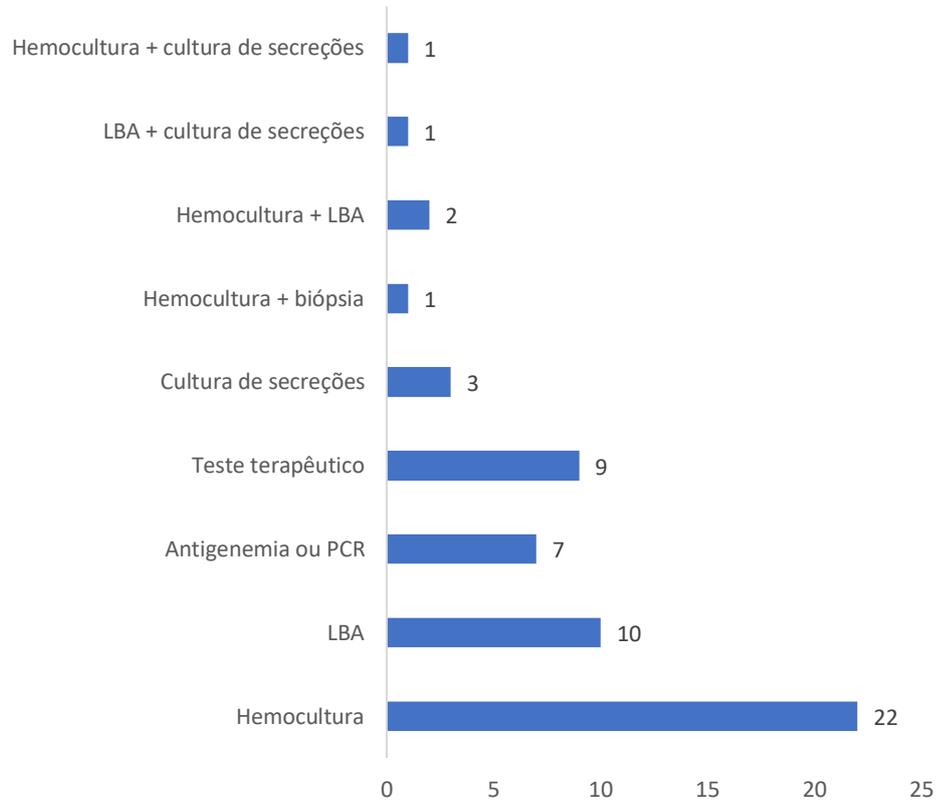
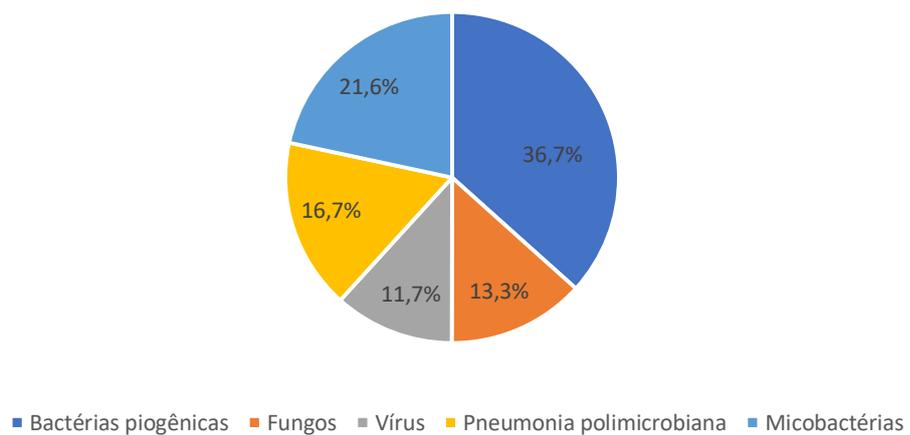


Gráfico 4 - Percentual dos agentes etiológicos de pneumonia encontrados no estudo



Em relação à espécie, o agente etiológico bacteriano mais encontrado foi a *Klebsiella pneumoniae* com um total de 7 (31,8%) casos. Todos os 13 casos de infecção por micobactéria foram ocasionados por *Mycobacterium tuberculosis*. Em relação à pneumonia polimicrobiana, foram computados 2 (20%) casos de associação de *Klebsiella pneumoniae* com *Mycobacterium tuberculosis* e 2 (20%) casos de infecção conjunta de *Acinetobacter baumannii* com *Pseudomonas aeruginosa*. O agente etiológico de natureza fúngica de maior ocorrência foi o *Cryptococcus neoformans*, com um total de 4 (50%) casos. Todos os casos de pneumonia viral diagnosticados foram determinados pelo Citomegalovírus (Tabela 1).

Tabela 1 - Número absoluto de casos de pneumonia de acordo com espécies de agentes causais

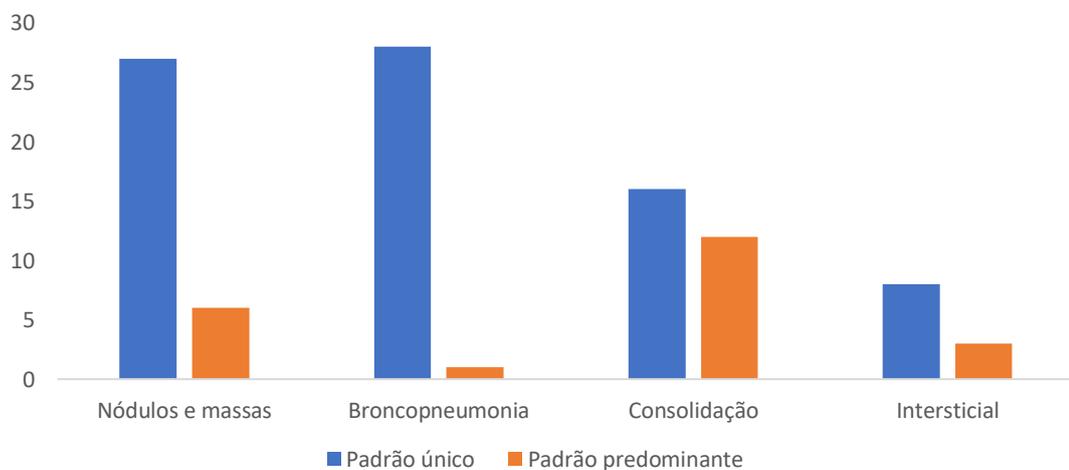
Bactérias piogênicas	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3
<i>Burkholderia cepacia</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
<i>Serratia marcescens</i>	1
Micobactérias	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	13
Pneumonia polimicrobiana	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Aspergillus flavus</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Candida sp</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Candida albicans</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Candida sp</i> + <i>Aspergillus nidulans</i>	1
Fungos	
<i>Aspergillus flavus</i>	1
<i>Candida sp</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1
<i>Cryptococcus neoformans</i>	4
<i>Histoplasma sp</i>	1
Vírus	
Citomegalovírus	7

Quanto aos achados radiológicos da TAC, 79 (78,2%) pacientes apresentaram um único padrão radiológico, enquanto 22 (21,8%) apresentaram associação de padrões. Neste último caso, determinou-se o padrão predominante como o que acometia maior extensão do parênquima pulmonar.

O padrão de broncopneumonia foi o padrão único em 28 (35,4%) pacientes, seguido pelo padrão de nódulos e massas, presente em 27 (34,2%) pacientes, consolidação em 16 (20,3%) casos e padrão intersticial em 8 (10,1%) pacientes (Gráfico 5).

