

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

**Douglas Zaione Nascimento**

**Avaliação Tomográfica de  
Aprisionamento Aéreo por  
Densitovolumetria Pulmonar para  
Diagnóstico da Síndrome de  
Bronquiolite Obliterante  
em Pacientes Transplantados  
Pulmonares Unilaterais**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre  
2020

Douglas Zaione Nascimento

**Avaliação Tomográfica de  
Aprisionamento Aéreo por  
Densitovolumetria Pulmonar para  
Diagnóstico da Síndrome de  
Bronquiolite Obliterante  
em Pacientes Transplantados  
Pulmonares Unilaterais**

Tese submetida ao Programa de  
Pós-Graduação em Patologia da  
Universidade Federal de Ciências da  
Saúde de Porto Alegre como  
requisito para a obtenção do grau de  
Doutor

Orientador: Dr. Bruno Hochhegger

Porto Alegre  
2020

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Nascimento, Douglas Zaione

Avaliação tomográfica de aprisionamento aéreo por densitovolumetria pulmonar para diagnóstico da Síndrome de Bronquiolite Obliterante em pacientes transplantados pulmonares unilaterais / Douglas Zaione Nascimento. - 2020.

83 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-graduação em Patologia, 2020.

Orientador: Bruno Hochhegger.

1. Transplante de pulmão. 2. Tomografia computadorizada. 3. Rejeição de enxerto. 4. Bronquiolite obliterante. I. Hochhegger, Bruno. II. Título.

UFCSPA - Biblioteca Paulo Lacerda de Azevedo

## **Agradecimentos**

A caminhada até a concretização desta importante etapa foi longa e as bases para sua execução iniciaram-se há bastante tempo. Agradeço a todos os amigos e colegas que de alguma forma prestaram seu auxílio e a tornaram menos laboriosa. Todos foram muito importantes. Algumas individualizações, são necessárias pois impactaram mais diretamente nesse resultado.

Primeiramente minha família, em especial, meus pais que sempre me ensinaram a importância da ética e de uma conduta sempre virtuosa. Muito dessa jornada é reflexo disso e de nunca terem poupado esforços para minha educação e crescimento.

À Renata, pela grande ajuda e compreensão nos momentos difíceis e de maior estresse, onde prontamente abdicou do seu tempo de convívio e lazer e ainda teve paciência para suportar meu mau humor recorrente.

Agradeço ao Dr Bruno Hochegger, meu orientador e amigo que muito ajudou na elaboração desta tese e pelos grandes ensinamentos repassados.

A excelente receptividade nessa instituição foi fundamental. Agradeço a toda equipe do Pavilhão Pereira Filho pelos ensinamentos que me trouxeram durante minha formação e que seguem sendo repassados no contato diário durante a assistência aos nossos pacientes.

É muito importante mencionar, também, um agradecimento ao Dr José Camargo pela confiança em mim depositada ao ingressar na equipe de transplante pulmonar e pelo esforço e competência em iniciar e, principalmente, manter um serviço de mais alta complexidade a partir de

recursos escassos e obtendo resultados admiráveis. Por fim, um agradecimento aos meus colegas da equipe clínica do transplante pulmonar que são, também, grandes responsáveis pela manutenção dos resultados obtidos no serviço. Obrigado pela ajuda, pela confiança e pelo aprendizado que me possibilitam todos os dias. Vocês são fundamentais para o enfrentamento e para a superação de todas as dificuldades que nos deparamos rotineiramente e foram muito importantes para a execução desse projeto.

## Resumo da Dissertação

**Introdução:** A sobrevida no longo prazo após o transplante pulmonar é limitada pela disfunção crônica do enxerto, representada principalmente pela síndrome da bronquiolite obliterante (SBO) que é caracterizada por um processo de obliteração multifocal das pequenas vias aéreas. O diagnóstico de SBO é feito através da espirometria e a tomografia computadorizada (TC) de tórax tem um papel complementar. O aprisionamento aéreo é o principal achado tomográfico nos pacientes transplantados pulmonares com SBO.

**Objetivos:** Avaliar e quantificar o aprisionamento aéreo na TC de tórax de pacientes submetidos a transplante pulmonar unilateral e correlacionar essas aferições com o diagnóstico de SBO.

**Material e Métodos:** Foram incluídos pacientes transplantados pulmonares unilaterais realizados em único centro e foi avaliado o grau de aprisionamento aéreo por três diferentes métodos: índice de aprisionamento aéreo na expiração (ATl<sub>exp</sub>), densidade pulmonar média na expiração (MLD<sub>exp</sub>) e razão entre a densidade pulmonar média na expiração e na inspiração (E/I-ratio(MLD)). Os resultados foram correlacionados com o diagnóstico de SBO.

**Resultados:** No total de 46 pacientes na amostra, 12 tinham o diagnóstico de SBO. Os métodos de ATl<sub>exp</sub> e de E/I-ratio(MLD) tiveram uma acurácia de 85% e 90% para detecção de SBO, respectivamente. O limiar para detecção pelo ATl<sub>exp</sub> foi  $>0.06$  e pelo E/I-ratio (MLD) foi de 0.93. O MLD<sub>exp</sub> teve uma acurácia de 83,3% para um limite mínimo de densidade pulmonar média de -737 UHs.

**Conclusão:** Os três diferentes métodos utilizados no estudo são de fácil aferição através da TC de tórax e podem trazer importantes informações acerca dos enxertos pulmonares com promissora correlação com o diagnóstico de SBO nos pacientes submetidos a transplante pulmonar unilateral.

**Palavras-chave:** Transplante de pulmão, Tomografia Computadorizada, Rejeição de Transplante

### **Abstract**

**Introduction:** Long-term survival after lung transplantation (LT) is often hampered by chronic lung allograft dysfunction (CLAD). The main phenotype of CLAD is the bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) which is characterized of multifocal obliteration of the small airways. The diagnosis of BOS is made by spirometry and the computed tomography (CT) is commonly used to complement BOS evaluation with air trapping (AT) as a frequent finding.

**Aim of study:** To evaluate air trapping on chest computed tomography (CT) of single lung transplant (SLT) patients and correlating CT findings with the diagnosis of BOS.

**Materials and methods:** Adult patients who had a SLT at a single transplant center and underwent CT scan at any time after transplantation were included. Air trapping were measured by three different methods: expiratory air-trapping index (AT<sub>exp</sub>), mean lung density on expiratory acquisition (MLD<sub>exp</sub>) and expiratory to inspiratory ratio of mean lung density (E/I-ratio(MLD)).

**Results:** In total, 46 patients were included in the analysis. Within this sample, 12 patients had BOS. AT<sub>exp</sub> and E/I-ratio(MLD) have had accuracy of 85%

and 90% in detect BOS patients, with threshold of  $ATI_{exp} > 0.06$  and threshold ratio E/I-ratio(MLD) of 0.93.  $MLD_{exp}$  also is promising in the diagnosis of BOS, with an accuracy of 83,3% when using mean lung density of -737 HUs.

**Conclusion:** The three different methods used in the study are easy to evaluate on CT of the chest, which is often performed in post transplant patients. They can provide insight into transplant status and show promising correlation with BOS in SLT patients.

**Keywords:** Lung Transplantation, Computed Tomography, Graft Rejection

## Lista de abreviaturas

ATIexp - Índice de aprisionamento aéreo

ATS - *American Thoracic Society*

BAAR - Bacilo álcool-ácido resistente

BO - Bronquiolite obliterante

CVF - Capacidade vital forçada

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

DSA - Anticorpo específico contra o doador

E/I-ratio(MLD) - Razão entre a densidade pulmonar média na expiração e na inspiração

EMT - Epitélio mesenquimal de transição

FEF<sub>25-75%</sub> - Fluxo expiratório médio

HLA - Antígeno leucocitário humano

ISHLT - *International Society for Heart and Lung Transplantation*

MLDexp - Densidade pulmonar média na expiração

ROC - *Receiver Operating Characteristic*

SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SBO - Síndrome da bronquiolite obliterante

TC - Tomografia computadorizada

TFP - Teste de função pulmonar

UH - Unidade Hounsfield

VEF1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## Lista de Figuras

Figura 1 - Fotografia do tomógrafo computadorizado de 64 canais (Somatom Sensation Cardiac 64 CT) no qual foram obtidas as imagens tomográficas. ...47

Figura 2 - Escanograma de tórax, para orientação na aquisição da imagem tomográfica. .... 48

Figura 3 - Série de cortes axiais obtidos após varredura helicoidal, em apneia inspiratória (um em cada 20 cortes contíguos estão representados). .... 49

Figura 4 - Estação de trabalho utilizada para o processamento das imagens - uma Syngo InSpace4D, fabricada pela Siemens (Erlangen, Germany). .... 50

Figura 5 - Demonstração da tela da estação de trabalho. As três imagens de tomografia mostram todo o intervalo de densidades. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -400UH em um único corte tomográfico coronal. Note que o ar externo ao paciente é selecionado juntamente com o volume pulmonar total, inclusive com gases colônicos (seta). .... 53

Figura 6 - Demonstração da tela da estação de trabalho. As três imagens de tomografia mostram todo o intervalo de densidades. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -400UH em

todo o volume tridimensional. Note que o ar externo ao paciente é selecionado juntamente com o volume pulmonar total, inclusive com gases colônicos, que apresentam nesta imagem todo seu volume (seta). ..... 54

Figura 7 - Um corte axial em A e coronal em B, demonstrando a seleção automática de bordas realizada pelo programa. Note que as linhas que circundam cada um dos pulmões representam a seleção realizada pelo programa. .... 55

Figura 8 - Demonstração da tela da estação de trabalho. As três imagens de tomografia mostram todo o intervalo de densidades e a seleção automática de bordas realizada pelo programa. Note as linhas que circundam as margens dos pulmões direito e esquerdo. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -250UH em todo o volume tridimensional. Note que o ar externo ao paciente foi excluído. .... 56

Figura 9 - Demonstração da tela da estação de trabalho. A imagem superior esquerda é a tabela fornecida pelo programa com os resultados das variáveis. A imagem superior esquerda é o histograma de densidades do volume pulmonar em relação a sua frequência absoluta. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -400UH em todo o volume tridimensional. .... 57

Figura 10 - Demonstração da tela da estação de trabalho. A imagem superior esquerda é a tabela fornecida pelo programa com a distribuição das

densidades. A imagem superior esquerda é o histograma de densidades do volume pulmonar em relação a sua porcentagem de aparição. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -400UH em todo o volume tridimensional. A imagem inferior esquerda é um corte tomográfico axial com a representação da distribuição de densidades.

.....58

Figura 11 - Um corte axial em A e sagital em B demonstrando as áreas das faixas de densidades selecionadas sobre o volume total de dados. .... 59

### **Lista de Tabelas**

Tabela 1 - Classificação e estágios da síndrome da bronquiolite obliterante segundo as diretrizes da ISHLT/ATS/ERS de 2014. .... 23

## SUMÁRIO

<b>1. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1. A Síndrome da Bronquiolite Obliterante (SBO) e sua relevância na     limitação da sobrevida após o transplante pulmonar .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2. Patologia da Síndrome da Bronquiolite Obliterante .....</b>	<b>16</b>
<b>1.3. Definição e critérios diagnósticos da Síndrome da Bronquiolite     Obliterante.....</b>	<b>20</b>
<b>1.4. A tomografia computadorizada de tórax e a Síndrome da Bronquiolite Obliterante .....</b>	<b>23</b>
<b>2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>37</b>
<b>3. OBJETIVOS E MÉTODOS .....</b>	<b>45</b>
<b>3.1. Objetivos .....</b>	<b>45</b>
<b>3.2. Seleção dos pacientes e desenho do estudo .....</b>	<b>45</b>
<b>3.3. A avaliação das imagens .....</b>	<b>47</b>
<b>3.4. A avaliação espirométrica e a correlação com os índices tomográficos .....</b>	<b>59</b>
<b>4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS.....</b>	<b>62</b>
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>80</b>
<b>6. ANEXOS .....</b>	<b>82</b>
<b>6.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA.....</b>	<b>82</b>

## 1. REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 – A Síndrome da Bronquiolite Obliterante (SBO) e sua relevância na limitação da sobrevida após o transplante pulmonar.

O transplante pulmonar é a única modalidade de tratamento que melhora significativamente a sobrevida e a qualidade de vida de pacientes com doença pulmonar avançada e que preencham os critérios para o uso dessa terapêutica. Apesar disso, a rejeição crônica do enxerto e as taxas de mortalidade são superiores à maioria dos transplantes de outros órgãos sólidos. Segundo a “*International Society for Heart and Lung Transplantation*” (ISHLT) a sobrevida após o transplante pulmonar encontra-se em torno de 5,9 anos. De 1996 até 2003 estima-se que a sobrevida média era de 5,3 anos e antes de 1996 era de cerca de 3,9 anos. O ganho na sobrevida ocorreu, basicamente, devido a melhores desfechos operatórios e perioperatórios, tanto em técnicas cirúrgicas quanto na prevenção e tratamento das complicações precoces, principalmente as infecções. Na avaliação temporal, as taxas de mortalidade após o primeiro ano de transplante tiveram pouca mudança nesses períodos. A grande limitação para os pacientes viverem mais no longo prazo continua sendo a rejeição crônica do enxerto, cujo protótipo e principal representante é a síndrome da bronquiolite obliterante. Essa síndrome é a principal causa de morte para os receptores pulmonares após o primeiro ano. Acomete mais de 50% dos pacientes até o quinto ano e cerca de 76% dos pacientes que alcançam 10 anos após o transplante. A sobrevida média após o diagnóstico, se forem adotadas medidas terapêuticas precoces, encontra-se

entre 3 a 5 anos. O aumento do grau de acometimento pela SBO causa dispneia progressiva e importante limitação para esses pacientes. Seu melhor entendimento e adoção de medidas efetivas para controle têm sido um grande desafio aos centros transplantadores pois, além de ser limitante para a sobrevida, a SBO causa significativa morbidade, piora qualidade de vida e eleva os custos com os cuidados de saúde nessa população. (1 – 4)

Conhecida desde 1984, a SBO é caracterizada por uma obliteração progressiva das pequenas vias aéreas que é tipicamente acompanhada por um declínio persistente nas avaliações espirométricas após o transplante, com um padrão tipicamente obstrutivo. A alteração histopatológica da síndrome é a bronquiolite obliterante (BO) e resulta de injúrias aos bronquíolos terminais e aos bronquíolos respiratórios por uma variedade de potenciais causas e a progressiva obliteração das pequenas vias aéreas é representada por inflamação linfocítica da submucosa brônquica com posterior desenvolvimento de fibrose. (3,5) Devido a uma heterogeneidade de acometimento, tanto espacial como temporal, a avaliação histológica através da biópsia transbrônquica tem baixo rendimento diagnóstico para BO. (6) Como a avaliação funcional através da espirometria tem fácil execução e reprodutibilidade, assim como estreita relação com a severidade da BO, tornou-se o método diagnóstico. Teve seu algoritmo de classificação adotado em 1993 pela “International Society for Heart and Lung Transplantation” utilizando um sistema baseado na aferição espirométrica seriada após o transplante, sendo utilizado o termo “Síndrome da bronquiolite obliterante (SBO)” para designar o diagnóstico quando não há confirmação histológica de BO. Mais tarde, em

2002 e posteriormente em 2014 foram efetuadas algumas modificações no algoritmo oficial, as quais são ainda utilizadas atualmente. (1,7,8)

Como o processo imunológico de desenvolvimento de SBO é complexo e os fatores causais são multifatoriais, não surpreende o fato de não existir uma estratégia terapêutica uniforme para o tratamento dessa complicação. Os estudos com as diversas estratégias para tratamento geram algum desapontamento pois as interpretações são dificultadas, principalmente, por pequenas amostragens e pela falta de controles adequados. (4,9) As estratégias mais utilizadas atualmente giram em torno do tratamento das complicações relacionadas à gênese de SBO, como o uso de pulsoterapia com corticosteroides para os episódios de rejeição aguda e tratamento de potenciais causas infecciosas. (9)

O manejo específico que é classicamente o mais utilizado na maior parte dos centros transplantadores contempla a adoção de um regime de imunossupressão bem ajustado, principalmente com a inclusão de micofenolato, tacrolimo e/ou sirolimo em doses otimizadas. (4, 10-13) Recentemente, o uso de azitromicina mostrou-se promissor na estabilização e no ganho espirométrico em pacientes com SBO e tem sido bastante utilizado. Não existe um consenso sobre momento ou tempo de duração do tratamento, mas tem sido proposto que a resposta é mais efetiva em um subgrupo de pacientes que possuem neutrofilia no lavado broncoalveolar. (14 – 17)

Outros tratamentos têm sido estudados com potencial resposta como o uso do antileucotrieno montelucaste e do antifibrótico pirfenidona. Outras alternativas como fotoforese extracorpórea, depleção linfocítica induzida por radiação e funduplicatura para tratamento de refluxo gastroesofágico também

podem ter algum papel no tratamento. (18 – 23) Entretanto, não existe padronização nem definição de um perfil de paciente para a aplicação dessas estratégias que também acabam sendo de uso limitado por alguns fatores como o alto custo, as possíveis complicações pelo caráter invasivo do tratamento e pelos efeitos colaterais relacionados, principalmente, ao risco de infecções graves. (4,9) No estágio final de acometimento, o retransplante, quando possível, acaba sendo a terapêutica definitiva para os pacientes com SBO. (24,25)

Embora o tratamento da SBO seja cercado de incertezas quanto a indicação e efetividade, existe convicção de que o diagnóstico precoce é de suma importância. A identificação em estágio inicial favorece a individualização do tratamento e possibilita adoção de medidas que, quando realizadas precocemente, são as mais eficazes para estabilização ou redução da taxa de declínio funcional nos pacientes com SBO.