Já em relação aos pacientes nos quais foram evidenciados associação de padrões tomográficos, em 12 (54,5%) casos a consolidação foi o padrão predominante, em 6 (27,3%) pacientes o padrão predominante encontrado foi nódulos e massas, padrão intersticial em 3 (13,7%) pacientes e broncopneumonia em 1 (4,5%) caso (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Distribuição dos achados da TAC do total de pacientes com pneumonia de acordo com padrões tomográficos encontrados

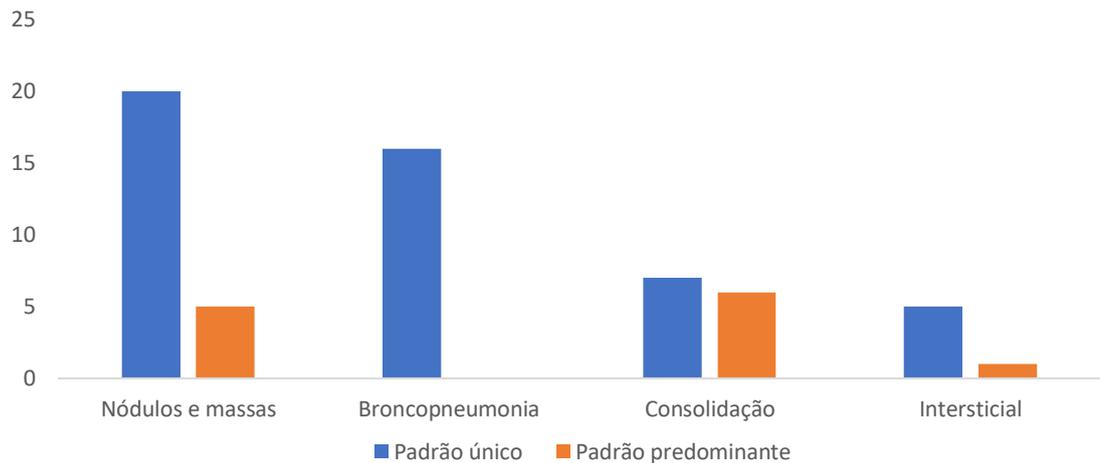


Dos 60 dos pacientes que tiveram o agente causal identificado, 20 (41,7%) casos apresentaram nódulos e massas como padrão único, 16 (33,3%) casos a broncopneumonia, 7 (14,6%) casos o padrão de consolidação e 5 (10,4%) casos o padrão intersticial (Gráfico 6).

Nos pacientes com agente determinado em que houve associação de padrões, o padrão predominante foi a consolidação em 6 (50,0%) casos, nódulos e massas em 5 (41,7%) casos,

padrão intersticial em 1 (8,3%) caso. Não houve nenhum caso de associação de padrões com predomínio de broncopneumonia (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Distribuição dos achados da TAC em pacientes com pneumonia de agente etiológico determinado



Acerca da categorização no padrão de nódulos e massas, foram encontrados nódulos aleatórios medindo entre 0,3 e 1,0 cm em 10 (31,2%) pacientes, nódulos medindo entre 1,0 e 3,0 cm também em 10 (31,2%) casos, predomínio de massas com mais de 3,0 cm em 5 (15,7%) casos e micronódulos randômicos com distribuição miliar em 7 (21,9%) pacientes (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição de casos do padrão de nódulos e massas

Massas	5
Grandes nódulos entre 1,0 e 3,0 cm	10
Pequenos nódulos entre 0,3 e 1,0 cm	10
Micronódulos miliares	7

O sinal do halo foi encontrado em 11 (10,9%) pacientes com pneumonia. Nestes pacientes, foram diagnosticados 2 casos com *Cryptococcus neoformans* (18,2%), 1 com *Pseudomonas aeruginosa* (9,1%), 1 com *Mycobacterium tuberculosis* (9,1%), além de 7 casos com agente causal não identificado (63,6%). Escavação foi observada em 9 pacientes, sendo 3 casos de pneumonia polimicrobiana (33,3%), 2 de *Cryptococcus neoformans* (22,3%), 2 de

Pseudomonas aeruginosa (22,2%), 1 de *Klebsiella pneumoniae* (11,1%) e 1 com microorganismo não determinado (11,1%).

O teste de Fisher para verificação de associação estatisticamente significativa entre agentes etiológicos da pneumonia e padrões tomográficos encontra-se exposto na Tabela 3.

Tabela 3 - Teste de Fisher

	Consolidação	Broncopneumonia	Intersticial	Nódulos e massas
Bactérias piogênicas	8 4.767 2.103	8 5.867 1.292	0 2.200 - 1.965	6 9.167 - 1.721
Pneumonia polimicrobiana	3 2.167 0.701	2 2.667 - 0.522	0 1.000 - 1.155	5 4.167 0.586
Fungos	0 1.733 - 1.598	0 2.133 - 1.832	0 0.800 - 1.013	8 3.333 3.595
Vírus	0 1.517 - 1.481	1 1.867 - 0.788	6 0.700 7.105	0 2.917 - 2.379
Micobactérias	2 2.817 - 0.621	5 3.467 1.087	0 1.300 - 1.358	6 5.417 0.371

O número da primeira linha de cada célula da tabela mostra o total de casos, sendo seguido logo abaixo pelo valor obtido no teste de Fisher. Por último, é mostrado o valor dos resíduos ajustados do referido teste. Encontra-se assinalado em negrito as células onde houve frequência maior que a esperada, indicando associação entre agente etiológico e padrão tomográfico. Esta associação é estabelecida por um valor absoluto igual ou maior do que 2.

Na pneumonia bacteriana, foi evidenciado uma frequência maior que a esperada com o padrão tomográfico de consolidação. Já nas pneumonias polimicrobianas e micobacterianas, não foram encontrados padrões estatisticamente significativos, embora em ambos os casos o padrão de nódulos e massas tenha concentrado o maior número de casos.

O teste de Fisher mostra também evidência de associação maior que a esperada dos fungos com o padrão tomográfico de nódulos e massas, enquanto na pneumonia viral, verificou-se frequência significativamente maior do padrão intersticial, bem como uma ocorrência estatisticamente menos frequente do padrão de nódulos e massas com este agente causal do que seria de se esperar se houvesse associação entre esta etiologia e o referido padrão tomográfico.

As figuras 1, 2, 3 e 4 ilustram um exemplo de pneumonia cursando com padrão de consolidação, broncopneumonia, intersticiopatia e, por último, nódulos ou massas, enquanto que o anexo D detalha os dados dos 101 pacientes diagnosticados do estudo em relação ao ano da infecção pulmonar, sexo, idade, mês pós-transplante, microorganismo encontrado, como se diagnosticou o agente causal, bem como achados de imagem acessórios de relevância e se houve desfecho desfavorável.

Figura 1 - Padrão de consolidação. Consolidação na língua.

Hemocultura mostrou *Acinetobacter baumannii*.



Figura 2 – Padrão de broncopneumonia. Vários nódulos centrolobulares com aspecto de “árvore em brotamento” nos lobos inferiores e médio, chegando a coalescer formando pequenos focos de consolidação. LBA mostrou *Mycobacterium tuberculosis* e *Aspergillus flavus*.

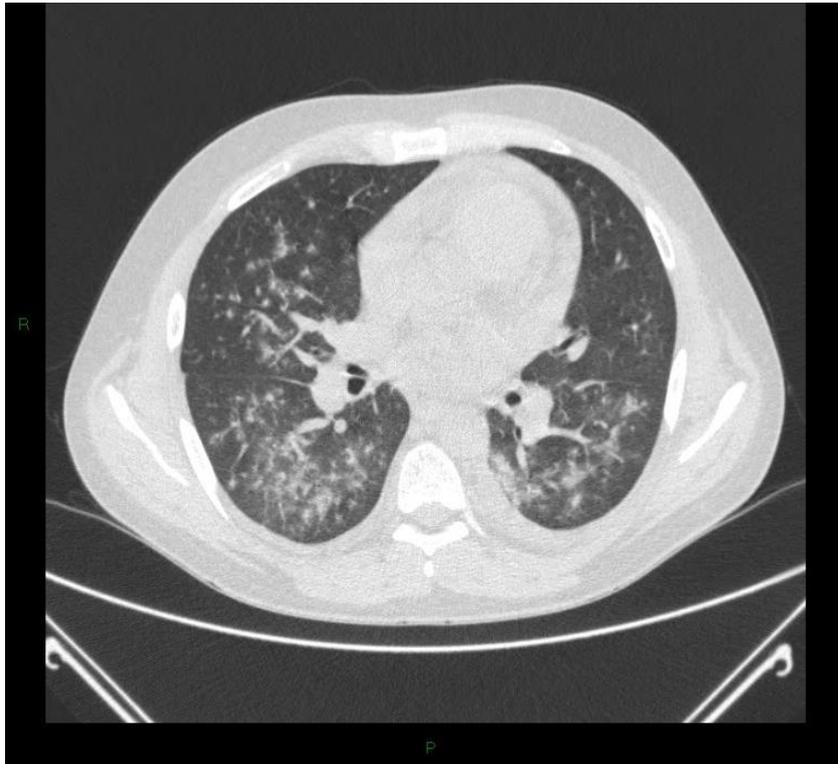
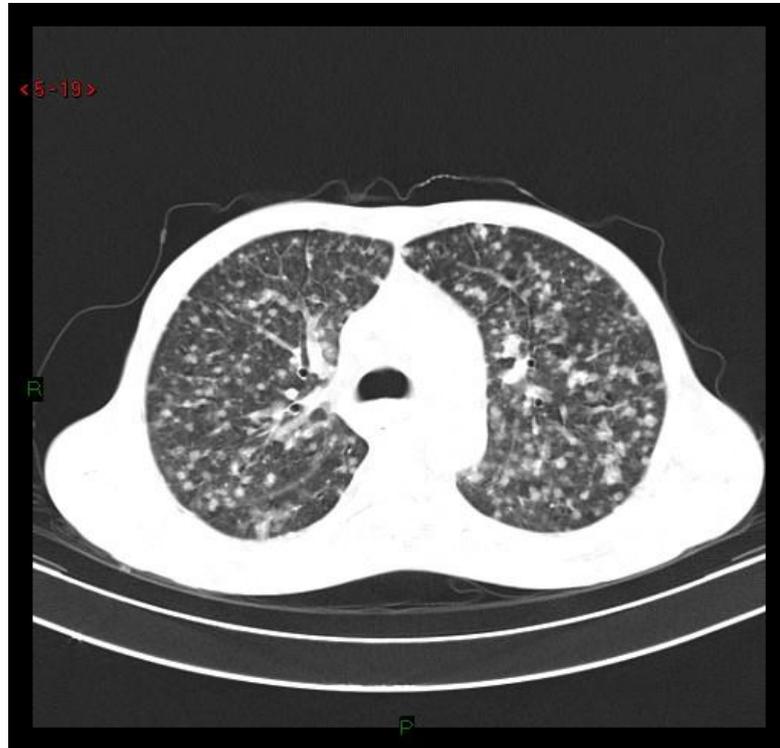