## 1.2 – Patologia da Síndrome da Bronquiolite Obliterante

A patogênese da SBO é complexa e ainda não existe um completo entendimento da sua ocorrência, mas é dirigida por mecanismos aloimunes e não aloimunes que podem agir isolados ou em combinação. A avaliação histológica das vias aéreas do enxerto sugere que a o processo da doença inicia com um infiltrado linfocítico da submucosa (bronquiolite linfocítica) seguido por injúria do epitélio celular, necrose e ulceração da mucosa. A reação inflamatória associada, que ocorre no lúmen, resulta em recrutamento e proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, levando a obliteração total ou

subtotal do lúmen das vias aéreas. Embora ainda controverso, o epitélio mesenquimal de transição (EMT) pode desempenhar algum papel no processo fibroproliferativo. (26 – 28)

As vias aéreas têm contato direto com o meio externo e, invariavelmente, todos os dias acabam sendo submetidas a diferentes graus de danos e injúrias. Fisiologicamente, o reparo desses danos depende do equilíbrio das repostas imunes tipo 1,2 e 17, com as células T regulatórias. Uma quebra desse equilíbrio pode levar a aumento de mediadores inflamatórios, principalmente interleucinas com consequente fibroproliferação das vias aéreas do enxerto e SBO. Vários fatores podem colaborar para esse desequilíbrio, dentre os quais podemos destacar a captação do enxerto, implantação e tempo de isquemia, episódios repetidos de rejeição aguda e infecções. (4) Esses e outros estímulos podem levar à ativação do sistema imune por diversos mecanismos:

**REATIVIDADE ALOIMUNE** - A resposta imune a tecidos alogênicos é mediada por moléculas do complexo maior de histocompatibilidade. Em humanos eles são conhecidos como antígenos leucocitários humanos (HLA). Os de Classe I (A, B e C) são expressos pela maioria das células nucleadas e os de classe II (DR, DP e DQ) são expressos apenas por células apresentadoras de antígeno, derivadas da medula óssea. Essas moléculas desempenham um papel crucial para o sistema imune através da apresentação de peptídeos de forma que possam ser reconhecidos pelas células T do receptor. A rejeição do enxerto ocorre pela citotoxicidade causada pelas células T e pode ocorrer por vias diretas ou indiretas. Classicamente, a SBO é considerada o estágio final das

diversas injúrias aloimune mediadas ao pulmão transplantado. Diversos estudos mostraram que episódios repetidos de rejeição aguda, rejeição aguda grave ou de apresentação tardia são preditores de maior risco de desenvolvimento de SBO. Esses episódios são diagnosticados através de biópsias transbrônquicas e caracterizam-se pela presença de infiltrados inflamatórios linfocíticos perivasculares (tipo A) ou em torno das vias aéreas (tipo B). (29 – 32)

**IMUNIDADE HUMORAL** - O desenvolvimento de anticorpos ocorre através do reconhecimento de antígenos por parte das células B. Eles podem permanecer ativos e circulantes no plasma ou em estado latente na forma células B de memória, capazes de secretar anticorpos específicos quando reexpostos aos antígenos ou outros estímulos como infecções. A rejeição mediada por anticorpos é responsável por uma grave e bem descrita complicação quando ocorre precocemente após o transplante na forma de rejeição hiperaguda e está relacionada a aloanticorpos específicos contra o HLA do doador (DSA) já existentes antes do transplante. Não existem critérios bem definidos para quando essa entidade ocorre tardiamente após o transplante, mas sugere-se que, a presença de capilarite neutrofílica na ausência de infecção em atividade, em conjunto com a identificação de DSA são fortes indicadores da presença de rejeição mediada por anticorpos em fases tardias do transplante. À despeito dessas controvérsias, existem evidências de que qualquer presença de anticorpos anti-HLA é um preditor do desenvolvimento de SBO. (4, 33 – 37)

**AUTOIMUNIDADE** - Resposta Imunológica a autoantígenos ocultos e seus determinantes pode contribuir na patogênese da rejeição crônica. Episódios de rejeição aguda, infecções ou outras injúrias ao pulmão transplantado podem

levar a exposição de alguns componentes celulares específicos que funcionam como autoantígenos e determinar a iniciação de uma resposta imune conhecida como autoimunidade pós-transplante. A Col (V) (componente celular presente nos tecidos conectivos perivasculares/peribrônquicos) e a K-alfa1 tubulina (presente no epitélio das vias aéreas) podem funcionar como autoantígenos. (4)

IMUNDADE INATA - Uma crescente quantidade de dados na literatura apoia uma associação entre SBO e resposta não aloimune a injúrias locais e antígenos estranhos não relacionados com o sistema de histocompatibilidade do doador. Insultos de ocorrência comum nos pacientes transplantados, como infecções, doença aspirativa e isquemia-reperfusão podem atuar como sinalizadores para as células apresentadoras de antígeno que podem ativar as células T aloreativas. Dessa forma, a imunidade inata funciona como um importante cofator ligando esses mecanismos de injúria pulmonar não relacionados com aloimunidade ao aceleração da resposta aloimune e culminando com o desenvolvimento de SBO. (4, 38, 39)

A disfunção primária do enxerto ocorre nas primeiras 72 horas após o transplante através de uma injúria aguda no pulmão transplantado causada por mediadores inflamatórios e relacionado com os processos de morte encefálica, explante, isquemia fria e reperfusão. Além de alta mortalidade precoce, existem evidências de que a disfunção primária do enxerto também contribui para mortalidade tardia e é um fator independente para o desenvolvimento de SBO. (40 – 42) A doença do refluxo gastroesofágico é bastante comum após o transplante pulmonar pois fatores relacionados ao retardo do esvaziamento gástrico, denervação pulmonar, debilidade do reflexo da tosse e limpeza

mucoiliar ineficiente contribuem para sua ocorrência. (43 – 45) Estudos mostram relação do refluxo com a imunidade inata e um risco aumentado para episódios de rejeição aguda e para SBO. Infecções recorrentes por vírus (especialmente o citomegalovírus), bactérias e fungos, assim como colonização por esses últimos germes, também estão associados com maior risco de para SBO e SBO grave. (46 – 50)

### 1.3 – Definição e critérios diagnósticos da Síndrome da Bronquiolite Obliterante

A confirmação histológica da BO por biópsia transbrônquica é difícil porque a doença ocorre através de um acometimento pulmonar heterogêneo, temporal e espacialmente. Ainda, o método acaba sendo pouco sensível pois a biópsia transbrônquica é feita de maneira aleatória e os fragmentos geralmente são insuficientes para o diagnóstico. Devido a essas dificuldades, em 1993, um comitê da ISHLT propôs uma descrição clínica de BO chamada síndrome da bronquiolite obliterante (SBO). Essa nova síndrome foi definida por alterações específicas na função pulmonar, em detrimento da avaliação histológica. O consenso vigente atualmente foi adotado depois de atualizações em 2002 e 2014. (1,7,8)

A SBO é caracterizada por uma deterioração da função do enxerto pulmonar secundária à obstrução persistente do fluxo aéreo após a exclusão de outras possíveis causas para essa alteração. Conforme o consenso, as principais causas alternativas a serem excluídas são: rejeição aguda, infecção, alterações relacionadas ao pulmão nativo em receptores unilaterais, ganho excessivo de peso, alterações de anastomoses e problemas técnicos na

execução da espirometria. As variáveis espirométricas utilizadas para a avaliação são o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), o fluxo expiratório médio ( $FEF_{25-75\%}$ ) e a capacidade vital forçada (CVF). A SBO é definida funcionalmente como uma queda de 20% ou mais do valor de base do  $VEF_1$ . É importante destacar que uma espirometria isolada não pode ser considerada para redução do  $VEF_1$ . Deve ser utilizada a média de duas espirometrias realizadas sem o uso de broncodilatador e com um tempo mínimo de 3 semanas entre elas. Conforme evolução da intensidade de obstrução, a SBO pode ser dividida em estágios de 1 a 3, os quais refletem a gravidade da doença e estão descritos na tabela 1.

Quando não existe obstrução ao fluxo aéreo ou quando a redução do  $VEF_1$  for menor que 20%, o termo “SOB 0” é utilizado. Na tentativa de diagnóstico mais precoce, foi instituído um potencial estágio de SOB, designado por “SBO 0-p”. Nesse novo estágio, além da avaliação do  $VEF_1$ , também é utilizado o  $FEF_{25-75\%}$ . A “SOB 0-p” ocorre quando existe uma queda de 10% a 19% no  $VEF_1$  e/ou quando há uma queda de 25% ou mais no  $FEF_{25-75\%}$ , sempre utilizando o conceito do valor de base para estimar a redução. (tabela 1)

A valor de base é definido como uma média dos dois maiores valores espirométricos obtidos após o transplante, sem o uso de broncodilatador, com um tempo mínimo de 3 semanas entre eles. Essa definição é válida tanto para o  $VEF_1$  quanto para o  $FEF_{25-75\%}$ . Para estimativa de tempo, aplica-se o conceito da data de base, que é o dia de realização da espirometria mais antiga, dentre as duas utilizadas para o cálculo do valor de base.

Tanto para o diagnóstico quanto para a definição do estágio de SBO, vale a mesma regra da média de duas espirometrias realizadas sem o uso de broncodilatador e com um tempo mínimo de 3 semanas entre elas. A data na qual o paciente entra em um novo estágio de SBO fica estabelecida como a data do primeiro exame realizado para confirmação daquele estágio.

Na avaliação da espirometria, se houver uma queda concomitante na CVF, fica caracterizada a presença de um distúrbio restritivo em vez de um distúrbio obstrutivo e o caso não pode ser categorizado como SBO. Diante disso, doenças ou modificações específicas que causam esse tipo de alteração devem ser investigadas.

Dentro de cada um dos estágios de SOB, ainda pode-se utilizar a letra “a” ou “b” como um subgrupo. O primeiro indica que não foi efetuada biópsia ou que não foi identificada bronquiolite obliterante na avaliação histológica. O segundo, indica que BO foi identificada através da histologia.

Embora a SBO seja considerada uma alteração irreversível, uma minoria de pacientes pode apresentar alguma melhora espirométrica ao longo do tempo. Quando isso acontece e caracteriza uma troca para um estágio menor de SBO, esse novo estágio deve ser descrito da maneira convencional; entretanto, imediatamente após esse valor, deve-se colocar entre parênteses o número referente ao pior estágio ao qual o paciente já pertenceu.

Tabela 1: Classificação e estágios da síndrome da bronquiolite obliterante (SBO) segundo as diretrizes da ISHLT/ATS/ERS de 2014.

<b>Graus de SBO</b>	<b>Varição (%) da espirometria de base</b>
0	VEF <sub>1</sub> > 90% e FEF <sub>25-75%</sub> > 75%
0-p	VEF <sub>1</sub> 81 - 90% e/ou FEF <sub>25-75%</sub> ≤ 75%
1	VEF <sub>1</sub> 66 - 80%
2	VEF <sub>1</sub> 51 - 65%
3	VEF <sub>1</sub> ≤ 50%

#### 1.4 - A tomografia computadorizada de tórax e a Síndrome da Bronquiolite Obliterante

Há bastante tempo já existe o interesse de correlacionar alterações tomográficas com o diagnóstico de SBO. Com o objetivo de buscar achados característicos nos pacientes com BO, os primeiros estudos sobre o tema indicaram uma associação com a presença de dilatação brônquica e, principalmente, aprisionamento aéreo. (51-56) Primeiramente, Worthy et al. (1997) encontraram uma sensibilidade de 80% e especificidade de 94% para BO em tomografias com o achado de aprisionamento aéreo, que foi considerado positivo quando acometia mais de um segmento na avaliação da TC em expiração.(54) Entretanto, foram incluídos somente 15 pacientes no estudo e todos os diagnósticos foram feitos com base somente no achado histológico. Os controles consistiam em apenas 5 transplantados pulmonares sem evidência de BO na biópsia e os 13 demais eram indivíduos sem doenças

pulmonares. Outra limitação foi que as aquisições em expiração forçada na TC foram feitas somente em 5 dos pacientes com diagnóstico de BO. Um ano depois, Leung et al. (1998) acharam resultados semelhantes: 10 de 11 pacientes com BO tinham aprisionamento aéreo, comparados com 2 de 10 pacientes sem alterações na biópsia ou em teste de função pulmonar (TFP) (sensibilidade: 91%, especificidade: 80% e acurácia: 86%). (55) Os estudos subsequentes já encontraram resultados menos expressivos. Lee et al. (2000) avaliaram 27 pacientes transplantados pulmonares que foram divididos em 2 grupos: pacientes com BO comprovada por biópsia e pacientes com biópsia normal. Esse segundo grupo ainda foi subdividido em pacientes com ou sem alterações de TFP. O grau de aprisionamento aéreo foi estimado em 3 níveis e atribuído um valor de 0 – 4 conforme a extensão do achado por área seccional de cada pulmão (0: sem aprisionamento aéreo, 1: 1% - 25%, 2: 26% - 50%, 3: 51% - 75% e 4: 76% - 100%). Um escore de 3 ou mais seria considerado positivo. A pontuação máxima possível de obtenção seria de 24 pontos. Para uniformidade dos critérios, nos pacientes transplantados unilaterais os valores atribuídos a cada nível seriam multiplicados por 2. Avaliando conjuntamente os grupos com biópsia positiva e TFP alterados, a sensibilidade foi de 74%, a especificidade de 67% e a acurácia de 71%. (57) Avaliando uma população pediátrica de 21 transplantados pulmonares com SBO e 41 sem alteração de TFP, Siegel et al. (2001) encontraram uma sensibilidade de 100%, uma especificidade de 71%, um valor preditivo positivo de 64% e um valor preditivo negativo de 100% para a TC em expiração no diagnóstico de SBO. (58) Os estudos mostravam correlação de aprisionamento aéreo com o diagnóstico de SBO, mas com graus variados de sensibilidades e

especificidade. Como as publicações prévias haviam sido todas avaliando pacientes com doença já estabelecida, Miller et al. (2001) realizaram estudo testando a capacidade da TC em identificar SBO em pacientes ainda sem esse diagnóstico. Avaliaram, então, as TCs de 50 transplantados pulmonares sem alterações de TFP e realizaram seguimento por uma média de 20 meses (12 – 37 meses). Nove pacientes desenvolveram SBO nos primeiros 12 meses de seguimento e os demais não tiveram alterações de TFP até o fim do acompanhamento. O aprisionamento aéreo foi considerado quando estivesse presente em proporção superior a 25% na TC em expiração. Dentre os 9 pacientes diagnosticados com SBO, 5 deles foram identificados como casos positivos para aprisionamento aéreo. A sensibilidade foi de 56% e a especificidade de 76%. Esses níveis foram considerados baixos a moderados e não tiveram poder estatístico para indicar uma predição de SBO. O baixo número de diagnósticos e o acompanhamento relativamente curto do estudo, podem também, ter sido implicados nos valores pouco expressivos que foram obtidos. (56)

Na mesma época, Bankier et al. (2001) também avaliaram a capacidade do aprisionamento aéreo para identificar SBO em pacientes acompanhados com TFPs e TCs de rotina desde o transplante. Para isso, utilizaram uma escala visual para detecção e quantificação de aprisionamento aéreo e avaliaram 38 transplantados pulmonares com sobrevida maior de um ano. Utilizaram 8 pacientes sem doenças prévias como controle. Para estimar o grau de aprisionamento foi utilizada escala semelhante aos estudos anteriores, com acréscimo de mais um nível no escore, passando de 4 para 5 como o máximo grau possível de ser obtido. O tempo médio de acompanhamento foi

de 41,7 meses e foi encontrada uma forte relação entre aprisionamento aéreo e a presença de SBO. Utilizando análise através da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), foi considerado que um limiar de 32% de aprisionamento aéreo era o valor mais acurado para diagnóstico de SBO. (sensibilidade de 83%, especificidade de 89% e acurácia de 88%). Utilizando esse limiar, os autores também sugeriram um forte poder de predição de SBO, mesmo em pacientes com alteração de FEV1 menor que 20%, já que 5 dos 6 pacientes considerados falso-positivos, acabaram desenvolvendo SBO precocemente. Apesar de ter sido encontrado uma boa correlação interobservador, a mensuração de aprisionamento aéreo foi através de uma escala visual e não foram obtidas medidas quantitativas diretas. (59)

Algum tempo depois, Konen et al. (2004) também avaliaram o poder da TC em identificar SBO. Foi utilizada a mesma escala de avaliação dos estudos publicados previamente e as imagens tomográficas foram verificadas antes e após o diagnóstico funcional. Foram revisadas as TCs de 26 pacientes com SBO e 26 pacientes com TFP sem alterações evolutivas. Para tanto, consideraram três períodos: última TC antes do diagnóstico (média 72 dias antes), primeira TC após o diagnóstico (média de 74 dias após) e última TC obtida após o diagnóstico. Nesses três períodos, respectivamente, a sensibilidade foi de 33%, 48% e 68%; e a especificidade foi de 92%, 88% e 64%. Embora confirmando que aprisionamento aéreo foi o achado mais relacionado com SBO, o estudo encontrou valor limitado na sua utilização para detecção precoce, visto os baixos valores de sensibilidade e especificidade. Também constatou que é uma alteração não constante, com variações

intermitentes no grau de acometimento através do tempo, mas com uma tendência de piora nos estágios mais tardios da SBO. (60)

Também buscando testar o grau de predição de SBO e o poder diagnóstico da TC em expiração, Berstad et al. (2006) avaliaram 40 pacientes transplantados pulmonares prévios, dos quais 17 desenvolveram SBO em média 12 meses após o transplante e desses, 13 apresentaram aprisionamento aéreo na TC. Também encontraram um baixo poder de prever SBO, pois, somente 2 desses 13 pacientes apresentaram alteração tomográfica antes da piora na função pulmonar. Através do mesmo método de aferição de aprisionamento aéreo dos estudos prévios, utilizaram um corte de 4 pontos após análise dos limiares para diagnóstico de SBO pela curva ROC. A sensibilidade foi de 77%, a especificidade de 74%, o valor preditivo positivo de 68% e o valor preditivo negativo de 81% ( $p: 0,0025$ ). A sensibilidade foi um pouco melhor para os transplantados pulmonares bilaterais do que para os unilaterais, entretanto sem diferença estatisticamente significativa (sensibilidade: 80% x 71% e especificidade: 74% x 75% -  $p: 0,260$ ). (61) Conforme descrito previamente por Konen et al. (2004), o grau de aprisionamento aéreo também não foi uma constante, pois nas tomografias realizadas durante o acompanhamento, um número substancial de pacientes com SBO possuía graus menores de aprisionamento do que os obtidos nas aferições de TCs prévias (60)

Os estudos persistiam mostrando diferenças nos resultados ao considerar o aprisionamento aéreo como um preditor ou teste diagnóstico definitivo para SBO. Nesse contexto, de Jong et al. (2006) utilizaram uma combinação de alterações tomográficas previamente descritas em SBO com a

finalidade de testar um método composto de avaliação tomográfica e correlacionaram com SBO. Para tanto, definiram dois escores tomográficos para comparação com os resultados de TFPs de 38 pacientes transplantados pulmonares. Foi utilizada uma TC de base após o transplante (variação de 2 a 120 meses) e outra de controle cerca de 1 ano após a primeira. Ambos avaliaram os lobos pulmonares separadamente e consideraram a língula como um sexto lobo. O primeiro escore, semelhante ao que fora feito em estudos prévios, quantificou o aprisionamento aéreo nas tomografias em expiração e o segundo escore quantificou, na TC em inspiração, uma combinação de bronquiectasias, presença de plugs de muco, espessamento de paredes brônquicas, consolidações e padrão em mosaico de acordo com seus variados graus de acometimento. Os resultados mostraram que alterações em ambos os escores tiveram significativa relação com os valores de FEV1 nos controles evolutivos e demonstraram capacidade potencial de prever SBO antes das alterações funcionais. Não foi avaliado nenhum critério de superioridade entre os dois escores pois os autores descreveram que isso não era um objetivo do estudo. Foi também avaliado o grau de concordância entre observadores. Semelhante aos outros estudos, a concordância foi boa e para ambos os escores. Entretanto, quando avaliadas as alterações isoladamente, os achados de espessamento brônquico e padrão em mosaico não tiveram uma boa correlação entre os avaliadores. As potenciais limitações referidas no estudo devem-se ao pequeno número de pacientes incluídos, ao curto período de avaliação (média de 11,2 meses após a TC de base) e à grande variação de tempo médio entre o transplante e a tomografia de base. Também vale

ressaltar o fato de o estudo não testar efetivamente o poder de predição dos achados e nem fazer uma comparação entre os métodos. (62)

Mais recentemente, melhorias na aquisição e no processamento das imagens tomográficas, possibilitaram a avaliação do acometimento de pequenas vias aéreas com maior acurácia e reprodutibilidade, despertando maior interesse e estudo, principalmente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). As novas técnicas permitiram uma melhor e mais fidedigna avaliação das imagens por meio da aferição dos voxels que são as menores unidades tridimensionais que participam da formação da imagem tomográfica. O processamento das imagens permitiu uma acurada medida da densidade do voxels, mensurada com a utilização da Escala de Hounsfield. Nessa escala, a radiodensidade da água destilada sob condições-padrão de temperatura e pressão é definida como zero unidades Hounsfield (UH), enquanto a radiodensidade do ar nas mesmas condições é definida como -1000 HU. Aplicando esses conceitos, Mets et al. (2012) utilizaram dados de um estudo de triagem para câncer pulmonar e avaliaram quais dos três testes mais utilizados até aquele momento era o mais adequado para detectar aprisionamento aéreo. (63, 64) Através da avaliação funcional utilizando a relação volume residual sobre capacidade pulmonar total, os autores compararam os 3 métodos: 1) a variação relativa do volume de aprisionamento aéreo na expiração e na inspiração, considerando voxels com valores de atenuação entre -860 e -950 UH; 2) a razão entre a densidade pulmonar média na expiração e na inspiração; e 3) o método da percentagem de voxels pulmonares abaixo de - 856 UH na TC em expiração. Os autores concluíram que o método da razão entre a densidade pulmonar média na expiração e na

inspiração foi o mais adequado para detectar aprisionamento aéreo e teve desempenho significativamente melhor do que os outros dois métodos de avaliação quantitativa. Na mesma época, Galban et al. (2012) descreveram uma adaptação do mapa de resposta paramétrica para avaliar os fenótipos de DPOC em pacientes participantes do COPDGene study. (65, 66) O método utiliza a avaliação da radiodensidade dos voxels das TCs em inspiração e expiração que, após processamento e análise, identifica, localiza e quantifica as áreas de parênquima pulmonar normal, as áreas de enfisema e as áreas com doença funcional de pequenas vias aéreas. Quando comparado com o VEF1, a técnica mostrou uma maior alteração nas pequenas vias aéreas em pacientes que tinham a mesma quantidade de enfisema, mas que eram funcionalmente piores. Essa observação somada à possibilidade de localização espacial das diferentes densidades dos voxels, permite que com o método, seja feita uma diferenciação de fenótipos da doença e proporciona uma aferição mais acurada e objetiva das alterações nas pequenas vias aéreas.

Utilizando parâmetros semelhantes, Solyanik et al. (2015) testaram 3 diferentes métodos de quantificação de aprisionamento aéreo em paciente transplantados pulmonares. Foram incluídos 147 pacientes dos quais foram avaliadas as respectivas TCs e TFPs realizados 6 meses após o transplante. (2) Para avaliação funcional foi utilizada a relação entre volume residual e capacidade pulmonar total, caracterizando como doença de pequenas vias aéreas quando essa relação estivesse acima do 95° percentil do valor considerado o limite superior da normalidade (padrão para cada indivíduo e levando em consideração gênero e idade). (67) A avaliação do aprisionamento aéreo foi comparada entre os métodos já conhecidos, da razão entre a

densidade pulmonar média na expiração e na inspiração e da percentagem de voxels pulmonares entre - 860 HU e -950 HU na TC em expiração e um terceiro método, semelhante ao descrito por Galban et al. (2012), que utiliza um mapeamento de densidades nas tomografias em expiração e inspiração. Os resultados mostraram que o método considerado, na época, o mais utilizado na prática para avaliação de aprisionamento aéreo (voxels entre - 860 HU e -950 HU na TC em expiração) teve menor correlação com as provas de função pulmonar. Os métodos que utilizaram a relação das TCs em inspiração e expiração, na comparação pela densidade pulmonar média e na avaliação pareada por voxels, tiveram resultados semelhantes. A vantagem desse último método é a possibilidade de avaliação da distribuição regional do aprisionamento aéreo. Vale destacar uma diferença de conceito na aferição de aprisionamento aéreo pelo mapeamento da densidade pulmonar em comparação com o método de Galban. No estudo, o mapeamento proposto utilizou uma diferença de 80 HU na expiração e na inspiração para separar as áreas com aprisionamento aéreo das áreas de parênquima pulmonar normal, enquanto Galban et al. (2012) haviam utilizado limiares fixos na inspiração e na expiração. Os autores avaliaram as ferramentas de aferição de aprisionamento aéreo mais utilizadas e propuseram a utilização de uma nova técnica; entretanto, a avaliação funcional utilizada (relação entre volume residual e capacidade pulmonar total) não é uma fórmula validada para pacientes transplantados pulmonares e não está incluída atualmente no conceito de SBO.

(66)

Verleden et al. (2016) utilizaram o mapa de resposta paramétrica, como um novo método de avaliação tomográfica quantitativa para identificar a

progressão de SBO após o transplante. Consistiu na avaliação pareada voxel-a-voxel das TCs em inspiração e expiração, possibilitando separar a aferição por intervalos de densidade predefinidos. Foram incluídos 20 pacientes com SBO, nos quais foram realizadas TCs antes, durante e após o diagnóstico e comparados com 20 controles sem SBO. Foi designado que os voxels entre  $-950$  HUs e  $-810$  HUs na inspiração e menores que  $-856$  HUs na expiração seriam classificados como doença funcional de pequenas vias aéreas. Foi observado um aumento dessas áreas nos pacientes com SBO, associado a uma redução das áreas de parênquima normal, ambos estatisticamente significativos. A porcentagem de voxels que denotam doença funcional era de  $18 \pm 3\%$  antes do diagnóstico de SBO e aumentou para  $45 \pm 6\%$  na avaliação após o diagnóstico de SBO. Por sua vez, a porcentagem de voxels que caracterizam áreas de parênquima pulmonar normal eram de  $62 \pm 4\%$  na avaliação antes do diagnóstico de SBO e reduziram para  $18 \pm 6\%$  na avaliação após esse diagnóstico. O estudo conclui que o mapa de reposta paramétrica funcionou como um marcador de piora funcional nos pacientes com SBO. (68)

Belloli et al. (2017) utilizaram a mesma técnica, comparando 22 pacientes transplantados bilaterais com SBO e um grupo controle. Os pacientes com SBO tinham um mapa de reposta paramétrica demonstrando um grau significativamente maior de doença de pequenas vias aéreas ( $28\%$  vs.  $15\%$ ;  $P=0.005$ ). Avaliaram, também, o valor prognóstico do grau de doença das pequenas vias aéreas identificado pelo método em 52 pacientes com SBO. Através de um modelo multivariado, foi utilizado um ponto de corte de  $30\%$  de acometimento de pequenas vias aéreas (representativo do primeiro quartil de alteração nos pacientes avaliados) em um acompanhamento de 8,3 anos. Os

pacientes com doença de pequenas vias aéreas maior que 30% viveram em média 2,6 anos a menos ( $P=0.004$ ). (69)

Dettmer et al. (2018) avaliaram os principais métodos de aferição tomográfica quantitativa do parênquima pulmonar para diagnóstico precoce de SBO. Avaliaram as TC 6 meses após o transplante e depois anualmente, conforme protocolo do serviço. Foram incluídos pacientes com SBO que tivessem uma TC antes e após o diagnóstico de SBO e foram pareados com controles na relação 1:2. No total foram incluídos 122 pacientes. A comparação das TCs de base com a última TC realizada antes do desenvolvimento de SBO não mostrou diferença estatística para as medidas densitovolumétricas após aplicação do “teste t”, mostrando que não são bons preditores de SBO. Já a avaliação da TC após o diagnóstico de SBO mostrou alterações relevantes, com bons resultados nas aferições efetuadas, principalmente nos métodos que utilizaram a densidade pulmonar na expiração (curva ROC mostrou uma área sob a curva de 0.886, com sensibilidade de 0.941 e especificidade de 0.735) e na razão da densidade pulmonar média expiratória e inspiratória (curva ROC com área sob a curva de 0.886, sensibilidade de 0.941 e especificidade de 0.735). As medidas foram realizadas separadamente para cada lobo pulmonar, sendo descrito que tiveram predominância nos lobos inferiores. Concluíram que apesar de não serem boas preditoras, as alterações densitovolumétricas têm uma marcada associação com o início de SBO. (70)

A SBO é uma entidade bem reconhecida e que limita a sobrevida dos pacientes transplantados pulmonares no longo prazo. Pelo fato de ser um diagnóstico funcional e de exclusão, com a necessidade de avaliar as espirometrias prévias realizadas, é comum ocorrer um atraso na identificação

da síndrome. Quando considerados os pacientes transplantados unilaterais, o desafio é ainda maior. Alguns estudos nesse grupo de pacientes, mostraram uma tendência para um início mais precoce de SBO em comparação com os transplantados bilaterais. Hadjiliadis et al. (2006) avaliaram retrospectivamente 251 pacientes transplantados pulmonares devido a DPOC (133 unilaterais e 118 bilaterais). Ao final do estudo, 45,6% dos transplantados bilaterais e 58,5% dos unilaterais desenvolveram SBO (acompanhamento médio de 1338 dias para os unilaterais e 1035 dias para os bilaterais;  $p = 0.057$ ) e a média de tempo para o desenvolvimento de SBO após o transplante foi de 1638 dias para os receptores bilaterais e 1138 dias para os unilaterais ( $p = 0.024$ ). Durante um período de 10 anos, Nurohr et al. (2010) avaliaram 76 pacientes transplantados pulmonares consecutivamente devido a fibrose pulmonar idiopática (30 bilaterais e 46 unilaterais) e constataram que 14.3% dos transplantados bilaterais e 36.1% dos transplantados unilaterais desenvolveram SBO ( $P = 0.033$ ). (71 – 74) Mas, a grande dificuldade para o diagnóstico de SBO nos transplantados unilaterais reside na interpretação dos resultados dos testes de função pulmonar. Como o diagnóstico de SBO depende do declínio dos valores de FEV1, a permanência de um pulmão nativo com doença que tende a continuar progredindo, dificulta a interpretação das alterações evolutivas nos valores espirométricos. Existe uma tendência global, nos últimos anos, à preferência pelo transplante pulmonar bilateral baseado em estimativas de maior sobrevida e de melhores desfechos funcionais. Mas, vale ressaltar que, muitos dos estudos que compararam o transplante unilateral *versus* bilateral, tiveram alguns resultados conflitantes e existe uma grande quantidade de variáveis que devem ser levadas em conta na interpretação. (74 – 76) Para

muitos centros, principalmente de países em desenvolvimento, existe uma dificuldade da realização de transplantes pela escassez de doações, fato que gera uma elevada mortalidade dos pacientes que se encontram em lista de espera para transplante pulmonar. Nesse contexto, quando é possível a realização de transplante unilateral, essa estratégia claramente torna-se a mais adequada. Assim, gera-se um número mais elevado dessa população de transplantados e existe uma necessidade ainda maior de outras ferramentas para diagnóstico de SBO em complementação aos testes de função pulmonar.