Figura 3 - Padrão intersticial. Caso 4. Áreas difusas em vidro fosco. Antigenemia para CMV positiva.



Figura 4 – Padrão nodular. Múltiplos nódulos pulmonares. Cultura de secreção traqueopulmonar evidenciou *Candida albicans*



5 DISCUSSÃO

No presente estudo, cerca de 10% dos pacientes submetidos ao TR apresentaram pneumonia durante o primeiro ano de cirurgia. A pneumonia é uma das mais graves complicações desta cirurgia, sendo consequência da interação entre exposição epidemiológica do hospedeiro e seu estado imunológico. Este balanço é afetado de maneira substancial pelo tratamento imunossupressor, o qual é mais intenso no primeiro ano após o TR. Como consequência, eventos infecciosos de qualquer tipo são duas vezes mais frequentes no primeiro ano após a cirurgia que nos anos subsequentes²¹, sendo a pneumonia a segunda infecção mais comum neste período, atrás apenas da infecção do trato urinário. Resultado semelhante foi relatado por Souza *et al*⁷(2010) ao reportarem uma prevalência de 8,9% da pneumonia ao final do primeiro ano de seguimento após o TR. A mortalidade por pneumonia observada na nossa pesquisa foi de aproximadamente 15%, o que também corrobora dados atuais da literatura. Hoyo *et al*⁶ (2010) ao acompanharem 610 pacientes submetidos ao TR também durante um período de 5 anos, relataram o mesmo percentual de 15% óbitos em sua série.

Outro aspecto importante observado no presente estudo foi de que apenas 5% das pneumonias ocorreram no primeiro mês após o TR, o que também se assemelha a literatura atual. Segundo Fishman e Rubin²⁶ (1998) , as características das infecções podem ser dispostas em uma linha temporal a partir da cirurgia em 3 fases distintas: no 1º mês, entre 1 e 6 meses, e a partir de 6 meses. Em décadas anteriores, a frequência de pneumonia nos primeiros 30 dias pós-transplante era relevante, sendo os microorganismos causais usualmente relacionados ao procedimento cirúrgico, porém ocorreu uma queda nos últimos anos, fenômeno atribuído à melhora nos cuidados de medicina intensiva, bem como pela utilização de antibioticoterapia profilática de amplo espectro, baseada em culturas pré-operatórias do recipiente e do doador. Segundo Gianella *et al*⁸ (2014), estes fatores reduziram a incidência de pneumonia nos primeiros dias pós-transplante para menos de 10%.

O período considerado intermediário, entre 1 e 6 meses pós-transplante, apresenta maior grau de imunossupressão, sendo os agentes oportunistas classicamente mais prevalentes, em especial os virais e fúngicos^{6,9,27}. Na presente casuística, aproximadamente 75% dos casos de pneumonia ocorreram nessa fase. Jiang *et al*⁵⁸ (2012) reportaram uma prevalência da pneumonia de 53% no período intermediário em sua série, com pico de casos no terceiro mês

após o TR, como na nossa pesquisa. Estes autores relataram 89 episódios de pneumonia em 446 pacientes submetidos ao TR, enquanto Dizdar, Ersoy e Alkalin²⁸ (2014) relataram uma prevalência ainda menor de pneumonia no período intermediário, cerca de 35%, em sua série de 406 pacientes. Entre as diversas condições que apresentam associação significativa com o risco de infecções oportunistas, mais características de acontecer no período intermediário, destacam-se a administração de alta carga de drogas imunossupressoras, necessária para evitar o desencadeamento do processo de rejeição⁷. As diferenças entre as incidências de pneumonia do período intermediário desse estudo e da literatura podem estar relacionadas as características de nosso serviço, que realiza o TR quase que exclusivamente de doadores falecidos. Nesses casos, o tempo de isquemia tecidual prolongada facilita e amplifica a exposição do órgão transplantado aos antígenos do receptor, portanto sendo indicado doses adicionais dos imunossupressores, os quais terminam favorecendo processos infecciosos oportunistas.

O período considerado tardio, a partir de 6 meses da cirurgia, é descrito como aquele em que os agentes etiológicos mais prevalentes se assemelham aos microorganismos encontrados habitualmente na pneumonia comunitária. Porém, alguns pacientes necessitam intensificar a terapia imunossupressora devido a rejeição aguda ou crônica, sendo susceptíveis a agentes tipicamente oportunistas como no período anterior^{24,27}. Nesta pesquisa, aproximadamente 20% dos casos de pneumonia ocorreram nesta fase, percentual inferior à de outras séries, como os 40% reportados por Kupeli *et al*⁵ (2011), possivelmente devido à grande quantidade de casos do período anterior^{7,28,55}.

A escolha dos procedimentos diagnósticos utilizados para o diagnóstico do agente causal não é uniforme, sendo baseada na probabilidade dos patógenos mais prevalentes e na segurança do teste, sendo que no presente estudo os patógenos da pneumonia foram determinados por testes laboratoriais, resposta terapêutica a tratamento específico e avaliação histológica de tecido pulmonar. Dentre os principais exames complementares não invasivos, a amostra do escarro espontânea ou induzida deve ser sempre colhida porque é facilmente obtida, não é invasiva e tem baixo custo, assim como a hemocultura. Já em relação aos exames invasivos, o LBA apresenta maior positividade na presença de infiltrados extensos, enquanto a biópsia pulmonar sob visualização direta é o padrão-ouro para o diagnóstico do agente causal, porém raramente é realizada devido à maior invasividade deste procedimento⁵⁵. Na pesquisa

atual, a hemocultura foi o teste não invasivo que mais diagnosticou o agente etiológico com um total 37% dos casos, enquanto que o LBA foi o exame invasivo mais frequentemente conclusivo diagnosticando 17% dos casos. Apesar do esforço em definir o agente causal, em muitos casos, este objetivo não é alcançado. Em mais de 40% dos pacientes do estudo atual, o agente causal não foi definido, dados similares aos 47% reportados por Hoyo *et al*⁶ (2010) e os 40% relatados por Gianella *et al*⁸ (2014).

Em pacientes receptores de transplante de órgãos sólidos, pouco mais de um terço das pneumonias são decorrentes de bactérias piogênicas²⁹. O presente estudo observou número similar a literatura, com cerca de 37% dos casos causados por essa classe de agentes causais. No transplantado renal, as bactérias gram-negativas tendem a predominar no período pós-cirúrgico precoce, enquanto as gram-positivas passam a ser mais prevalentes após os 6 meses da cirurgia³⁰. Na nossa casuística, a *Klebsiella pneumoniae* foi a espécie mais diagnosticada, seguida de outra bactéria gram-negativa, o *Acinetobacter baumannii*, achado que pode ser decorrente do fato de a grande maioria dos casos se concentrar no segundo e terceiro mês pós-cirúrgico.

A TB é cerca de 20-74 vezes mais prevalente na população de transplantados de órgãos sólidos em relação a indivíduos não imunossuprimidos, já que os imunossuppressores afetam a função da imunidade celular, favorecendo o bacilo de Koch, que é um patógeno intracelular³⁵. Já as taxas de prevalência da TB pulmonar variam entre as diversas séries entre 0,5 e 20%^{32,34}, sendo esta diferença atribuída primordialmente a fatores epidemiológicos entre regiões desenvolvidas e subdesenvolvidas. Na presente pesquisa, foi observado uma prevalência de TB pulmonar de 20%, taxa que pode ser secundária ao fato de que a maior parte dos pacientes atendidos IMIP apresentam baixo nível socioeconômico. Como muitos desses pacientes são paucibacilares, não raramente são diagnosticados através de testes terapêuticos. Gulati *et al*⁵⁹ reportaram achados de imagem em 11 transplantados renais com TB, sendo que em 4 deles a pesquisa do bacilo no escarro, LBA e hemoculturas foram negativas, sendo esses casos diagnosticados através dados clinicorradiológicos sugestivos e da resposta a teste terapêutico com tuberculostáticos. No nosso estudo, em 8 pacientes, o diagnóstico foi estabelecido da mesma forma.