A avaliação quantitativa pela análise densitovolumétrica através da TC de tórax tem um grande potencial para efetivamente complementar o diagnóstico de SBO e não apenas servir para exclusão de outras complicações frente a uma piora de função pulmonar sem causa definida. Não somente no contexto de alterações na espirometria, mas diante de suspeitas clínicas, a TC de tórax já faz parte da investigação das principais complicações que ocorrem após o transplante pulmonar, principalmente as infecções, alterações brônquicas e eventos inume-mediados. Inúmeros centros, inclusive, fazem TCs de rotina, geralmente anuais, para monitoramento e prevenção de complicações. Limitações com relação aos custos dessa estratégia são justificadas por evitar gastos desnecessários com outros exames diagnósticos, procedimentos invasivos, hospitalizações e tratamentos onerosos que se relacionam com diagnósticos tardios. Sharples et al. (2001) identificaram, em estudo no Reino Unido, que os pacientes que viveram, pelo menos, 5 anos e tiveram múltiplos eventos agudos e crônicos dispenderam mais que o dobro de gastos do que aqueles que não tiveram complicações (média de 104 mil dólares *versus* 43 mil dólares). Ainda identificaram que, após o primeiro ano de

transplante, os eventos agudos e os gastos a eles relacionados aumentam nos pacientes com SBO e seguem em curva ascendente em graus mais elevados de SBO. (77 – 79). Outra preocupação e possível limitação da tomografia relaciona-se a exposição à radiação. A estimativa varia conforme o protocolo e o aparelho utilizado, mas em geral, o excesso de risco de carcinogênese é de aproximadamente 1,5 casos de câncer para 10.000 indivíduos expostos. Um aumento pequeno e que acaba sendo marginal quando comparado aos benefícios do exame nessa população, mesmo após serem realizados repetidamente. Adicionalmente, as neoplasias ocasionadas por esse tipo de exposição em geral aparecem depois de 10 a 20 anos, muito além da média da expectativa de vida atual, mesmo se considerados os transplantes pulmonares com melhores resultados. (80, 81)

Os avanços tecnológicos na avaliação e processamento das imagens tomográficas possibilitam a aplicação de técnicas quantitativas com aferição precisa dos achados derivados de doença das pequenas vias aéreas e os estudos mais recentes têm mostrado boa correlação das mensurações de aprisionamento aéreo com as alterações espirométricas no diagnóstico de SBO. Entretanto, ainda existe uma necessidade de padronização de métodos para tornar os resultados confiáveis e reproduzíveis.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J*. 2014; 44(6): 1479–503.
- 2 - Solyanik O, Hollmann P, Dettmer S, Kaireit T, Schaefer-Prokop C, Wacker F, et al. Quantification of pathologic air trapping in lung transplant patients using CT density mapping: Comparison with other CT air trapping measures. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0139102.
- 3 – Boehler A, Stenne M. Obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6(2): 133-9.
- 4 – Weigt SS, DerHovanessian A, Wallace WD, Lynch JP, Belperio JA. Bronchiolitis obliterans syndrome: the Achilles' heel of lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013; 34(3): 336–51.
- 5 - Dettmer S, Peters L, de Wall C, Schaefer-Prokop C, Schmidt M, Warnecke G, et al. Bronchial Wall Measurements in Patients after Lung Transplantation: Evaluation of the Diagnostic Value for the Diagnosis of Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *PLoS One*. 2014; 9(4): e93783.
- 6 - Chamberlain D, Maurer J, Chaparro C, Idolor L. Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1994; 13(6): 963–71.
- 7 - 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. *J Heart Lung Transplant*. 1993; 12(5): 713–16.
- 8 - Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21(3): 297–310.
- 9 - Aguilar PR, Michelson AP, Isakow W. Obliterative bronchiolitis. *Transplantation*. 2016; 100(2): 272–83.
- 10 - Speich R, Boehler A, Thurnheer R, Weder W. Salvage therapy with mycophenolate mofetil for lung transplant bronchiolitis obliterans: importance of dosage. *Transplantation*. 1997; 64(3): 533– 5.
- 11 - Whyte RI, Rossi SJ, Mulligan MS, Florn R, Baker L, Gupta S, et al. Mycophenolate mofetil for obliterative bronchiolitis syndrome after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1997; 64(4): 945–8.

12 - Borro JM, Bravo C, Solé A, Usetti P, Zurbano F, Lama R, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus stabilizes the course of lung function in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplant Proc.* 2007; 39(7): 2416–9.

13 - Cairn J, Yek T, Banner NR, Khaghani A, Hodson ME, Yacoub M. Time-related changes in pulmonary function after conversion to tacrolimus in bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 2003; 22(1): 50–7.

14 - Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(1): 121–5.

15 - Porhownik NR, Batobara W, Kepron W, Unruh HW, Bshouty Z. Effect of maintenance azithromycin on established bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant patients. *Can Respir J.* 2008; 15(4): 199–202.

16 - Vanaudenaerde BM, Meyts I, Vos R, Geudens N, De Wever W, Verbeken EK, et al. A dichotomy in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation revealed by azithromycin therapy. *Eur Respir J.* 2008; 32(4): 832–43.

17 - Corris P, Ryan V, Small T, Lordan J, Fisher AJ, Meachery G, et al. A Randomised Controlled Trial Of Azithromycin Therapy In Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) Post Lung Transplantation. *Thorax.* 2015; 70(5): 442–50.

18 – Verleden GM, Verleden SE, Vos R, De Vleeschauwer SI, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: a pilot study. *Transpl Int.* 2011; 24(7): 651–6.

19 - Zhou H, Latham CW, Zander DS, Margolin SB, Visner GA. Pirfenidone inhibits obliterative airway disease in mouse tracheal allografts. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(10): 1577–85.

20 - Jaksch P, Scheed A, Keplinger M, Ernst MB, Dani T, Just U, et al. A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(9): 950–7.

21 - Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(4): 424–31.

22 - McKay C, Knight KA, Wright C. Beyond cancer treatment—a review of total lymphoid irradiation for heart and lung transplant recipients. *J Med Rad Sci.* 2014; 61(3): 202.

23 - Davis RD Jr, Lau CL, Eubanks S, Messier RH, Hadjiliadis D, Steele MP, et al. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125(3): 533–42.

24 - Brugière O, Thabut G, Castier Y, Mal H, Dauriat G, Marceau A, et al. Lung retransplantation for bronchiolitis obliterans syndrome: long-term follow-up in a series of 15 recipients. *Chest.* 2003; 123(6): 1832–7.

25 - Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S, Wilt JS, Daly T, DIOvidio F, et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(1): 114–20.

26 - Verleden, G, Dupont, L. Lung and Heart–Transplantation Lung Obliterative bronchiolitis. In: Lynch, JP., III; Ross, DJ., editors. *Lung Biology in Health and Disease.* Vol. 217. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 723-51.

27 - Borthwick LA, McIlroy EI, Gorowiec MR, Brodlie M, Johnson GE, Ward C, et al. Inflammation and epithelial to mesenchymal transition in lung transplant recipients: role in dysregulated epithelial wound repair. *Am J Transplant.* 2010; 10(3): 498–509.

28 - Borthwick LA, Parker SM, Brougham KA, Johnson GE, Gorowiec MR, Ward C, et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) and airway remodelling after human lung transplantation. *Thorax.* 2009; 64(9): 770–7.

29 - Le Moine A, Goldman M, Abramowicz D. Multiple pathways to allograft rejection. *Transplantation.* 2002; 73(9): 1373–81.

30 - Chalermkulrat W, Neuringer IP, Schmitz JL, Catellier DJ, Gurka MJ, Randell SH, et al. Human leukocyte antigen mismatches predispose to the severity of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Chest.* 2003; 123(6): 1825–31.

31 - Stanford RE, Ahmed S, Hodson M, Banner NR, Rose ML. A role for indirect allorecognition in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am J Transplant.* 2003; 3(6): 736–42.

32 - Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN, Malouf MA, Plit ML, Rainer SP, et al. Association of minimal rejection in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170(9): 1022–6.

33 - Girnita AL, McCurry KR, Iacono AT, Duquesnoy R, Corcoran TE, Awad M, et al. HLA-specific antibodies are associated with highgrade and persistent-recurrent lung allograft acute rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23(10): 1135–41.

- 34 - Girnita AL, Duquesnoy R, Yousem SA, Iacono AT, Corcoran TE, Buzoianu M, et al. HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction. *Am J Transplant*. 2005; 5(1): 131–8.
- 35 - Palmer SM, Davis RD, Hadjiliadis D, Hertz MI, Howell DN, Ward FE, et al. Development of an antibody specific to major histocompatibility antigens detectable by flow cytometry after lung transplant is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*. 2002; 74(6): 799–804.
- 36 - Maruyama T, Jaramillo A, Narayanan K, Higuchi T, Mohanakumar T. Induction of obliterative airway disease by anti-HLA class I antibodies. *Am J Transplant*. 2005; 5(9): 26–2134.
- 37 - Westall GP, Snell GI, McLean C, Kotsimbos T, Williams T, Magro C. C3d and C4d deposition early after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27(7): 722–8.
- 38 - Andrade CF, Waddell TK, Keshavjee S, Liu M. Innate immunity and organ transplantation: the potential role of toll-like receptors. *Am J Transplant*. 2005; 5(5): 969–75.
- 39 - Garantziotis S, Palmer SM, Snyder LD, Ganous T, Chen BJ, Wang T, et al. Alloimmune lung injury induced by local innate immune activation through inhaled lipopolysaccharide. *Transplantation*. 2007; 84(8): 1012–9.
- 40 - Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(11): 1312–6.
- 41 - Daud SA, Yusem RD, Meyers BF, Chakinala MM, Walter MJ, Aloush AA, et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(5): 507–13.
- 42 - Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, Whelan TP, Radosevich DM, Hertz MI, et al. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(10): 1004–11.
- 43 - Li B, Hartwig MG, Appel JZ, Ush EL, Balsara KR, Holzknicht ZE, et al. Chronic aspiration of gastric fluid induces the development of obliterative bronchiolitis in rat lung transplants. *Am J Transplant*. 2008; 8(8): 1614–21.
- 44 - D'Ovidio F, Mura M, Tsang M, Waddell TK, Hutcheon MA, Singer LG, et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129(5): 1144–52.
- 45 - Shah N, Force SD, Mitchell PO, Lin E, Lawrence EC, Easley K, et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with an increased rate of acute rejection in lung transplant allografts. *Transplant Proc*. 2010; 42(7): 2702–6.

- 46 - Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, Schechtman KB, Patterson GA, Schuster DP, et al. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(2): 181–7.
- 47 - Botha P, Archer L, Anderson RL, Lordan J, Dark JH, Corris PA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*. 2008; 85(5): 771–4.
- 48 - Gottlieb J, Mattner F, Weissbrodt H, Dierich M, Fuehner T, Strueber M, et al. Impact of graft colonization with gram-negative bacteria after lung transplantation on the development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2009; 103(5): 743–9.
- 49 - Weigt SS, Elashoff RM, Huang C, Ardehali A, Gregson AL, Kubak B et al. *Aspergillus* colonization of the lung allograft is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant*. 2009; 9(8): 1903–11.
- 50 - Verleden SE, Sacreas A, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Advances in understanding bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *CHEST*. 2016; 150(1): 219-25.
- 51 - Morrish WF, Herman SJ, Weisbrod GL, Chamberlain DW. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: findings at chest radiography and high-resolution CT. *Radiology*. 1991; 179(2): 487-90.
- 52 - Sweatman MC, Millar AB, Strickland B, Turner Warwick M. Computed tomography in adult obliterative bronchiolitis. *Clin Radiol*. 1990; 41(2): 116-9.
- 53 - Padley SPG, Adler BD, Hansell DM, Muller NL. Bronchiolitis obliterans: high-resolution CT findings and correlation with pulmonary function tests. *Clin Radiol*. 1993; 47(4): 236-40.
- 54 - Worthy SA, Park CS, Kim JS, Muller NL. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: high-resolution CT findings in 15 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 169(3): 673–7.
- 55 - Leung AN, Fisher K, Valentine V, Girgis RE, Berry GJ, Robbins RC, et al. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: detection using expiratory HRCT. *Chest*. 1998; 113(2): 365–70.
- 56 - Miller WT Jr, Kotloff RM, Blumenthal NP, Aronchick JM, Geffer WB, Miller WT, et al. Utility of high resolution computed tomography in predicting bronchiolitis obliterans syndrome following lung transplantation: preliminary findings. *J Thorac Imaging*. 2001; 16(2): 76–80.

- 57 - Lee ES, Gotway MB, Reddy GP, Golden JA, Keith FM, Webb WR. Early bronchiolitis obliterans following lung transplantation: accuracy of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology*. 2000; 216(2): 472–7.
- 58 - Siegel MJ, Bhalla S, Gutierrez FR, Hildebolt C, Sweet S. Post-lung transplantation bronchiolitis obliterans syndrome: usefulness of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology*. 2001; 220(2): 455–62.
- 59 - Bankier AA, Van Muylem A, Knoop C, Estenne M, Gevenois PA. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplant recipients: diagnosis with expiratory CT. *Radiology*. 2001; 218(2): 533–9.
- 60 - Konen E, Gutierrez C, Chaparro C, Murray CP, Chung T, Crossin J, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thinsection CT findings predict disease before its clinical appearance? *Radiology*. 2004; 231(2): 467–73.
- 61 - Berstad AE, Aaløkken TM, Kolbenstvedt A, Bjortuft O. Performance of long-term CT monitoring in diagnosing bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Eur J Radiol*. 2006; 58(1): 124–31.
- 62 - de Jong PA, Dodd JD, Coxson HO, Storness-Bliss C, Pare PD, Mayo JR, et al. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation: early detection using computed tomographic scanning. *Thorax*. 2006; 61(9): 799–804.
- 63 - Mets OM, Zanen P, Lammers JW, Isgum I, Gietema HA, van Ginneken B et al. Early Identification of Small Airways Disease on Lung Cancer Screening CT: Comparison of Current Air Trapping Measures. *Lung*. 2012; 190(6): 629–33.
- 64 – van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer*. 2007; 120(4): 868–74.
- 65 - Galban CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomographybased biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med*. 2012; 18(11): 1711–5.
- 66 - Regan, EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD*. 2010; 7(1): 32–43.
- 67 - Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. Eur Respir J*. 1995; 8(3): 492–506.

68 – Verleden SE, Vos R, Vandermeulen E, Ruttens D, Bellon H, Heigl T, et al. Parametric Response Mapping of Bronchiolitis Obliterans Syndrome Progression After Lung Transplantation, *Am J Transplant*. 2016; 16(11): 3262–9.

69 – Belloli EA, Degtiar I, Wang X, Yanik GA, Stuckey LJ, Verleden SE, et al. Parametric Response Mapping as an Imaging Biomarker in Lung Transplant Recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(7): 942–52.

70 - Dettmer S, Suhling H, Klingenberg I, Otten O, Kaireit T, Fuge J, et al. Lobe-wise Assessment of Lung Volume and Density Distribution in Lung Transplant Patients and Value for Early Detection of Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Eur J Radiol*. 2018; 106: 137-44.

71 - Gerbase MW, Spiliopoulos A, Rochat T, Archinard M, Nicod LP. Health-related quality of life following single or bilateral lung transplantation. *Chest*. 2005; 128(3):1371-8.

72 - Neurohr C, Huppmann P, Thum D, Leuschner W, von Wulffen W, Meis T, et al. Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Transpl Int*. 2010; 23(9): 887-96.

73 - Hadjiliadis D, Angel LF. Controversies in lung transplantation: are two lungs better than one? *Semin Respir Crit Care Med*. 2006; 27(5): 561-6.

74 - Hadjiliadis D, Chaparro C, Gutierrez C, Steele MP, Singer LG, Davis RD, et al. Impact of lung transplant operation on bronchiolitis obliterans syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Transplant* 2006; 6(1): 183–9.

75 - Subramanian MP and Meyres BF. Bilateral versus single lung transplantation: are two lungs better than one? *J Thorac Dis*. 2018; 10(7): 4588–601.

76 - Anyanwu AC, Rogers CA, Murday AJ. Does Splitting the lung block into two single lung grafts equate to doubling the societal benefit from bilateral lung donors? Comparisons between two single versus one bilateral lung transplant. *Transpl Int*. 2000; 13(Suppl1): S201-2.

77 - Vogl M, Welte T, Neurohr C, Hatz R, Hunger M, Leidl R, et al. Inpatient costs and resource utilization in lung transplantation. *Eur Respir J*. 2014; 44(Suppl 58): 1430.

78 - Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. An economic evaluation of lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123(3): 411-8.

79 - Sharples LD, Taylor GJ, Karnon J, Caine N, Buxton M, McNeil K, et al. A model for analyzing the cost of the main clinical events after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20(4): 474-82.

80 - Huda W. Radiation doses and risks in chest computed tomography examinations. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4(4): 316-20.

81 - Ikonen T, Kivisaari L, Taskinen E, Piilonen A, Harjula ALJ. High-resolution CT in Long-term Follow-up After Lung Transplantation. *Chest.* 1997; 111(2): 370-6.

### 3. OBJETIVOS E MÉTODOS

#### 3.1 - Objetivos

Utilizar a análise quantitativa da tomografia de tórax para buscar um método alternativo e complementar à espirometria no diagnóstico da SBO nos transplantados pulmonares unilaterais, visto que a SBO é o maior limitador da sobrevida no longo prazo para essa população e a interpretação da espirometria tem interferência do pulmão nativo o que, geralmente, atrasa o diagnóstico e piora o prognóstico.

O aprisionamento aéreo é a principal alteração tomográfica observada nos pacientes com SBO. O estudo objetiva utilizar medidas e índices já testados em outras doenças obstrutivas, principalmente DPOC e asma, e aplicar nessa população a fim de quantificar o grau de aprisionamento aéreo utilizando tomografia computadorizada de tórax em inspiração e expiração. Será utilizado software específico para aferição dos exames por três métodos diferentes que não possuem complexidade técnica na realização e são facilmente reprodutíveis. Os resultados serão correlacionados com o diagnóstico e com o grau da síndrome da bronquiolite obliterante para avaliar a acurácia dos métodos na identificação da síndrome.

#### 3.2 – Seleção dos pacientes e desenho do estudo

----- > 134 TCs tx unilateral

---→ Excluídos: 73 ----- > Infecção 32 // pneumotórax: 2 // RAD: 4 // Tumor:  
3 // RA: 14 // estenose: 7 // Espiro: 11

-> Incluídos: 61 -- SOB: 15 (G1: 5 // G2: 5 // G3: 5)

Será conduzido estudo retrospectivo onde serão incluídos pacientes com mais de 18 anos que foram submetidos a transplante pulmonar unilateral com doador cadavérico, realizados na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018 e que tenham realizado alguma TC de tórax após 60 dias da primeira alta hospitalar depois do transplante. Pacientes com achados tomográficos compatíveis com infecção pulmonar, rejeição aguda, malignidade torácica, cirurgia pulmonar prévia após o transplante, algum grau de estenose brônquica e outras razões para redução de VEF1 não serão incluídos.

As TCs de tórax buscadas retrospectivamente serão avaliadas de maneira individual e serão efetuadas as medidas densitovolumétricas pulmonares através de software específico para obtenção de três métodos distintos de estimar o grau de doença de pequenas vias aéreas e aprisionamento aéreo: densidade pulmonar média na expiração, da razão entre a densidade pulmonar média na expiração e na inspiração e o índice de aprisionamento aéreo na expiração, que consiste na porcentagem de voxels pulmonares com atenuação entre  $-950$  UHs e  $-856$  UHs nas imagens tomográficas em expiração. Será feita revisão dos dados clínicos dos prontuários e as medidas serão correlacionadas com presença ou ausência de SBO através da avaliação espirométrica de todos os pacientes segundo os critérios da ISHLT. A tomografia de tórax não é realizada com uma periodicidade de rotina no centro do estudo, sendo feita quando alguma complicação clínica ou cirúrgica é suspeitada ou quando ocorre uma alteração de função pulmonar e as espirometrias são realizadas em todas as consultas de rotina após o transplante pulmonar.

### 3.3 – A avaliação das imagens

Para melhor entendimento das etapas realizadas na aquisição e processamento das imagens tomográficas, serão descritas e exemplificadas a ordem dessas etapas até obtenção das variáveis utilizadas no estudo.

#### - Etapas de aquisição e avaliação das imagens

Na aquisição de imagens, foi utilizado um tomógrafo helicoidal da marca Siemens Medical Solutions, modelo Somatom Sensation Cardiac 64 CT (ErlangenNuremberg, Alemanha). O aparelho possui 64 fileiras de detectores e utiliza os seguintes programas para seu funcionamento: versão do programa do tomógrafo Syngo e filtro Soft (Figura 1).



Figura 1 - Fotografia do tomógrafo computadorizado de 64 canais (Somatom Sensation Cardiac 64 CT) no qual foram obtidas as imagens tomográficas.

- Técnica de aquisição do estudo imagético

Cada exame segue o seguinte protocolo:

- Aquisição do radiograma digital (escanograma) do tórax para orientação na aquisição da imagem tomográfica. (Figura 2).



Figura 2 - Escanograma de tórax, para orientação na aquisição da imagem tomográfica.

- Aquisição de varredura tomográfica helicoidal, com pulmões cheios, cobrindo toda a extensão dos pulmões (Figura 3). A varredura segue sempre a orientação no sentido da base para os ápices pulmonares. Os parâmetros de aquisição são:

→ 0,75 mm de espessura de corte tomográfico;

→ 62,5 mm de deslocamento, em cada circunvolução do tubo;

- Fator de passo (incremento) = 1,375;
- Tempo de 0,7 segundo para cada circunvolução do tubo;
- Filtro sem aguçamento de contornos;
- Dose: 200 mAs e 120 quilovolts.

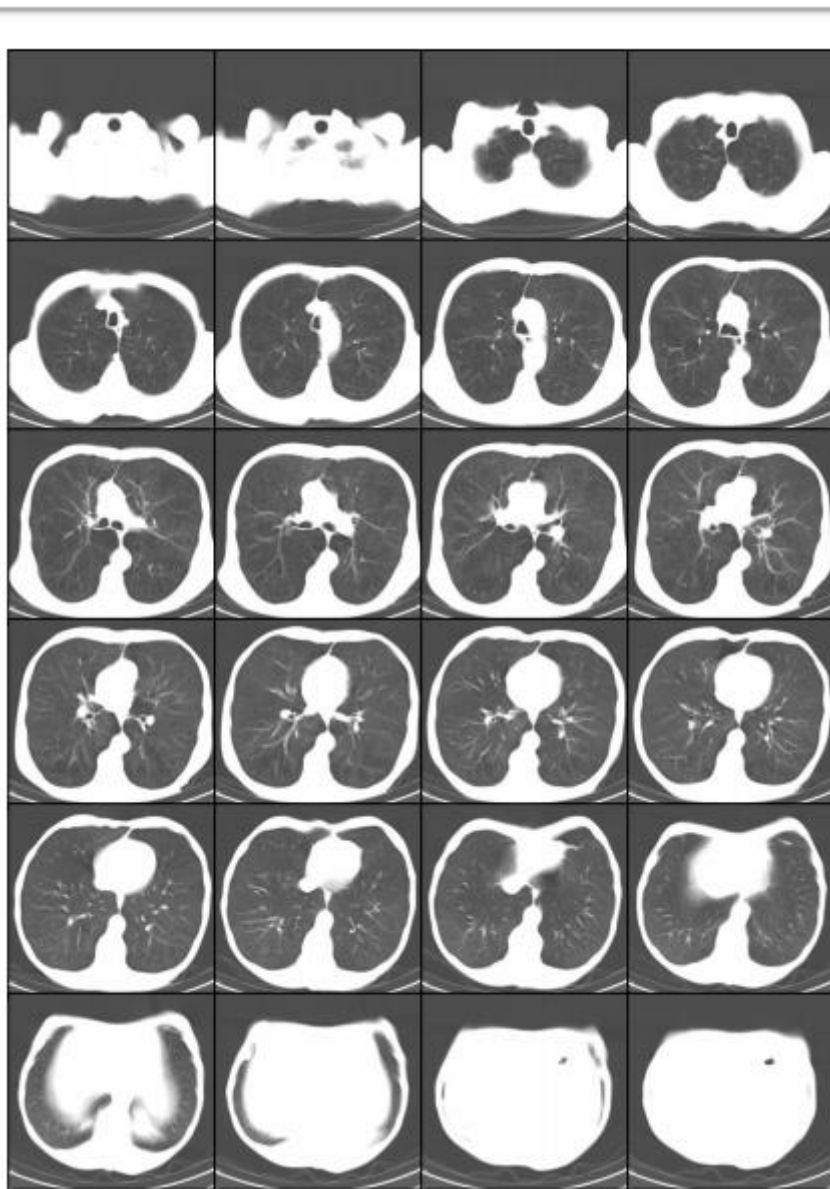


Figura 3 - Série de cortes axiais obtidos após varredura helicoidal, em apneia inspiratória (um em cada 20 cortes contíguos estão representados).

- As imagens adquiridas são, então, transmitidas para um computador dedicado para processamento de imagens com programa específico. Este conjunto, composto pelo computador e pelo programa de computação gráfica, é denominado estação de trabalho.

- Adicionalmente, são adquiridos cortes tomográficos em expiração para avaliação de aprisionamento aéreo.

- Estação de trabalho

A estação de trabalho utilizada é uma Syngo InSpace4D, fabricada pela Siemens (Erlangen, Germany), (Figura 4) com o uso do programa *automated lung parenchyma analysis software* (Siemens, Erlangen, Germany).



Figura 4 - Estação de trabalho utilizada para o processamento das imagens - uma Syngo InSpace4D, fabricada pela Siemens (Erlangen, Germany).

- Técnica de quantificação do enfisema pulmonar: Densitovolumetria pulmonar

A densitovolumetria pulmonar de cada caso é realizada na estação de trabalho, anteriormente citada, com o uso do programa específico denominado programa *automated lung parenchyma analysis software* (Siemens, Erlangen, Germany). Este programa é utilizado somente para mensuração do aprisionamento aéreo e realiza as aferições conforme os passos que seguem.

- Determinação do volume contido entre -1024 UH e -250 UH no pulmão transplantado, em apneia inspiratória, representando o volume pulmonar total, denominado TLV (do inglês *total lung volume*).

- Seleção da série de imagens da varredura helicoidal em apneia inspiratória.

- Inicialização da ferramenta de volume com demonstração das variações de densidades contidas na série.

- Aplicação do programa que realiza uma segmentação deste conjunto de imagens, das áreas com densidade entre -1024UH e -400UH em um único corte coronal (Figura 5). Estas densidades são representativas dos volumes de pulmão com densidade atenuada pela presença do parênquima pulmonar e dos gases internos e externos ao paciente, conforme posteriormente é demonstrado em 3D pelo programa (Figura 6).

- A partir deste ponto o programa executa uma exclusão de todas as áreas, cuja densidade esteja contida na mesma faixa do parênquima pulmonar; porém, de localização externa aos pulmões, através de um sistema de reconhecimento automático de bordas (Figura 7).

- Depois de excluídas as imagens externas ao pulmão, as medições realizadas são gravadas, e uma imagem 3D de todo o pulmão é gerada. A imagem é salva em uma nova série, que pode ser acessada posteriormente (Figura 8).

- Após esta etapa, o programa fornece uma tabela com todas as variáveis, além de demonstração 3D e nas reformatações multiplanares dos volumes com as faixas de densidades desejadas (Figura 9 a 11).

- Dessa forma, possibilita a realização dos métodos a serem utilizados no estudo, fornecendo os valores para serem efetuadas as medidas da densidade pulmonar média na expiração, da razão entre a densidade pulmonar média na expiração e na inspiração e do índice de aprisionamento aéreo na expiração, que consiste na porcentagem de voxels pulmonares com atenuação entre  $-950$  UHs e  $-856$  UHs nas imagens tomográficas em expiração.

OBS: Cabe ressaltar que as imagens 5 a 11 são somente para ilustração e não correspondem a paciente utilizado no estudo.



Figura 5 - Demonstração da tela da estação de trabalho. As três imagens de tomografia mostram todo o intervalo de densidades. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -400UH em um único corte tomográfico coronal. Note que o ar externo ao paciente é selecionado juntamente com o volume pulmonar total, inclusive com gases colônicos (seta).