Em pacientes transplantados renais, o vírus mais frequentemente associado a pneumonia é o CMV^{9,22,24,36,37}. Isso se deve em grande parte à capacidade das drogas imunossupressoras de reativar o CMV latente, presente em grande parte da população. No entanto, devido à utilização de tratamento preemptivo, que consiste em monitorização intensa da viremia, iniciando-se o tratamento com ganciclovir intravenoso nos pacientes positivos antes do aparecimento dos sintomas clínicos, houve um declínio mundial na taxa dessa infecção, sendo estimado em cerca de 1% a taxa de pneumonia por CMV em transplantados^{37,38}. O estudo atual encontrou uma taxa de cerca de 7%, portanto maior que a encontrada na literatura. Este fato pode ser decorrente do fato de que nosso serviço realiza transplantes quase que exclusivamente de doador falecido, e nesses pacientes são necessárias doses maiores de imunossupressores na indução e manutenção do enxerto. No nosso estudo, todos os casos de pneumonia por CMV encontrados estavam nos 6 primeiros meses pós-transplante, período máximo de imunossupressão.

As pneumonias causadas por fungos, pela sua morbimortalidade, são uma das infecções mais graves após o TR, ocorrendo classicamente no período pós-operatório intermediário, quando há maior grau de imunossupressão^{9,22,24}. Neste estudo, foram encontrados 13% de casos de pneumonia de etiologia fúngica, dados não muito diferentes aos 8% reportados por Kara *et al*³¹ (2018) e aos 10% por Jiang *et al*⁵⁸ (2012). O *Cryptococcus* foi o fungo mais encontrado, com 4 casos, dos quais 2 evoluíram com lesões do SNC. Segundo Henao-Martinez e Beckham⁴² (2015), apenas um terço das pneumonias criptocócicas são limitadas aos pulmões, sendo o SNC o principal sítio de infecção acessória.

Pacientes imunossuprimidos, especialmente após o TR, têm maior susceptibilidade a pneumonia polimicrobiana⁵⁵. A ocorrência simultânea de vários agentes etiológicos ocorreu no estudo atual em 17% dos casos, sendo encontradas associações diversas entre bactérias piogênicas, fungos e micobactérias. Número similar ao encontrado por Chang *et al*⁵⁵ (2004), que reportaram 11% em sua série, na qual houveram 10 episódios de etiologia polimicrobiana em 92 casos de pneumonia.

Segundo dados de literatura, as alterações tomográficas mais frequentes em imunossuprimidos com pneumonia são as consolidações lobares, sendo este fato associado a alta prevalência deste padrão radiológico com os agentes etiológicos mais encontrados nesta

patologia, as bactérias piogênicas^{45,49}. Em uma série que avaliou as características de infecções pulmonares em transplantados de órgãos sólidos, Eyubolgu *et al*²³ (2013) reportaram que 49% dos casos cursaram com consolidação. Em outra série, apenas com transplantados renais, Ghandi *et al*⁵⁷ (2017) reportaram leve predomínio da consolidação, que ocorreu em 35% dos casos. No presente estudo, a consolidação foi o padrão único ou predominante em 28% de todos os casos de pneumonia e em 22% dos pacientes que tiveram o agente etiológico determinado. Esta discrepância em relação a literatura pode ser devido ao maior número de casos encontrados no segundo e terceiro mês pós-cirúrgico, quando há maior quantitativo de casos de agentes tipicamente oportunistas, como vírus e fungos, os quais classicamente têm apresentação radiológica diferente.

A broncopneumonia ocorre quando o agente etiológico, depositado no epitélio bronquiolar induz inflamação local aguda e, a partir daí, estende-se aos espaços alveolares. A lesão tipicamente poupa septos lobulares, envolvendo determinados lóbulos e poupando os adjacentes, determinando o aparecimento descontínuo de pequenas áreas de consolidação. Classicamente, neste padrão destacam-se as bactérias atípicas, bem como é o padrão mais prevalente na pneumonia de origem hospitalar⁶⁹. Na TC, a presença de nódulos centrolobulares sinaliza inflamação bronquiolar, sendo o principal achado encontrado neste padrão de doença pulmonar. Na presente pesquisa, foram encontrados 29% de casos totais com padrão broncopneumônico único ou predominante, similar ao 27% relatados por Jiang *et al*⁵⁸ (2012).

Destacam-se no atual trabalho, além dos 8 casos determinados por bactérias piogênicas, os casos de TB que apresentaram também o padrão tomográfico de broncopneumonia representando o principal padrão encontrado, com 5 casos, seguido do padrão miliar com 2 casos. A apresentação radiológica da TB depende do estado imunológico do indivíduo, sendo o padrão de doença miliar decorrente de disseminação hematogênica mais prevalente em pacientes acentuadamente imunossuprimidos. Pereira *et al*³⁴ (2016) estudaram 40 casos de TB em transplantados renais entre 1995 e 2015 em 2 centros no Brasil e encontraram, diferentemente da atual pesquisa, o padrão de nódulos miliares como o mais comum, presente em 40% dos casos. O padrão de broncopneumonia tuberculosa também é uma forma frequente de atividade da doença em transplantados. Jiang *et al*⁵⁸ (2012) reportaram 7 casos de TB em 89 episódios de infecção respiratória em sua série. O achado de nódulos centrolobulares com

aspecto de árvore em brotamento, traduzindo comprometimento granulomatoso bronquiolar foi visto em 57% dos casos, sendo considerado por estes autores como determinante para diferenciação entre TB e bactérias piogênicas.

O padrão de pneumonia intersticial resulta de inflamação e edema que ocorre predominantemente no interstício pulmonar devido a agressão provocada por um agente infeccioso, geralmente um vírus, sendo após que o TR o agente viral mais prevalente é o CMV^{36,37,61}. Na TC, a lesão do compartimento intersticial pulmonar pode se manifestar de várias formas, tais como espessamento de paredes bronquiolares, espessamento de septos lobulares, pavimentação em mosaico e áreas focais ou difusas em vidro fosco, esta última a mais frequente⁵⁷. Franquet, Lee e Muller³⁹ (2003) em um estudo com 32 pacientes imunossuprimidos não portadores de AIDS com diagnóstico de pneumonia por CMV, relataram que em 66% dos casos o padrão tomográfico encontrado foi o intersticial cursando com vidro fosco difuso. No presente estudo, foram identificados 11 casos do padrão intersticial no total, sendo que em 6 deles o agente causal foi identificado, sendo todos eles decorrentes de CMV. Destes, 50% apresentaram vidro fosco difuso, sendo a diferença estatística em relação a literatura possivelmente relacionada ao pequeno quantitativo de casos confirmados na nossa casuística desse agente etiológico.

Nódulos pulmonares são achados frequentes nas infecções pulmonares em imunossuprimidos. Copp *et al*⁶⁷ (2006) relataram em sua série que nódulos de natureza infecciosa foram encontrados em 56% dos pacientes submetidos a diversos tipos de transplante de órgão sólido com pneumonia. Já Ghandi *et al*⁵⁷ (2017) em seu estudo apenas com transplantados renais, reportaram 25% dos casos cursando com padrão nodular, exceto nódulos de padrão centrolobular, além de 6% de casos com nódulos miliares, sendo assinalado leve predomínio de doenças fúngicas. Na nossa série, o padrão nodular foi o mais frequentemente encontrado, com 32 casos no total (31%), sendo 25 com agente etiológico determinado.

A maioria dos casos diagnosticados foram de doenças fúngicas, 8 no total. Na abordagem tomográfica do padrão nodular, Franquet *et al*⁶⁵ (2003) em sua série reportou que em 78 pacientes imunossuprimidos com nódulos de natureza infecciosa foram encontrados pelo menos 1 nódulo maior que 1,0 cm em 64 deles, sendo que no caso de doenças fúngicas em 86% foram encontrados massas ou nódulos maiores que 1,0 cm. Na nossa pesquisa, a maior parte

dos casos de doenças fúngicas apresentou predomínio de grandes nódulos ou massas, com 4 casos no total (50%). Nos outros 4 casos que reportamos de pneumonia fúngica, foram encontrados 3 casos de disseminação miliar e 1 com predomínio de pequenos nódulos.