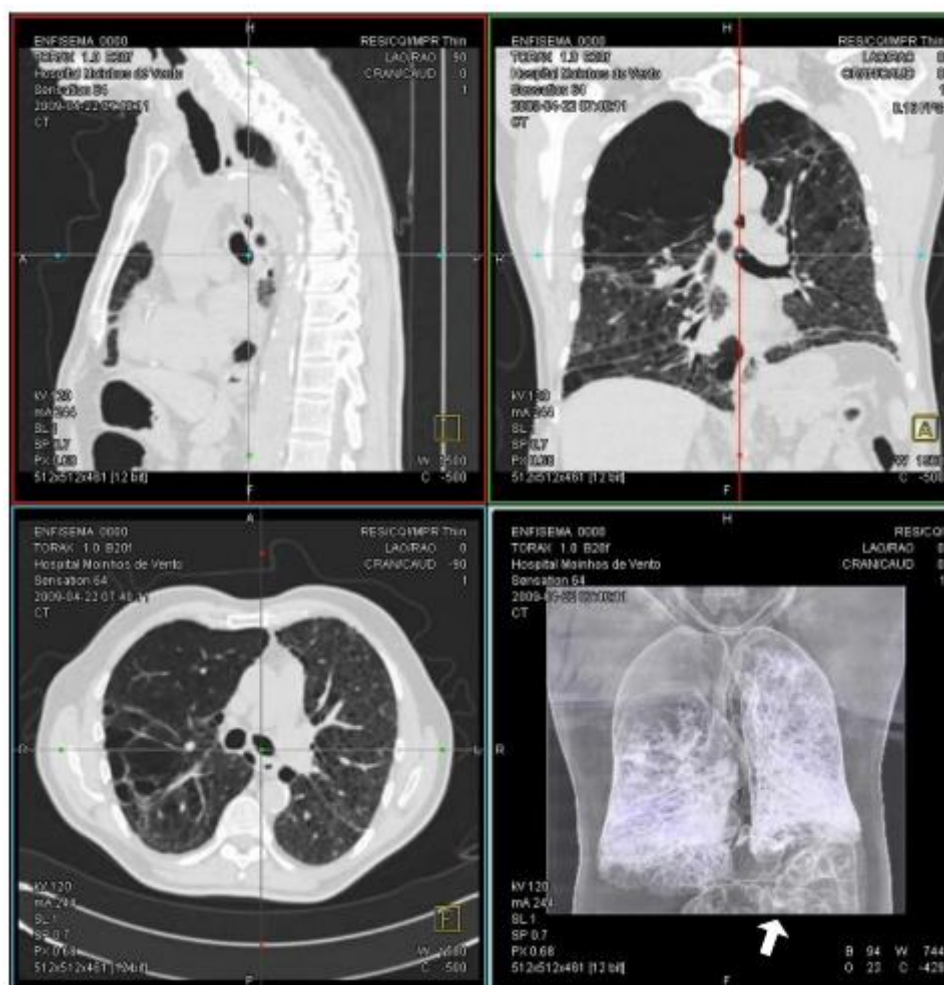


Figura 6 - Demonstração da tela da estação de trabalho. As três imagens de tomografia mostram todo o intervalo de densidades. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -400UH em todo o volume tridimensional. Note que o ar externo ao paciente é selecionado juntamente com o volume pulmonar total, inclusive com gases colônicos, que apresentam nesta imagem todo seu volume (seta).

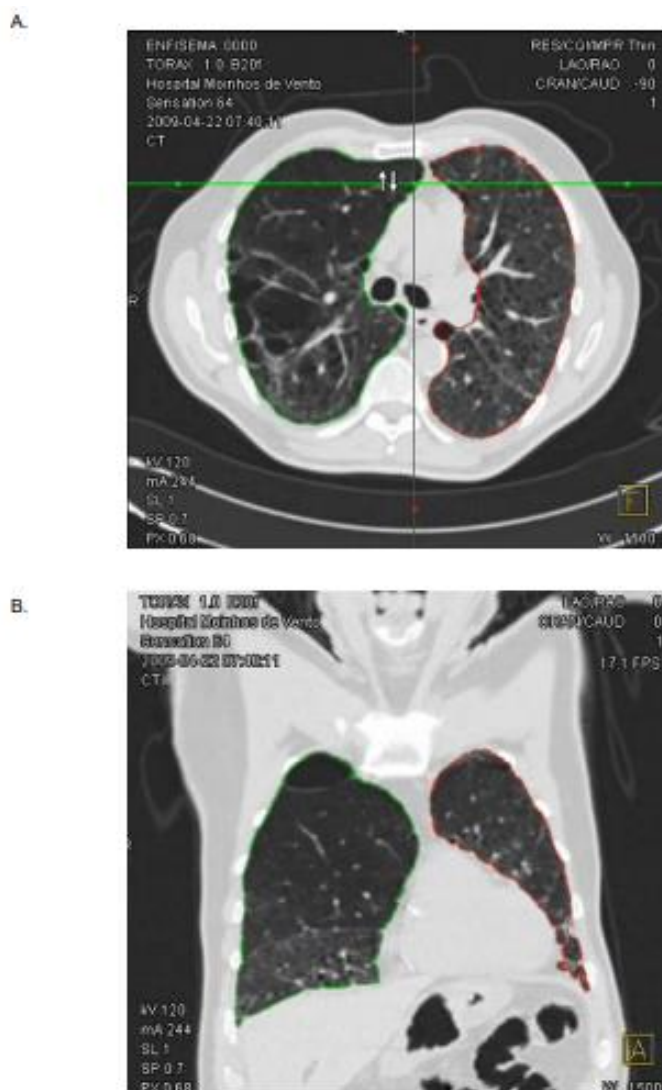


Figura 7 - Um corte axial em A e coronal em B, demonstrando a seleção automática de bordas realizada pelo programa. Note que as linhas que circundam cada um dos pulmões representam a seleção realizada pelo programa.



Figura 8 - Demonstração da tela da estação de trabalho. As três imagens de tomografia mostram todo o intervalo de densidades e a seleção automática de bordas realizada pelo programa. Note as linhas que circundam as margens dos pulmões direito e esquerdo. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -250UH em todo o volume tridimensional. Note que o ar externo ao paciente foi excluído.

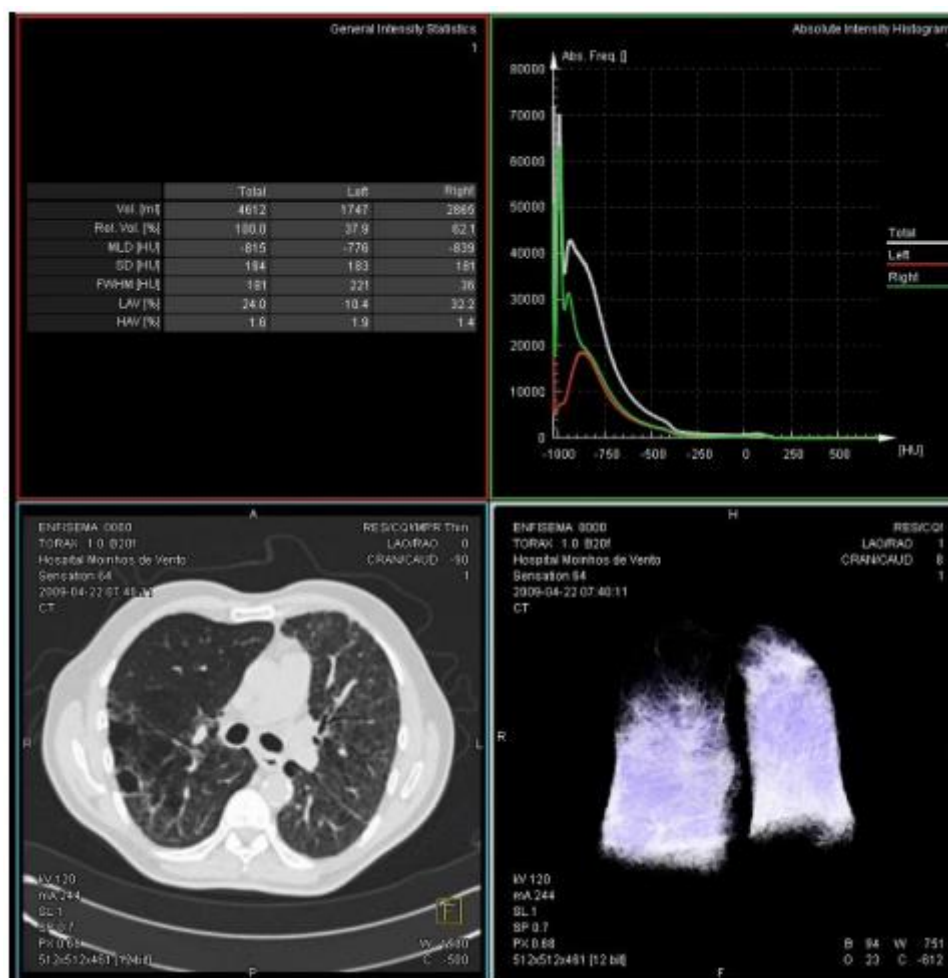


Figura 9 - Demonstração da tela da estação de trabalho. A imagem superior esquerda é a tabela fornecida pelo programa com os resultados das variáveis. A imagem superior esquerda é o histograma de densidades do volume pulmonar em relação a sua frequência absoluta. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -400UH em todo o volume tridimensional.

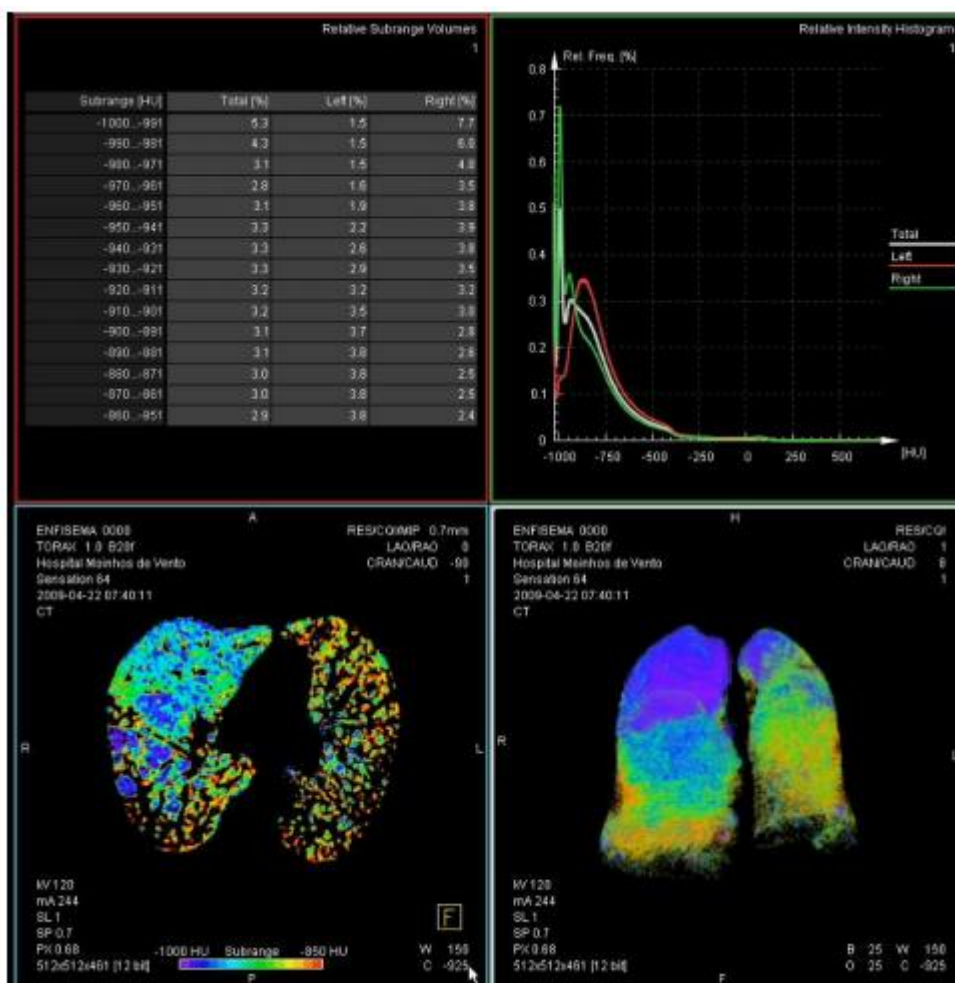


Figura 10 - Demonstração da tela da estação de trabalho. A imagem superior esquerda é a tabela fornecida pelo programa com a distribuição das densidades. A imagem superior direita é o histograma de densidades do volume pulmonar em relação a sua porcentagem de aparição. A imagem inferior à direita demonstra a seleção das densidades contidas entre -1024UH e -400UH em todo o volume tridimensional. A imagem inferior esquerda é um corte tomográfico axial com a representação da distribuição de densidades.

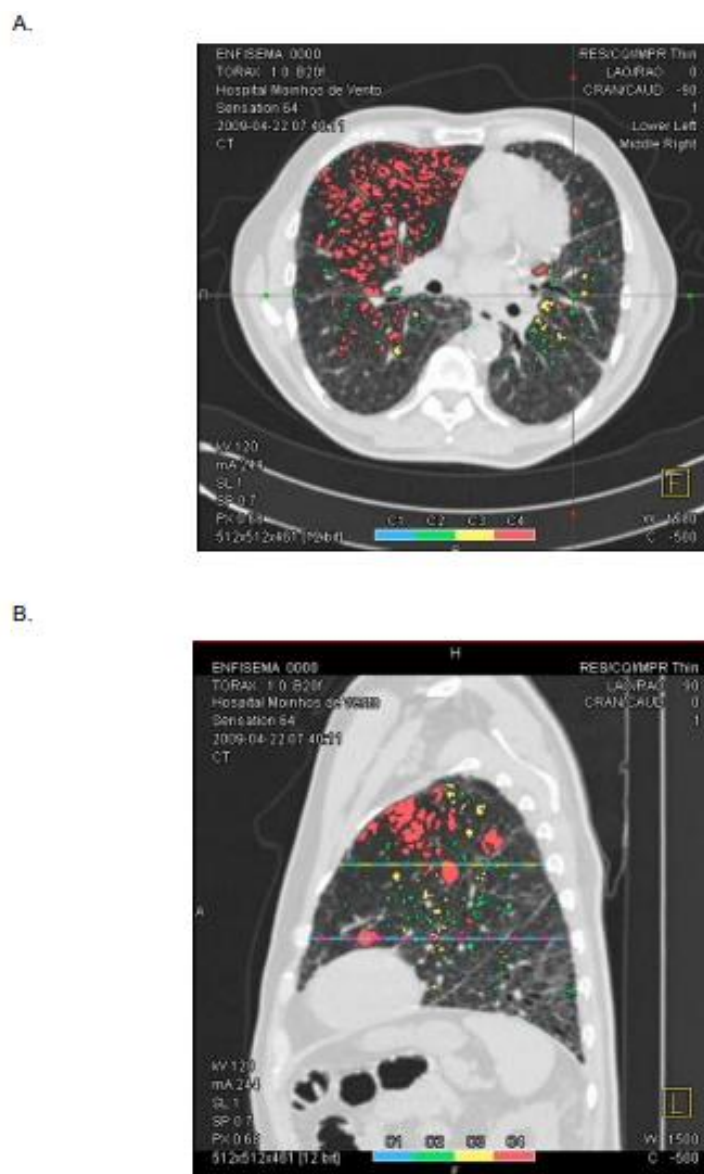


Figura 11 - Um corte axial em A e sagital em B demonstrando as áreas das faixas de densidades selecionadas sobre o volume total de dados.

### 3.4 - A avaliação espirométrica e a correlação com os índices tomográficos.

Os diagnósticos de SBO serão feitos segundo o protocolo vigente da ISHLT através da avaliação espirométrica que é feita sempre em todas as consultas de rotina após o transplante e pela exclusão de outras causas

potenciais. Os testes de função pulmonar utilizados são feitos sempre no laboratório de função pulmonar do Pavilhão Pereira Filho hospital do complexo da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre por um time de técnicos treinados e capacitados em testes de função pulmonar com certificação pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Todos os testes são feitos através do aparelho “*MasterScreen IOS device*” (Viasys Health Care Global, Loma Linda, CA, USA). Todos protocolos de realização estão de acordo com os critérios da SBPT e da “American Thoracic Society” (ATS) com os valores preditos derivados da população brasileira através do protocolo em vigência atualmente.