Doenças fúngicas podem associar-se ainda ao sinal do halo, que representa hemorragia perilesional, bem como escavações, sendo estes achados úteis para estreitar a lista de potenciais agentes causais⁴¹. Inicialmente, o sinal do halo foi descrito em pacientes com aspergilose pulmonar, porém não é específico, podendo ser encontrado em uma variedade de microorganismos virais, bacterianos e micobacterianos^{43,65}. Recentemente, o sinal do halo também foi descrito em casos de SARS-COV2, causador da atual pandemia de COVID-19⁶². Já a escavação é encontrada em pacientes com pneumonia necrotizante, sendo mais prevalente em bactérias piogênicas, micobactérias e doenças fúngicas⁶⁰. Em consonância com a literatura, foram encontrados casos na nossa série de sinal do halo e escavação em diversas classes de agentes etiológicos.

Na presente pesquisa, o teste de Fisher evidenciou associações esperadas levando-se em conta a literatura, ou seja, de consolidação com bactérias piogênicas, nódulos e massas com fungos, além de padrão intersticial com vírus^{30,40,65}. Porém, há poucos dados de literatura com análise multivariada em transplantados renais, como o realizado por Jiang *et al*⁵⁸ (2012), que tiveram o mesmo objeto de estudo que nós, mas consideraram uma variação maior de aspectos tomográficos. Provavelmente, foi o este o motivo de não encontrarem associação estatisticamente significativa entre as variáveis como no estudo atual.

Nosso estudo estabeleceu a incidência e mortalidade de pneumonia durante o primeiro ano após o TR no maior centro do estado de Pernambuco, descreveu o perfil microbiológico dos agentes etiológicos e padrões tomográficos encontrados no nosso meio, bem como determinou associação entre microorganismos e padrões tomográficos, contribuindo assim com o manejo de futuros pacientes.

6 CONCLUSÃO

A partir da análise de dados do presente estudo pode-se concluir que:

1. A incidência e a mortalidade decorrente de pneumonia durante o 1º ano após a cirurgia no IMIP-PE são semelhantes a dados da literatura atual.
2. O segundo e o terceiro mês pós-transplante concentraram a grande maioria dos casos.
3. As bactérias piogênicas gram-negativas foram os microorganismos mais diagnosticados, porém em pouco menos da metade dos pacientes não houve sucesso no isolamento do agente causal.
3. O padrão tomográfico mais encontrado foi o de nódulos e massas.
4. Houve uma frequência levemente maior que a esperada de pneumonia bacteriana com o padrão tomográfico de consolidação.
5. Verificou-se frequência significativamente maior do padrão intersticial com os agentes virais, bem como uma ocorrência estatisticamente menos frequente do padrão de nódulos e massas com os vírus do que seria de se esperar se houvesse associação entre esta etiologia e o referido padrão tomográfico.
6. Houve evidência de associação maior que a esperada dos fungos com o padrão tomográfico de nódulos e massas.

REFERÊNCIAS

1. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2093–109.
2. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975–82.
3. Gilardino RE, González-Pier E, Brabata C. End-Stage Renal Disease Models in the Americas: Optimizing Resources to Achieve Better Health Outcomes. *Value Heal Reg Issues*. 2018;17:115–8.
4. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am J Nephrol*. 2012;7:2058-70.
5. Kupeli E, Ulubay G, Colak T, Ozdemirel TS, Ozyurek BA, Akcay S, et al. Pulmonary complications in renal transplant recipients after transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43(2):551-53.
6. Hoyo I, Linares C, Cervera M, Almela M, Marcos MA, Sanclemente F, et al. Epidemiology of pneumonia in kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2010;42:2938-40.
7. Souza, SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JOM. Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. *J Bras Nefrol* 2010;32(1):77-84.
8. Gianella M, Munoz P, Alarcon JM, Mularoni A, Grossi P, Bouza E. Pneumonia in solid organ transplant recipients: a prospective multicenter study. *Transpl Infect Dis* 2014;16:232-241.
9. Rubin RH. Infectious diseases complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44:221-36.
10. Kang M, Deoghuria D, Varma S, et al. Role of HRCT in detection and characterization

- of pulmonary abnormalities in patients with febrile neutropenia. *Lung India: official organ of Indian Chest Society*. 2013;30(2):124-130.
11. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *The European respiratory Journal* 2001;18(1):196-208.
 12. Franquet T. Pneumonia. *Semin Roentgenol* 2017;52(1):27-34.
 13. Ministério da Saúde [homepage na internet]. DATASUS [acesso em 11 de jun de 2019]. Disponível em <http://www.datasus.saude.gov.br>.
 14. Associação Brasileira de Transplante de órgãos [homepage na internet]. Registro Brasileiro de Transplantes [acesso em 9 de jun 2019]. Disponível em <http://www.abto.org.br>.
 15. Durrbach A, Francois H, Beaudreull S, et al. Advances in immunosuppression for renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:160-7.
 16. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation* 2012;93:1-10.
 17. Dulek DE, Mueller NJ. Pneumonia in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;e13545.
 18. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later – progress, challenges and promises, *N Engl J Med* 2004;351:2761-2766.
 19. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: Risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:273-283.
 20. Farrugia D, Cheshire J, Begai I, et al. Death within the first year after kidney transplantation– an observational cohort study. *Transpl Int* 2014;27:262-70.
 21. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske L. Rates of first infection following transplant in the United States. *Kidney international*. 2009;75:317-326.
 22. Fishman JA. From the classic concepts to modern practices. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 7):4-9.

23. Eyuboglu FO, Kupeli E, Bozbas SS, Ozen ZE, Akkurt ES, Aydogan C, et al. Evaluation of pulmonary infections in solid organ transplant patients: 12 years of experience. *Transplant Proc.* 2013;45(10):3458-61.
24. Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant* 2017;17(4):856-879.
25. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, et al. Renal association and clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol* 2017;18(1):174.
26. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338(24):1741-51.
27. De Gasperi A, Feltracco P, Ceravola E, et al. Pulmonary complications in patients receiving a solid-organ transplant. *Curr Opin Crit Care* 2014;20(40):411-9.
28. Didzar OS, Ersoy A, Akalin H. Pneumonia after kidney transplant: incidence, risk factors and mortality. *Exp Clin Transplant* 2014;12(3):205-11.
29. Trubiano JA, Chen S, Slavin MA. An approach to a pulmonary infiltrate in solid organ transplant recipients. *Curr Fungal Infect Rep.* 2015;9:144-154.
30. Wilmes D, Coche E, Rodriguez-Villalobos H, Kanaan N. Bacterial pneumonia in kidney transplant recipients. *Respir Med* 2018;137:89-94.
31. Kara S, Sen N, Kursun E, Yabanoglu H, Yildirim S, Akçay, et al. Pneumonia in renal transplant recipients: A single-center study, *Exp Clin Transplant.* 2018 Suppl 1:122-125.
32. Abad CLR, Razonable RR. *Mycobacterium tuberculosis* after solid organ transplantation: A review of more than 2000 cases. *Clin Transplant* 2018;32(6):e13259.
33. Rafiei N, Williams J, Mulley WR, et al. *Mycobacterium tuberculosis*: Active disease and latent infection in a renal transplant cohort. *Nephrology* 2019;24(5):569-574.
34. Pereira M, Gazzoni FF, Marchiori E, Irion K, Moreira J, Giacomelli IL, et al. High-resolution CT findings of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal transplant recipients. *Br J Radiol* 2016;89:2015086.
35. Garcia-Gomez JF, Linares L, Benito N, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona,

- Spain. *Transplant Proc* 2009;41:2268-60.
36. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, et al. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(1):118-26.
 37. Ison MG, Fishman JA. Cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med* 2005;26:695-701.
 38. Ye Q, Luo G, He X, Zheng W, Zheng L, Dong X, et al. Prospective study of relationship between cytomegalovirus pneumonia and viral load in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2004;36(10):3036-41.
 39. Franquet T, Lee KS, Muller NL. Thin-Section CT findings in 32 Immunocompromised Patients with Cytomegalovirus Pneumonia Who Do Not Have AIDS. *Am J Roentgenol* 2003;181(4):1059-63.
 40. Orłowski HLP, McWilliams, Mellnick VM, et al. Imaging spectrum of invasive fungal and fungal-like infections. *Radiographics* 2017;37:1119-1134.
 41. Frare e Silva R. Infecções fúngicas em imunocomprometidos. *J Bras Pneumol* 2010;36(1):142-147.
 42. Henao-Martinez A, Beckham JD. Cryptococcosis in solid organ recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:300-307.
 43. Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis* 2011;52(9):1144-1155.
 44. Camargo LFA, Gomes OS, Machado PGP, Pestana JCM. Management of pulmonary infections in kidney transplant recipients. *Clin Pulm Med*. 2003;10(6):308-321.
 45. Reichenberger F, Dieckenmann M, Binet I, Soler M, Bolliger C, Steiger J, et al. Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage following renal transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2001;3:2-7.
 46. Lee CL, Colletti PM, Chung JH, Ackman JB, Berry MF, Carter BW, et al. ACR appropriate criteria; Acute respiratory illness immunocompromised patients. *J Am Coll Radiol* 2019;16:331-339.

47. Kang M, Deoghuria D, Varma S, et al. Role of HRCT in detection and characterization of pulmonary abnormalities in patients with febrile neutropenia. *Lung India: official organ of Indian Chest Society*. 2013;30(2):124-130.
48. Cereser L, Zuiani C, Graziani G, et al. Impact of clinical data on chest radiography sensitivity in detecting pulmonary abnormalities in immunocompromised patients with suspected pneumonia. *Radiol Med*. 2010;115:205-14.
49. Heussel CP. Importance of pulmonary imaging diagnostics in management of febrile neutropenic patients. *Mycosis* 2011 Jan;54 Suppl 1:17-26,
50. Demirkazik FB, Akin , Uzun O, et al. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol*. 2008;14:75-82.
51. Beigelman-Aubry C, Godet C, Caumes E. Lung infections: the radiologist's perspective. *Diagn Interv Imaging* 2012;93(6):431-40.
52. Godet, C, Elsendoorn F, Roblot F, Benefict of CT scanning for accessing pulmonary disease in the immunodepressed patient. *Diagn Interv Imaging* 2012,93(6):425-430.
53. Heussel CP, Kauczor,HU, Heussel GE, Fisher B, Begrich M, Mildenberger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in boné marrow and blood stem cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin oncol*. 1999;17:796-805.
54. Eiscuissato DL, Gasparetto EL, Marchiori E, Rocha Gde M, InouE C, Pasquini R, et al. Pulmonary infections after boné marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:608-15.
55. Chang GC, Wu CL, Pan SH, Yang TY, Chin CS, Yang YC, et al. The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and noninvasive procedures. *Chest* 2004;125(2):541-7.
56. Whitting P, Singatullina N, Rosser JH. Computed tomography of the chest: Basic Principles. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2015;15(6):299-304.
57. Ghandi SP, Kute V, Patel KN, Sutariya H, Pandya V. Role of high resolution computed tomography of chest in posttransplant pulmonary infection. *Indian J Transplant*.

- 2017;11:49-54.
58. Jiang T, Xue F, Zheng X, Yu H, Tao X, Xiao X, *et al.* Clinical data and CT findings of pulmonary infection caused by different pathogens after kidney transplantation. *Eur J Radiol* 2012;81:1347-52.
 59. 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;41:237-41.
 60. Parkar AP, Kandiah P. Differential diagnosis of cavitary lung lesions. *J Belg Soc Radiol.* 2016;100(1):100.
 61. Gharib AM, Stern EJ. Radiology of Pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85(6):1461-1491.
 62. Li M, Lei P, Zeng B, Li Z, Yu P, Fan B, *et al.* Coronavirus disease (COVID-19): Spectrum of CT findings and temporal progression of disease. *Acad Radiol* 2020;27(5):603-608
 63. Lionel A, Mandell, Wunderink RG. Pneumonia. In: Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Localzo (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2017:803-12.
 64. Ghasi RG, Bajaj SK. Infectious pneumonia in the immunocompetent host: What the radiologist should know. *Indian J Radiol Imaging* 2017;27:23-32.
 65. Franquet T, Muller N, Giménez A, Martínez S, Madrid M, Domingo P. Infectious pulmonary nodules in Immunocompromised patients: usefulness of computed tomography in predicting their etiology. *J Computed Assist Tomogr* 2003;27(4)461-8.
 66. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi SH, Sung H, Do KH. Radiographic and CT features of viral pneumonia. *Radiographics* 2018;38:719-739.
 67. Copp DH, Godwin JD, Kirby KA, Lymaye P. Clinical and radiologic factors associated with pulmonary nodule etiology in organ transplant recipients. *Am J Transplant.*2006;6:2759-2764.

68. Lampichler K, et al. Role of imaging procedures in clarification of complications of pneumonia. *Radiology*. 2017;(1):29-34.
69. Reitnner P, Ward S, Heyneman L, Johkoh T, Muller N. Pneumonia: high-resolution CT findings in 114 patients. *Eur Radiol*. 2003;13:515-521.
70. Haas BM, Clayton JD, Elicker BM, et al. CT-Guided percutaneous lung biopsies in patients with suspicion for infection may yield clinically useful information. *Am J Roentgenol*. 2017;208(2):459-63.

APÊNDICE A – LISTA DE CASOS

Casos	Ano	Sexo e Idade	Mês	Microorganismo	Meio de Diagnóstico do Agente Causal	Padrão Tomográfico	Achado Accessório	Desfecho Desfavorável
Caso 1	2013	M,38	1°	<i>A.bau manii</i>	Hemocultura	Consolidação	Não	Não
Caso 2	2013	M,70	2°	Agente não determinado	---	Consolidação	Não	Óbito
Caso 3	2013	M,59	5°	<i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC + <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Hemocultura + Biópsia	Nódulos miliares	Não	Óbito
Caso 4	2013	F,40	1°	CMV	Antigenemia viral	Intersticial	Não	Óbito
Caso 5	2013	F,52	6°	CMV	Antigenemia viral	Intersticial	Não	Não
Caso 6	2013	M,54	7°	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Teste terapêutico	Miliar	Não	Não
Caso 7	2013	F,47	3°	Agente não	---	Consolidação	Sinaldo	Não

				deter minad o		o	Halo	
Caso 8	2013	F,49	2°	Agent e não deter minad o	---	Conso lidaçã o	Não	Não
Caso 9	2013	M,58	5°	<i>Crypt ococc us neofor mans</i>	Biópsi a	Grand es nódul os e Massa s	Sinal do Halo + Escav ação	Óbito
Caso 10	2013	F,41	2°	<i>Crypt ococc us neofor mans</i>	Biópsi a	Grand es nódul os e Massa s	Sinal do Halo + Escav ação	Não
Caso 11	2013	M,36	3°	Agent e não deter minad o	---	Bronc opneu monia	Sinal do Halo	Não
Caso 12	2013	F,33	3°	Agent e não deter minad o	---	Conso lidaçã o	Não	Não
Caso 13	2013	M,54	2°	<i>Mycobacter ium tuberc ulosis</i>	Teste terapê utico	Nódul os pulmo nares aleató rios	Não	Não
Caso 14	2013	M,40	3°	<i>Pseudomonas aerugi nosa</i>	Hemo cultura	Nódul os pulmo nares aleató rios	Sinal do Halo	Não
Caso 15	2013	M,45	8°	<i>Mycobacter ium tuberc</i>	LBA	Conso lidaçã o	Não	Não

				<i>ulosis</i>				
Caso 16	2013	M,55	2º	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Biópsia	Consolidação	Não	Não
Caso 17	2013	M,26	4º	Agente não determinado	---	Consolidação	Não	Não
Caso 18	2014	M,49	7º	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Bacilos no escarro	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 19	2014	F,31	8º	Agente não determinado	---	Consolidação	Não	Não
Caso 20	2014	F,52	10º	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Teste terapêutico	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 21	2014	M,42	5º	Candida sp não albicans	Hemocultura	Miliar	Não	Não
Caso 22	2014	M,40	3º	<i>A.bau manii</i> + <i>P.aeruginosa</i>	LBA + Cultura de secreção traqueal	Broncopneumonia	Não	Perda da função do enxerto
Caso 23	2014	M,42	2º	CMV	Antígeno viral	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 24	2014	F,32	3º	<i>Mycobacterium</i>	Teste terapêutico	Consolidação	Sinal do Halo	Não

				<i>tuberculosis</i>				
Caso 25	2014	M,27	3°	Agente não determinado	---	Nódulos pulmonares aleatórios	Sinal do Halo	Não
Caso 26	2014	M,59	3°	<i>Escherichia coli</i> multirresistente	Hemocultura	Broncopneumonia	Não	Óbito
Caso 27	2014	F,46	3°	CMV	Antigenemia viral	Intersticial	Não	Não
Caso 28	2014	M,50	4°	Agente não determinado	---	Nódulos pulmonares aleatórios	Não	Não
Caso 29	2014	F,38	4°	Agente não determinado	---	Nódulos pulmonares aleatórios	Sinal do Halo	Não
Caso 30	2014	M,36	2°	<i>Klebsiella pneumoniae</i> multirresistente	Hemocultura	Consolidação	Não	Não
Caso 31	2014	M,52	3°	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Hemocultura	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 32	2014	F,55	2°	<i>A. baumannii</i>	LBA	Broncopneumonia	Não	Não