A exclusão de outras causas para queda dos valores espirométricos são feitas em todos os pacientes conforme rotina do serviço e segundo as orientações da ISHLT e estão listadas abaixo:

- Avaliação clínica minuciosa durante a consulta de rotina.
- Realização de TC de tórax na busca de alterações anatômicas novas ou achados que sugiram diagnósticos alternativos.
- Fibrobroncoscopia com coleta de lavado brônquico e broncoalveolar com pesquisa de galactomanana, micológico direto, cultivo para fungos, pesquisa de BAAR, cultivo para mycobacterium e biópsia transbrônquica para avaliação histológica e exclusão de rejeição aguda.

Conforme identificação de outros elementos clínicos ou radiológicos, ampliação dessa avaliação pode ser feita com exames específicos para a suspeita clínica. Na identificação de positividade para alguns dos testes, a causa será tratada e o diagnóstico de SBO estará excluído até tratamento e

controle da intercorrência. Se após isso, persistir alteração espirométrica característica, todo o protocolo deverá ser feito novamente.

Os resultados dos três métodos de aferição densitovolumétrica quantitativa serão correlacionados com o diagnóstico de SBO através da aplicação de testes estatísticos. Serão avaliados: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para cada um dos métodos tomográficos quantitativos utilizados, assim como, será avaliada a capacidade diagnóstica para SBO através da análise da curva ROC para cada um dos métodos.

#### 4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

“Utilization of Quantitative Computed Tomography Assessment to Identify Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Single Lung Transplantation”

Douglas Zaione Nascimento

Guilherme Watte

Felipe Soares Torres

Sadi Marcelo Schio

Leticia Sanchez

Jackeline Larissa Mendes de Sousa

Fabiola Adélia Perin

Nupur Verma

Tan-Lucien H Mohammed

Bruno Hochhegger.

Artigo aceito para publicação na revista “Lung” em 24/12/2020.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00417-3>

## Utilization of Quantitative Computed Tomography Assessment to Identify Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Single Lung Transplantation

Douglas Zaione Nascimento, Felipe Soares Torres, Guilherme Watte, Sadi Marcelo Schio, Leticia Sanchez, Jackeline Larissa Mendes de Sousa, Fabiola Adélia Perin, Nupur Verma, Tan-Lucien H Mohammed, Bruno Hochhegger.

**OBJECTIVE:** To evaluate quantitative chest computed tomography (CT) methods for the detection of air trapping (AT) and to assess its diagnostic performance for the diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) in single lung transplant (SLT) patients.

**METHODS:** Adult patients who had a SLT at a single transplant center and underwent CT scan after transplantation were retrospectively included. CT findings of air trapping were measured by three different methods: expiratory air-trapping index (ATI<sub>exp</sub>), mean lung density on expiratory acquisition (MLD<sub>exp</sub>) and expiratory to inspiratory ratio of mean lung density (E/I-ratio(MLD)). Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of the three methods for the detection of BOS status evaluated by serial routine measures of pulmonary function tests (gold standard) were assessed.

**RESULTS:** Forty six SLT patients (52.2% females, mean age 58±6 years) were included in the analysis, 12 (26%) patients with a diagnosis of BOS. Quantitative CT diagnosis of AT ranged from 26-35%. Sensitivity, specificity and

accuracy of each method for the detection of BOS were 85.7%, 84.7% and 85.0% for ATlexp, 78.5%, 93.4% and 90.0% for MLD and 64.2%, 89.1% and 83.3% E/I-ratio(MLD), respectively.

**CONCLUSION:** Quantitative measures of AT obtained from standard CT are feasible and show high specificity and accuracy for the detection of BOS in SLT patients.

## INTRODUCTION

Long-term survival after lung transplantation (LT) is often hampered by chronic lung allograft dysfunction (CLAD), which is believed to reflect chronic rejection (1, 2). CLAD, a term used to refer to all variants of pulmonary chronic dysfunction, affects up to 50% of lung transplant recipients within five years after surgery (3), and bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is the most common manifestation of CLAD (2). Proposed by the Committee of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), the term BOS is a clinical description of bronchiolitis obliterans (BO), a histopathologic entity characterized by a fibroproliferative process of the small airways with multifocal obliteration of the terminal bronchiole (4). Diagnostic criteria for BOS includes a persistent postoperative decline of the forced expiratory flow in one second (FEV1) by at least 20% in comparison to baseline for a minimum of 3 weeks. This decrease must not be explained by acute rejection, infection or other complications (3,5,6). Transbronchial biopsy is frequently performed to detect infection or other entities that may be the cause of functional decline but it is rarely used to diagnose BO because of its low sensitivity (7). In single lung transplant (SLT) patients, the interpretation of the decline of FEV1 for the

diagnosis of BO is further confounded by the presence of a diseased native lung. (8).

Bilateral lung transplant has been favoured in comparison to SLT because of perceived benefits in long-term survival and improvements in functional outcomes (9). However, there has been a long-standing debate over the theme and considering all variables that occur in transplant practice, including disease indication, age of recipient, donor lung quality and organ scarcity, many centers around the world opt for SLT in a considerable number of patients (8,10,11) Nonetheless, studies with this population have shown a tendency toward early onset of BOS when compared to patients with double lung transplant (DLT) (10,12,13). Unlike DLT patients, SLT patients still have a diseased native lung, and its deterioration over time may render the correct interpretation of changes in recipient's FEV1 values challenging. Therefore, identification of other tools to assess for BOS in addition to PFTs would be highly desirable.

Computed tomography (CT) is commonly used in post-lung transplant patients in association with pulmonary function tests to detect and monitor complications. Findings frequently seen in patients with BOS include bronchiectasis, bronchial wall thickening, mucus plugging and AT (14). Air trapping, an established parameter to assess small airways disease (15,16) is defined as less than normal increase in the attenuation of the lung parenchyma during expiration with lack of volume reduction (17). In LT patients, the presence of AT on expiratory CT scans was postulated as an important sign of early chronic lung rejection (18-21). Different CT measurements have been

developed to assess post-lung transplant diagnosis of BOS (**18-21**), mainly in DLT, but no consensus yet has been reached on which method should be used.

The objectives of this study were to evaluate the presence of air trapping on chest CT using different quantitative methods, namely expiratory air-trapping index (ATI<sub>exp</sub>), mean lung density (MLD) on expiratory acquisition and expiratory to inspiratory ratio of mean lung density (E/I-ratio(MLD)), and to assess the diagnostic performance of these quantitative methods for the diagnosis of BOS in SLT patients.

## MATERIALS and METHODS

### Patients

This institutional review board approved retrospective study was performed in SLT recipients from a single medical center with a mean of 40 lung transplants per year. All individuals older than 18 years of age who had undergone unilateral cadaveric lung transplantation between January 2012 and December 2018 and who underwent a CT scan at any time after transplantation were included. A CT scan is not routinely performed in asymptomatic patients at our lung transplant center, only when a surgical or clinical complication is suspected, or when an unexplained reduction in lung function occurs, including when BOS is suspected clinically or is under evaluation. Pulmonary function tests (PFT) are regularly performed during the routine post-operative visits. The presence of BOS and the BOS stages were classified according to the guidelines of the International Society for Heart and Lung Transplantation (**5**).

In order to avoid transitory postoperative CT findings and to allow a minimum of 4 spirometric tests performed, only outpatients CTs performed after

the first 60 days post transplant were included. Patients with CT findings of lung infection, acute rejection, thoracic malignancy, previous lung surgery other than LT, bronchial narrowing or other reasons for a reduced FEV<sub>1</sub>, were excluded. In addition, patients with a restrictive pattern in lung function tests were also excluded (thus excluding restrictive CLAD). The maximum time interval allowed between PFT and CT was 30 days.

#### CT protocol

All subjects underwent a paired unenhanced inspiratory and expiratory helical chest CT with 16 × 1.25 mm collimation (LightSpeed 16 Slice Pro, General Electric Healthcare Technologies, Waukesha, WI, USA). Scans were acquired in a caudocranial direction using the following parameters: tube voltage, 120 kV; a fixed tube current for inspiratory image, 200 mAs; a fixed tube current for expiratory images, 50 mAs; pitch, 1.375. Images were reconstructed in axial, sagittal and coronal planes with a standard reconstruction kernel, data matrix of 512 × 512, a field of view of 35–45 cm and a slice thickness and interval of 1.0 mm to achieve near-isotropic voxels.

#### Imaging analysis.

All examinations were analyzed in a commercially available workstation (Advantage Workstation 4.6, General Electric Healthcare Technologies, Waukesha, WI, USA). Inspiratory and expiratory CT images were evaluated using dedicated software designed for the assessment of segmented images from the chest wall, mediastinum, diaphragm, and airways. Automated segmentation of the transplanted lung from the chest wall and mediastinum was

performed and the total lung volume and attenuation of all voxels included in the lung segmentation were quantified. The expiratory air-trapping index (ATI<sub>exp</sub>) was calculated as the percentage of lung voxels with attenuation of -950 to -856HU on expiratory CT images (15). (FIGURE 1) Mean lung density (MLD) histograms were created for expiratory and inspiratory acquisitions for each subject, and the expiration and inspiration ratio of MLD (E/I-ratio(MLD)) was calculated (22,23). Measurements were performed by 2 thoracic radiologists in consensus, with a minimum of 10 years of experience, blinded to all clinical information. Analysis of all measurements required approximately five minutes per patient.

#### Pulmonary function tests

All PFTs were performed with a MasterScreen IOS device (Viasys Health Care Global, Loma Linda, CA, USA), at the same location and by a team of technicians trained in pulmonary function testing and in accordance with the Brazilian Thoracic Association criteria and the American Thoracic Society criteria (24,25). Reference values were derived for the Brazilian population (26).

#### Statistical analysis

Data were presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD), median or interquartile range or frequency and percentage. Using spirometric diagnosis of BOS as the gold standard, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated for each of the quantitative CT findings: mean lung density expiration, expiration and inspiration ratio of MLD and expiratory air trapping index. Receiver operating

characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the diagnostic capabilities of the quantitative CT findings in patients with BOS. In all cases, P values less than 0.05 were considered to be statistically significant. Statistical analyses were performed using the STATA v.15 (StataCorp, College Station, TX, USA).

## RESULTS

In total, 46 SLT patients were identified (mean age  $58\pm 6$  years; 24 females, 52.2%) and 12 patients fulfilled spirometric criteria for BOS. Sixty CTs were included in the study, 14 from patients with BOS. The average time between the diagnosis and CT scan was 7 months for those with BOS grade I, 14 months for those with BOS grade II and 38 months for patients with BOS grade III. Baseline characteristics of the study subjects are shown in Table 1. The most common pre-transplant diseases requiring SLT were pulmonary fibrosis and COPD and left SLT was more common than right SLT. The mean time of BOS diagnosis after transplantation was 48 ( $\pm 32$ ) months. From the 134 CTs available during the study period, 74 were excluded due to the following reasons: fungal or bacterial infection (n=38), bronchial stenosis (n=9), CT with lack of an expiratory scan (n=9) acute rejection (n=8), lung function test with restrictive pattern (n=4), thoracic tumor (n=2), pneumothorax (n=2) and inability to perform the quantitative analysis due to severe motion artifacts (n=2).

After applying the Operating Characteristic Curve (ROC curve), best threshold for each method were found and the prevalence of air trapping based on MLDexp was 26% (95% CI 13 – 40), based on ATlexp was 35% (95% CI 21 – 50) and based on E/l-ratio(MLD) was 28% (95% CI 15 – 42). All the

measurements demonstrated a good diagnostic performance for diagnosing BOS, with an accuracy above of 83% (Table 2). Using the density of  $-737$  HU as a cut-off, the sensitivity and specificity of MLDexp for predicting BOS was 78.5% and 93.4%, respectively. With a threshold index of 0.06, the ATl<sub>exp</sub> showed a sensitivity of 85.7% and a specificity of 84.7%. The third measure, E/I-ratio(MLD) demonstrated a sensitivity of 64.2% and a specificity of 89.1% for a threshold ratio of 0.93. All three methods demonstrated a high area under the ROC curve for the diagnosis of BOS (Figure 2). There were cases in which the CT parameters were positive and clinical and spirometric follow up was negative for BOS, including 7 for ATl<sub>exp</sub>, 5 for E I ratio (MLD) and for 3 MLDexp.

## Discussion

Bronchiolitis obliterans syndrome is a well recognized complication that significantly limits long-term survival after lung transplantation. (27) The diagnosis of BOS by definition is only established in retrospect, challenging early identification of the disease. In addition, concern has been raised regarding the use of spirometry as the main diagnostic criteria due to the variability in both the spirometry test performance by the patient and spirometry interpretation by the physician that may influence the diagnosis of BOS (28). Additional tools to help improve the diagnosis of BOS would be, therefore, desirable. In the present study, we demonstrated that quantitative CT assessment of air trapping in single lung transplant patients is feasible and demonstrates high specificity and accuracy for the detection of BOS.

Air trapping is an accepted indirect sign of small airway remodeling and is present in different obstructive airway diseases, including chronic obstructive pulmonary disease (29) and asthma (15). In post-lung transplant patients, BOS due to obliterative bronchiolitis is characterized by the presence of AT (30). Previous studies have evaluated the detection of AT with CT in this population (19,30-32), however, a standardized quantitative method has yet to be validated. We tested three automated and easy to perform quantitative CT parameters in a consecutive sample of SLT patients and demonstrated a high prevalence of AT in the transplanted lung, ranging from 26 to 35%.

All three CT parameters, MLDexp, ATlexp and E/I-ratio(MLD), were highly specific for the detection of BOS with excellent accuracy. Only a few studies have assessed quantitative AT parameters in patients post-LT, but none in SLT patients. Solyanik et al (18) recently evaluated density mapping, a voxel-wise image measurement method based on registration of the inspiration and expiration CT datasets, E/I-ratio (MLD) and a threshold-based method in expiration, similar to our ATlexp, to assess the accuracy for detection and quantification of pathologic AT in DLT patients. All three methods showed a good correlation to the ratio of residual volume to total lung capacity obtained by body plethysmography, however density mapping and E/I-ratio (MLD) were more suitable to detect AT, with a higher accuracy. Dettmer et al (3) used a longitudinal analysis to evaluate quantitative measurements of lung volume and lung density in bilateral lung transplant. The authors demonstrated that increase in lung volume and decrease in lung density when compared to prior CTs showed a marked correlation with BOS onset, suggesting a potential role for CT in helping identifying patients with BOS at the first decrease in PFTs. Similarly

to these investigations in DLT patients, our results add to the current knowledge that, in SLT patients, quantitative CT measurements of AT may also identify BOS with good accuracy.

Other methods for quantification of small airway disease have been evaluated more recently, including the ratio of expiratory and inspiratory MLD that can map the density of the whole lung and also allows regional assessment of the lung parenchyma (2,18). Parametric response mapping (PRM), a voxel-wise comparison of inspiratory and expiratory lung density seen on CT has also been tested for quantification of small airway disease in LT patients. The method showed value for monitoring the progression of BOS and for stratifying the risk of patient death in these patients (2,33). Verleden et al used PRM to evaluate serial measurements from a stable to a diseased state (BOS) in the same patients and compared it to a control group. The authors found that functional small airways disease (corresponding to AT measures) increases at the time of BOS diagnoses and beyond (2). We were unable to obtain serial measurements, nonetheless the quantitative methods we used indeed showed increased air trapping in patients with BOS. Although PRM may add important additional information, it is time-consuming and requires dedicated software analysis and a careful registration of the lungs. In addition, inadequate or variable inspiratory and expiratory efforts, the use of different CT scanners and settings may introduce important variability when using PRM for quantification of AT. All methods tested in the present study for the detection of AT and BOS are based on standard CT density measurements and are simple to perform.

In clinical practice, it is often not possible to differentiate between BOS and other etiologies at the time point of first decrease in lung function (3), a

scenario even more challenging post-SLT, given the presence of one native diseased lung. The use of quantitative methods targeting the transplanted lung only, therefore, could allow more precise identification of BOS and lead to early management. In addition, although all three parameters tested showed good diagnostic performance in isolation, perhaps a combination of them could offer a better strategy to identify different forms of CLAD, integrating both lung volume and density parameters. This hypothesis, however, needs to be tested in a larger sample of LT patients.