Caso 33	2014	F,49	2°	B.cepacia	Hemocultura	Consolidação	Não	Não
Caso 34	2014	M,38	2°	Agente não determinado	---	Consolidação	Não	Óbito
Caso 35	2015	M,54	7°	Agente não determinado	---	Consolidação	Não	Não
Caso 36	2015	M,60	3°	Agente não determinado	---	Nódulos e Massas	Sinal do Halo	Não
Caso 37	2015	F,22	3°	<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Micobacterium tuberculosis</i>	LBA	Consolidação	Escavação	Não
Caso 38	2015	M,39	3°	<i>Micobacterium tuberculosis</i>	LBA	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 39	2015	F,58	3°	Agente não determinado	---	Broncopneumonia	Sinal do Halo	Óbito
Caso 40	2015	M,52	3°	<i>Micobacterium tuberculosis</i> + <i>Staphylococ</i>	LBA	Consolidação	Não	Não

				<i>cus aureus</i> <i>coagulase</i> <i>negativo</i>				
Caso 41	2015	M,38	1°	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Hemocultura	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 42	2015	F,42	3°	CMV	Antígeno viral	Intersticial	Não	Não
Caso 43	2015	M,37	4°	<i>Klebsiella pneumoniae</i> e multiresistente + <i>Aspergillus nidulans</i> + <i>Candida ssp</i>	Hemocultura	Nódulos pulmonares	Escavação	Óbito
Caso 44	2015	M,47	2°	<i>A.baumannii</i> + <i>P.aeruginosa</i>	Cultura de Secção Traqueal	Consolidação	Não	Não
Caso 45	2015	M,27	3°	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Teste terapêutico	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 46	2015	M,65	3°	Agente não determinado	---	Consolidação	Não	Não
Caso	2015	F,35	2°	Agente	---	Interst	Não	Não

47				e não determinado		icial		
Caso 48	2015	M,52	2°	Agente não determinado	---	Broncopneumonia	Não	Óbito
Caso 49	2016	M,64	3°	<i>Klebsiella pneumoniae</i> e multiresistente	Hemocultura	Nódulos pulmonares	Escavação	Óbito
Caso 50	2016	M,28	2°	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Aspergillus flavus</i>	LBA	Broncopneumonia	Não	Perda da função do enxerto
Caso 51	2016	M,46	2°	Agente não determinado	---	Consolidação	Não	Não
Caso 52	2016	F,60	5°	CMV	Antígeno viral	Intersticial	Não	Óbito
Caso 53	2016	F,31	10°	<i>Histoplasma sp.</i>	Biópsia	Nódulos miliares	Não	Não
Caso 54	2016	M,30	9°	Agente não determinado	---	Consolidação	Não	Não
Caso 55	2016	M,32	8°	Agente não determinado	---	Intersticial	Não	Não

				minad o				
Caso 56	2016	F,20	3°	Agent e não deter minad o	---	Bronc opneu monia	Não	Não
Caso 57	2016	M,69	3°	<i>Klebis iella pneu monia e</i>	Hemo cultur a	Nódul os aleató rios	Não	Óbito
Caso 58	2016	M,51	3°	<i>Micob acteri um tuberc ulosis</i>	Teste terapê utico	Nódul os aleató rios	Não	Não
Caso 59	2016	M,52	2°	<i>Klebis iella pneu monia e + Candi da não albica ns</i>	Hemo cultur a	Nódul os aleató rios	Escav ação	Não
Caso 60	2016	M,32	8°	<i>Pseud omon as aerugi nosa multir resiste nte</i>	Hemo cultur a	Nódul os aleató rios	Escav ação	Não
Caso 61	2016	M,59	3°	Agent e não deter minad o	---	Grand es nódul os e Massa s	Sinal do Halo	Não
Caso 62	2017	F,65	3°	<i>Serrat ia marce scens</i>	Hemo cultur a+ LBA	Nódul os miliar es	Não	Não
Caso	2017	M,56	12°	Agent	---	Interst	Não	Não

63				e não determinado		icial		
Caso 64	2017	M,34	4°	<i>Candida albicans</i>	Cultura de secreção traqueopulmonar	Nódulos e Massas	Não	Não
Caso 65	2017	M,35	5°	Agente não determinado	---	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 66	2017	M,50	3°	Agente não determinado	---	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 67	2017	M,48	2°	Agente não determinado	---	Nódulos aleatórios	Escavação	Óbito
Caso 68	2017	M,46	5°	Agente não determinado	---	Consolidação	Não	Não
Caso 69	2017	F,23	3°	CMV	Antígeno viral	Intersticial	Não	Não
Caso 70	2017	M,46	2°	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hemocultura	Consolidação	Não	Não
Caso 71	2017	M,25	2°	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Hemocultura	Nódulos pulmonares aleatórios	Não	Não

Caso 72	2017	M,39	2º	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	LBA	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 73	2017	M,33	5º	<i>Candida albicans</i> + <i>E.coli</i>	Hemocultura	Nódulos e Massas	Não	Óbito
Caso 74	2017	M,47	2º	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	LBA	Consolidação	Não	Não
Caso 75	2017	M, 34	5º	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Hemocultura	Consolidação	Não	Não
Caso 76	2017	F,33	2º	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Cultura de secreções	Nódulos miliares	Não	Não
Caso 77	2017	F,40	3º	<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Serratia marcescens</i>	Cultura de secreções	Nódulos miliares	Não	Não
Caso 78	2017	M,64	3º	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Hemocultura	Nódulos miliares	Não	Não
Caso	2017	M,42	7º	Agent	---	Interst	Não	Não

79				e não determinado		icial		
Caso 80	2017	F,22	1°	Agente não determinado	---	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 81	2017	F,62	9°	<i>Escherichia coli</i>	Hemocultura	Consolidação	Não	Não
Caso 82	2017	M,62	9°	Agente não determinado	---	Consolidação	Não	Não
Caso 83	2018	F,56	4°	Agente não determinado	---	Intersticial	Não	Não
Caso 84	2018	M,53	11°	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hemocultura	Broncopneumonia	Escavação	Não
Caso 85	2018	F,37	12°	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Teste terapêutico	Nódulos aleatórios	Não	Não
Caso 86	2018	F,30	2°	Agente não determinado	---	Grandes nódulos e massas	Não	Não
Caso 87	2018	M,59	2°	Agente não determinado	---	Consolidação	Não	Não
Caso 88	2018	F,77	2°	<i>Klebsiella pneu</i>	Hemocultura	Broncopneumonia	Não	Óbito

				<i>monia e</i>				
Caso 89	2018	F,62	3°	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Hemocultura	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 90	2018	M,47	4°	Agente não determinado	---	Intersticial	Não	Não
Caso 91	2018	M,45	3°	Agente não determinado	---	Consolidação	Não	Não
Caso 92	2018	M,35	3°	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Teste terapêutico	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 93	2018	M,35	3°	Agente não determinado	---	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 94	2018	M,52	3°	Agente não determinado	---	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 95	2018	M,26	5°	<i>Escherichia coli</i>	Hemocultura	Nódulos aleatórios	Não	Não
Caso 96	2018	F,48	3°	Agente não determinado	---	Broncopneumonia	Não	Não
Caso 97	2018	M,48	4°	Agente não determinado	---	Broncopneumonia	Não	Não

Caso 98	2018	M,42	6°	Agent e não determinado	---	Bronc opneumonia	Não	Não
Caso 99	2018	F,39	3°	Agent e não determinado	---	Bronc opneumonia	Não	Não
Caso 100	2018	M,60	10°	Aspergillus flavus	LBA	Nódulos aleatórios	Não	Não
Caso 101	2018	M,52	2°	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	LBA	Nódulos aleatórios	Não	Não

APÊNDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS

Dados demográficos do receptor

Nome: _____

Sexo: _____

Idade: _____

Data do transplante: _____

Pneumonia

Período (em meses após o transplante): _____

Agente etiológico identificado: () sim () não

Agente etiológico (classe): _____

Agente etiológico (espécie): _____

Tipo de exame microbiológico que diagnosticou o agente causal: _____

Tratamento realizado (específico ou empírico): _____

Desfecho da pneumonia: () cura () cura com perda do enxerto () óbito

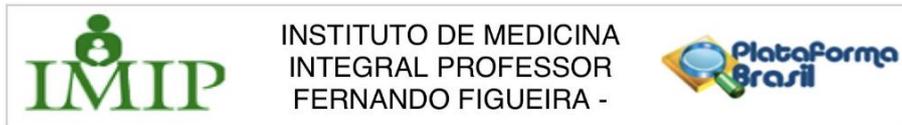
Tomografia computadorizada

Padrão tomográfico predominante _____

Achados acessórios: () sim () não

Quais: _____

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação entre as alterações tomográficas e os agentes etiológicos da pneumonia após o 1º ano de transplante renal em adultos

Pesquisador: LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 03221718.3.0000.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.174.617

Apresentação do Projeto:

Resposta às pendências em parecer anteriormente emitido por este CEP

Objetivo da Pesquisa:

Sem alterações

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Devidamente avaliados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Houve acatamento em relação à inclusão do TCLE e cronograma, entretanto, não houve esclarecimento quanto à utilização de tomografias no projeto.