The present study has limitations, including the retrospective design and the small sample size from a single transplant center. The diagnostic performance of the quantitative CT parameters to detect BOS was tested against the results of PFTs. Pulmonary function tests have known shortcomings, particularly intraindividual and interrater variability, however it is the basis of the current strategy used for diagnosing BOS. In addition, CT studies that were not suitable for quantitative analysis were excluded. Nonetheless, studies with minor breathing artifacts or suboptimal inspiratory or expiratory efforts, findings that are relatively common in clinical practice, were allowed.

## Conclusion

We demonstrated the feasibility of three quantitative parameters to detect AT in SLT patients obtained from standard non contrast-enhanced CT studies. In addition, when compared to the current diagnostic criteria based on pulmonary function tests, all three parameters showed a high specificity and overall accuracy for the detection of BOS in this specific population. The

addition of these easy to perform parameters to the diagnostic strategy for the detection of chronic lung allograft dysfunction may improve early diagnosis of BOS in single lung transplant patients and deserves further investigation.

Table 1. Demographic and quantitative CT characteristics.

Parameter	N=46
Female	24 (52.2)
Age, years	58±6
Diagnosis	
Pulmonary fibrosis	30 (65.2)
COPD	13 (28.3)
Lymphangiomyomatosis	2 (4.3)
Silicosis	1 (2.2)
Left side, LTx	23 (50.0)
Average elapsed time between the first available scan and the diagnosis of BOS, months	48±32
BOS	12(100)
I	4 (33.3)
II	5 (41.7)
III	3 (25.0)
Quantitative CT measurements	
Mean MLDexp, HU	-666.1±88.5
ATlexp	0.02 [0.01-0.11]
E/I-ratio	0.82 [0.75-0.92]

Data were presented as No (%), mean ± SD or median [IQR]. Note: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BOS, bronchiolitis obliterans syndrome; CT, computed tomography; MLDexp, mean lung density expiration; MLDinsp, mean lung density inspiration; ATlexp, air trapping index expiratory; ATlinsp, air trapping index inspiratory; E/I-ratio, expiratory per inspiratory ratio; LTx, lung transplantation.

Table 2. Diagnostic capability of the quantitative CT findings.

Parameter	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
MLDexp, HU	-737	78.5%	93.4%	78.5%	93.4%	90.0%
ATlexp	0.06	85.7%	84.7%	63.1%	95.1%	85.0%
E/I-ratio(MLD)	0.93	64.2%	89.1%	64.2%	89.1%	83.3%

Note. PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; CT, computed tomography; MLDexp, mean lung density expiration; ATlexp, air trapping index expiratory; E/I-ratio(MLD), expiratory per inspiratory ratio of mean lung density.

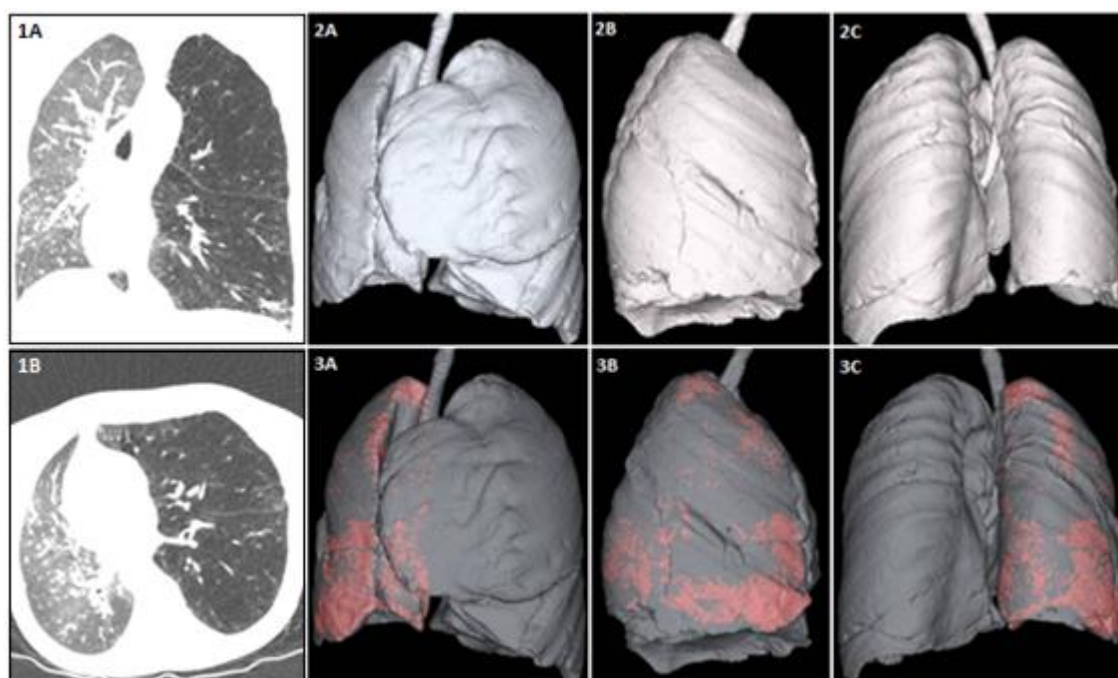
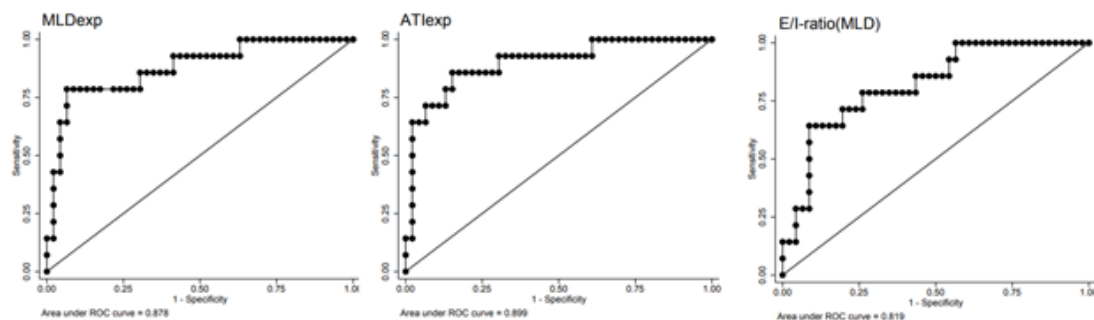


FIGURE 1: Coronal (1A) and axial (1B) slices of expiratory high resolution CT scan of the chest from a single lung transplant patient with BOS. Images 2A, 2B e 2C show the 3D-CT reconstruction of the lungs and images 3A, 3B e 3C show the same 3D-CT reconstruction highlighting areas of air trapping in the transplanted lung only (red color), represented by lung voxels with attenuation of -950 to - 856 HU.

Figure 2 - Graphical representation of ROC curves for the three measurement methods.



## References:

- 1 – Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 127–33.
- 2 - Verleden SE, Vos R, Vandermeulen E, Ruttens D, Bellon H, Heigl T, et al. Parametric response mapping of bronchiolitis obliterans syndrome progression after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2016; 16: 3262–9.
- 3 – Dettmer S, Suhling H, Klingsberg I, Otten O, Kaireit T, Fuge J, et al. Lobe-wise Assessment of Lung Volume and Density Distribution in Lung Transplant Patients and Value for Early Detection of Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Eur J Radiol.* 2018; 106: 137-44
- 4 – Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Eng J Med.* 1999; 340: 1081-91.
- 5 - Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J.* 2014; 44(6): 1479–503.
- 6 - 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. J Heart Lung Transplant.* 1993; 12: 713–16.
- 7 - Chamberlain D, Maurer J, Chaparro C, Idolor L. Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1994; 13(6): 963–71.

- 8 - Subramanian MP and Meyres BF. Bilateral versus single lung transplantation: are two lungs better than one? *J Thorac Dis.* 2018; 10(7): 4588–601.
- 9 - Schaffer JM, Singh SK, Reitz BA, Zamanian RT, Mallidi HR. Single- vs double-lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis since the implementation of lung allocation based on medical need. *JAMA.* 2015; 313(9): 936–48.
- 10 - Hadjiliadis D, Angel LF. Controversies in lung transplantation: are two lungs better than one? *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 561-6.
- 11 - Anyanwu AC, Rogers CA, Murday AJ. Does Splitting the lung block into two single lung- grafts equate to doubling the societal benefit from bilateral lung donors? Comparisons between two single versus one bilateral lung transplant. *Transpl Int.* 2000; 13: S201-2.
- 12 - Gerbase MW, Spiliopoulos A, Rochat T, Archinard M, Nicod LP. Health-related quality of life following single or bilateral lung transplantation. *Chest.* 2005; 128:1371-8.
- 13 - Neurohr C, Huppmann P, Thum D, Leuschner W, von Wulffen W, Meis T, et al. Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Transpl Int.* 2010; 23:887-96.
- 14 – Ng YL, Paul N, Patsios D, Walsham A, Chung TB, Keshavjee S, et al. Imaging of lung transplantation: review. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192(3 Suppl): S1-S19.
- 15 – Busacker A, Newell JD Jr, Keefe T, Hoffman EA, Granroth JC, Castro M, et al. A Multivariate Analysis of Risk Factors for the Air-Trapping Asthmatic Phenotype as Measured by Quantitative CT Analysis. *Chest.* 2009; 135: 48–56.
- 16 - Kauczor HU, Wielpütz MO, Owsijewitsch M, Ley-Zaporozhan J. Computed tomographic imaging of the airways in COPD and asthma. *J Thorac Imaging.* 2011; 26(4): 290–300.
- 17 - Hansell DM, Bankier AA, MacMahon McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008; 246(3): 697–722.
- 18 - Solyanik O, Hollmann P, Dettmer S, Kaireit T, Schaefer-Prokop C, Wacker F, et al. Quantification of pathologic air trapping in lung transplant patients using CT density mapping: Comparison with other CT air trapping measures. *PLoS One.* 2015; 10: e0139102.
- 19 - Konen E, Gutierrez C, Chaparro C, Murray CP, Chung T, Crossin J, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thinsection

CT findings predict disease before its clinical appearance? *Radiology*. 2004; 231: 467–73.

20 - Berstad AE, Aaløkken TM, Kolbenstvedt A, Bjortuft O. Performance of long-term CT monitoring in diagnosing bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Eur J Radiol*. 2006; 58: 124–31.

21 - Lee ES, Gotway MB, Reddy GP, Golden JA, Keith FM, Webb WR. Early bronchiolitis obliterans following lung transplantation: accuracy of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology*. 2000; 216: 472–7.

22 - Eda S, Kubo K, Fujimoto K, Matsuzawa Y, Sekiguchi M, Sakai F. The relations between expiratory chest CT using helical CT and pulmonary function tests in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 1290–4.

23 - Mets OM, Isgum I, Mol CP, Gietema HA, Zanen P, Prokop M, et al. Variation in quantitative CT air trapping in heavy smokers on repeat CT examinations. *Eur Radiol*. 2012; 22: 2710–7.

24 - American Thoracic Society European Respiratory Society American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(2): 277–304.

25 - Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26(5): 948–68.

26 - Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(4): 397–406.

27 - Burton CM, Carlsen J, Mortensen J, Andersen CB, Milman N, Iversen M. Long-term survival after lung transplantation depends on development and severity of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(7): 681-6

28 - Kapila A, Baz MA, Valentine VG, Bhorade SM. AIRSAC investigators. Reliability of diagnostic criteria for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: a survey. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(1): 65-74.

29 - Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Watanabe N, Nakajima Y. Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 190(3):762–9.

- 30 - Bankier AA, Van Muylem A, Knoop C, Estenne M, Gevenois PA. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplant recipients: diagnosis with expiratory CT. *Radiology* 2001; 218: 533–9.
- 31 – Siegel MJ, Bhalla S, Gutierrez FR, Hildebolt C, Sweet S. Post-lung transplantation bronchiolitis obliterans syndrome: usefulness of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology*. 2001; 220: 455–62.
- 32 - Leung AN, Fisher K, Valentine V, Girgis RE, Berry GJ, Robbins RC, et al. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: detection using expiratory HRCT. *Chest*. 1998; 113: 365–70.
- 33 - Belloli EA, Degtiar I, Wang X, Yanik GA, Stuckey LJ, Verleden SE, et al. Parametric Response Mapping as an Imaging Biomarker in Lung Transplant Recipients, *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195: 942–52.

## 5. CONCLUSÕES

O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado **“Comparação entre achados radiológicos e complicações tardias em pacientes submetidos a transplante pulmonar”**, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFCSPA (Parecer N° 959.456).

O Serviço de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre é um centro de referência e pioneiro no transplante pulmonar na América Latina, sendo um dos principais centros transplantadores nacionais atualmente. O presente projeto de pesquisa tem importância relevante, considerando o potencial auxílio que pode fornecer no diagnóstico precoce e na maior possibilidade de tratamento efetivo da Síndrome de Bronquiólite Obliterante. Essa complicação tardia do transplante pulmonar é o grande limitador de sobrevida após o primeiro ano do transplante pulmonar, e é objeto de estudo nos principais centros transplantadores de todo o mundo.

As medidas densitovolumétricas para avaliação de alterações de pequenas vias aéreas já foram estudadas em doenças como DPOC e asma para acompanhar acometimento, mas, talvez, não tenham tanto impacto como a utilização para diagnóstico de SBO. O encontro de estreita correlação dessas medidas com a presença de SBO é bastante animador pois fornece uma nova ferramenta para um diagnóstico que muitas vezes não é tão simples, principalmente nos transplantes unilaterais onde a doença de base (seja ela fibrótica ou obstrutiva) continua a progredir no pulmão nativo e influencia diretamente nos resultados da espirometria. Ainda, os métodos por serem

totalmente objetivos e não dependerem de esforço do paciente para realização, seriam muito importantes para a avaliação em determinadas situações específicas, e não incomuns, como crianças pequenas, portadores de traqueostomia, portadores de alterações anatômicas faciais, dor crônica cervical ou torácica dentre outras limitações. Esses pacientes, com frequência, não conseguem fazer o exame de espirometria.

Os três métodos de aferição densitovolumétrica avaliados no estudo tiveram acurácia semelhante e isoladamente se mostraram úteis. Uma combinação entre os métodos pode trazer benefícios adicionais para o diagnóstico de SOB, entretanto, necessita ser testada em uma maior amostra de pacientes.

A TC já é um exame de realização frequente e até rotineira após o transplante pulmonar, fato que não agrega custos adicionais elevados para a adoção da estratégia proposta. Os métodos utilizados, por sua vez, não têm uma execução laboriosa, não dispendem tempo adicional importante e têm bom potencial de reprodutibilidade o que torna os resultados obtidos de grande valia para essa população específica que representa uma grande proporção de pacientes transplantados pulmonares em nosso serviço.

## 6. ANEXOS

### 6.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Comparação entre achados radiológicos e complicações tardias em pacientes submetidos a transplante pulmonar

**Pesquisador:** Douglas Zaione Nascimento

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 40122214.7.0000.5335

**Instituição Proponente:** ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 959.456

**Data da Relatoria:** 13/02/2015

##### **Apresentação do Projeto:**

Idem ao parecer de número:934.561 datado de: 05/01/2015.

##### **Objetivo da Pesquisa:**

Idem ao parecer de número:934.561 datado de: 05/01/2015.

##### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Idem ao parecer de número:934.561 datado de: 05/01/2015.

##### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pendências atendidas pelo pesquisador.

##### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Nenhuma.

##### **Recomendações:**

Nenhuma.

##### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

##### **Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** R. Profº Annes Dias,285 Hosp.Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 959.458

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

PORTO ALEGRE, 23 de Fevereiro de 2015

---

**Assinado por:  
Claudio Teloken  
(Coordenador)**

**Endereço:** R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br