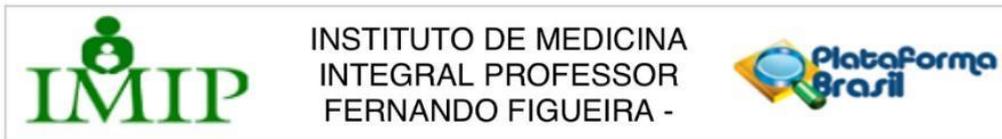
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

No projeto a seção de método deve estar descrita como nas informações básicas do projeto: "Será realizado um estudo transversal retrospectivo, baseado em análise de dados secundários de prontuários médicos E EM IMAGENS DE TOMOGRAFIA ARMAZENADAS DIGITALMENTE NO SERVIÇO DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DO INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA – IMIP , DE JANEIRO DE 2013 ATÉ JANEIRO DE 2018. OS PRONTUÁRIOS E OS EXAMES NÃO SERÃO RETIRADOS DA INSTITUIÇÃO HOSPITALAR.

Endereço: Rua dos Coelho, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-902
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



Continuação do Parecer: 3.174.617

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com acatamento da recomendação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1251177.pdf	18/02/2019 20:52:09		Aceito
Outros	cartadeencaminhamneto.pdf	18/02/2019 20:50:38	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	brochura.pdf	17/02/2019 20:12:39	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	16/02/2019 16:44:02	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2019.pdf	16/02/2019 11:52:15	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Outros	lattesfernandoborbaneto.pdf	20/11/2018 14:22:12	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Outros	curriculomiguelcalado.pdf	20/11/2018 14:21:25	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Outros	curriculolattespaularmarina.pdf	20/11/2018 14:20:24	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Outros	livia.pdf	19/11/2018 21:28:57	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Outros	esdras.pdf	19/11/2018 21:28:15	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Outros	luizotaviodeandradedamazio.pdf	19/11/2018 18:13:28	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Outros	camila.pdf	19/11/2018 18:10:15	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Declaração de	confidencialidade.pdf	13/11/2018	LUIZ OTAVIO DE	Aceito

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-902
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -



Continuação do Parecer: 3.174.617

Pesquisadores	confidencialidade.pdf	20:27:24	ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	09/11/2018 17:08:27	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	09/11/2018 17:07:59	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cartadeanuencia.pdf	09/11/2018 16:57:45	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
Outros	SIGAP.pdf	09/11/2018 16:53:04	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	08/11/2018 16:05:11	LUIZ OTAVIO DE ANDRADE DAMAZIO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 27 de Fevereiro de 2019

Assinado por:

**Lygia Carmen de Moraes Vanderlei
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-902
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br

ANEXO B – CONCEITOS E CRITÉRIOS PARA PNEUMONIA EM IMUNOSSUPRIMIDOS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de Infecção relacionada à saúde. Série: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços em Saúde. Anvisa, 2017.

Pneumonia em pacientes imunossuprimidos é definida como

Paciente **COM** doença cardíaca ou pulmonar de base com **DUAS** ou mais radiografias de tórax seriadas com um dos seguintes achados, persistentes, novos ou progressivos:

- Infiltrado;
- Opacificação;
- Cavitação;
- Pneumatocele, em crianças menores de 1 ano.

E pelo menos **UM** dos seguintes sinais e sintomas:

- Febre (temperatura > 38°C), sem outra causa associada;
- Alteração no nível de consciência, sem outra causa aparente, em pacientes > 70 anos;
- Surgimento de secreção purulenta ou mudança das características da secreção ou aumento da secreção ou aumento da necessidade de aspiração;
- Início ou piora da tosse ou dispneia ou taquipneia;
- Ausculta de roncocal ou estertores;
- Piora da troca gasosa (dessaturação, como por exemplo PaO₂/FiO₂ < 240) ou aumento da oferta de oxigênio ou aumentos dos parâmetros ventilatórios;
- Hemoptise;
- Dor pleurítica.

E pelo menos **UM** dos resultados abaixo:

- Hemocultura positiva, sem outro foco de infecção;
- Cultura positiva do líquido pleural;
- Cultura quantitativa positiva de secreção pulmonar obtida por procedimento com menor potencial de contaminação (LBA e escovado protegido);
- Na bacterioscopia do LBA, achado de > 5% de leucócitos e macrófagos contendo microorganismos (presença de bactérias intracelulares);
- Cultura positiva de tecido pulmonar;
- Exame histopatológico mostrando pelo menos 1 das seguintes evidências de pneumonia:
 - * formação de abscesso ou foco de consolidação com infiltrado de polimorfonucleares nos bronquíolos e alvéolos ou
 - * evidência de invasão do parênquima pulmonar por hifas ou pseudohifas;
- Vírus, *Bordetella*, *Legionella*, *Chlamydia* ou *Mycoplasma* identificados a partir de cultura de secreção ou tecido pulmonar ou identificados a partir de teste microbiológico realizado para fins de diagnóstico clínico ou tratamento;
- Aumento de 4 vezes nos valores de IgG de sorologia para patógeno (Ex: influenza);
- Aumento de 4 vezes na sorologia para *Legionella pneumophila* no sorogrupo 1 titulada >1:128 na fase aguda e convalescença por imunofluorescência indireta;

- Detecção de antígeno de *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 em urina;
- Identificação de *Candida* ssp. em amostra de sangue e secreção respiratória (escarro, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar ou escovado protegido);
- Evidência de fungo em amostra obtida por procedimento com menor potencial de contaminação
(ex: LBA ou escovado protegido) de uma das seguintes:
 - * exame de microscopia direta;
 - * cultura positiva de fungo;
 - * teste diagnóstico teste laboratorial (não cultura).

ANEXO C – DEFINIÇÃO DOS PRINCIPAIS DESCRITORES DA TC DE TÓRAX RELACIONADOS À PNEUMONIA

Silva IS, Marchiori E, Souza Júnior A, Muller NL. Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax. J Bras Pneumol 2010;36(1):99-123.

Consolidação:

Definida como aumento da atenuação do parênquima pulmonar que impede a visualização dos vasos e dos contornos externos das paredes brônquicas. Broncogramas aéreos podem ser encontrados.

Nódulo:

Opacidade focal arredondada, ou pelos menos parcialmente delimitada, menor que 3,0 cm de diâmetro, geralmente com densidade de partes moles ou cálcio. Quando menor que 1,0 cm, sugere-se qualificá-lo como “pequeno nódulo”. Se menor que 3 mm, o termo micronódulo pode ser empregado.

Massa:

Qualquer lesão expansiva pulmonar, pleural, mediastinal ou da parede torácica, com densidade de parte moles, gordura ou óssea, maior que 3,0 cm, com contornos pelo menos parcialmente definidos, fora da topografia cissural, independentemente das características de seus contornos ou da heterogeneidade de seu conteúdo.

Cavidade (Escavação):

Representa espaço que contém gás, com ou sem nível líquido, dentro de um nódulo, massa ou consolidação pulmonar.

Sinal do halo:

Opacidade em vidro fosco que circunda um nódulo, massa ou consolidação.

Interstício:

Rede de tecido conjuntivo que se espalha pelos pulmões.

Padrão de árvore em brotamento:

Opacidades ramificadas centrolobulares com pequenas nodulações nas extremidades. Representam, na maioria dos casos, bronquíolos dilatados e preenchidos por material patológico, significando, em geral, doença de vias aéreas, comum em processos infecciosos.

Padrão de pavimentação em mosaico:

Superposição de opacidades em vidro fosco, linhas intralobulares e espessamento de septos interlobulares.

Vidro fosco:

Aumento da densidade do parênquima pulmonar em que permanecem visíveis os contornos

dos vasos e brônquios no interior da área acometida por um processo patológico.

Padrão nodular centrolobular:

Padrão de pequenos nódulos que ocupam a porção central do lóbulo pulmonar secundário, em geral, associado a doenças do bronquíolo.

Padrão nodular miliar:

Padrão de distribuição de pequenos nódulos de forma aleatória pelos pulmões.