



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Transplante de Medula Óssea**

ARTUR SIMONASSI CAZER

**DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA E SEU ACOMETIMENTO
PULMONAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**Rio de Janeiro
2024**

ARTUR SIMONASSI CAZER

**DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA E SEU ACOMETIMENTO
PULMONAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência em
Transplante de Medula Óssea

Orientadora: Prof^a Dra. Maria Cláudia Moreira

Revisão: Prof^a Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB 7/ 5952

C386d Cazer, Artur Simonassi.

Doença enxerto contra hospedeiro crônica e seu acometimento pulmonar: uma revisão de literatura. / Artur Simonassi Cazer. – Rio de Janeiro, 2024.
28 f: il, color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência em Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Maria Cláudia Moreira.
Revisão: Prof^a. Dr^a. Shirley Burburan.

1. Transplante Homólogo. 2. Doença Enxerto-Hospedeiro. 3. Bronquiolite Obliterante.
4. Pneumonectomia. I. Moreira, Maria Cláudia (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.).
III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 41

ARTUR SIMONASSI CAZER

Doença enxerto contra hospedeiro crônica e seu acometimento pulmonar:

Uma revisão de literatura.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência em Transplante de Medula Óssea.

Aprovado em: 19 de abril de 2024.

Profª Dra. Maria Cláudia Moreira- Orientadora

Nome do Avaliador

M.ª Cláudia M^a Cláudia Rodrigues Moreira
Médica
CRM RJ 5251677-1

Nome do Avaliador

Marta Colares

Marta Colares Nogueira
Médica
CRM 52,53852-5

Rio de Janeiro

2024

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre me apoiaram e estiveram próximos mesmo estando longe fisicamente.

RESUMO

CAZER, Artur Simonassi. **Doença enxerto contra hospedeiro crônica e seu acometimento pulmonar**: uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Transplante de medula óssea) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

A doença enxerto contra hospedeiro crônica é a principal complicação pós transplante alogênico não relacionada à recaída, impactando na morbimortalidade dos pacientes. Nesse contexto, o acometimento pulmonar leva a um dos piores prognósticos não só em relação a alta mortalidade como em piora da qualidade de vida. Sendo assim, o estudo da doença pulmonar pós-transplante é de suma importância, visto que o diagnóstico atual parece não englobar todo espectro da doença e o manejo depende do reconhecimento precoce e carece de melhores opções que ainda estão em estudo. O objetivo do trabalho é revisar os pontos principais do tema, elucidar questões relativas ao diagnóstico e proporcionar aos profissionais da área maior entendimento sobre o tema.

Palavras-chave: transplante alogênico, doença enxerto contra hospedeiro, bronquiolite obliterante, doença pulmonar restritiva.

ABSTRACT

CAZER, Artur Simonassi. **Chronic graft-versus-host disease and its pulmonary involvement**: a literature review. Final paper (Medical Residency in Bone Marrow Transplantation) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Chronic graft-versus-host disease is the leading non-relapse-related complication after allogeneic transplantation, impacting patient morbidity and mortality. In this context, pulmonary involvement leads to one of the worst prognoses, not only in terms of high mortality but also in terms of reduced quality of life. Therefore, the study of post-transplant pulmonary disease is of utmost importance, given that the current diagnostic approach does not seem to cover the entire spectrum of the disease, and its management relies on early recognition, lacking better options that are still under study. The objective of this work is to review the key points of the topic, elucidate issues related to diagnosis, and provide healthcare professionals with a better understanding of the subject.

Keywords: allogeneic transplant, graft-versus-host disease, bronchiolitis obliterans, restrictive lung disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Espirometria na síndrome de bronquiolite obliterante	4
Figura 2 — Medida do FEF25-75	6
Figura 3 — DECHcp com padrão obstrutivo x restritivo.	9
Figura 4 — Padrão radiológico de BOS e pneumonia em organização	10

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Critérios atuais BOS

5

LISTA DE ABREVIATURAS

BOS	bronquiolite obliterante
CMV	citomegalovírus
CVF	capacidade vital forçada
DECH	doença enxerto contra hospedeiro
DECHc	doença enxerto contra hospedeiro crônica
DECHcp	doença enxerto contra hospedeiro crônica pulmonar
FEF25-75	fluxo expiratório forçado entre 25 e 75%
GVHD	Graft vs Host Disease
LONIPCs	late-onset noninfectious pulmonary complications
NIH	National Institute of Health
VEF1	volume expirado forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	MÉTODOS.....	2
3	DECH CRÔNICA PULMONAR	3
3.1	<i>BOS E CONCEITOS DE PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR</i>	3
3.2	<i>FISIOPATOLOGIA.....</i>	6
3.3	<i>DIAGNÓSTICO</i>	9
3.4	<i>TRATAMENTO</i>	11
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	14
	REFERÊNCIAS	15

1 INTRODUÇÃO

O transplante alogênico de medula óssea é hoje uma terapia consolidada e potencialmente curativa para doenças hematológicas malignas e não malignas. De acordo com a “European Bone Marrow Transplant” mais de 19 mil transplantes alogênicos são realizados anualmente (Passweg *et al.*, 2021). O sucesso da terapia se deve aos avanços no conhecimento e opções de condicionamento, escolha do doador e melhor suporte no pós-transplante. Entretanto, o paciente pós-transplante está sujeito a diversas complicações, sendo a doença enxerto contra o hospedeiro (DECH) a principal causa de morbimortalidade (Arai *et al.*, 2015).

A Doença enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) atinge em algum grau 30 a 70% dos pacientes com mais de 1 ano de sobrevida pós-transplante (Arai *et al.*, 2015). Nesse contexto a DECHc relacionada ao pulmão (DECHcp) não é a doença mais prevalente, porém é uma das que agregam mais morbimortalidade juntamente com a esclerose cutânea. Estima-se uma mortalidade de 50% em dois anos e 80% em cinco anos após a doença estabelecida (Au *et al.* 2011).

O diagnóstico de DECHcp se faz pela suspeita clínica associada a alterações observadas na espirometria, sendo hoje a síndrome de bronquiolite obliterante (BOS) a única entidade reconhecida com DECH pulmonar. Porém, já se estuda muito sobre alterações restritivas que também têm como plano de fundo na sua fisiopatologia o ataque imunológico do enxerto contra o hospedeiro.

O tratamento tem como base a imunossupressão com corticoide, imunomoduladores e suporte em relação às complicações, principalmente infecciosas. É importante frisar que o reconhecimento precoce da doença permite os melhores resultados em relação ao tratamento. Entretanto, o prognóstico é ruim de uma forma geral como já mencionado (Au *et al.* 2011).

Esse trabalho pretende revisar artigos recentes sobre DECHc pulmonar e dar um panorama geral sobre epidemiologia, fisiopatologia, reconhecimento dos fenótipos de DECHcp, tratamento e prognóstico. Dessa forma aprofundar o estudo e a compreensão dos profissionais que trabalham com transplante de medula óssea e, conseqüentemente, melhorar o tratamento e qualidade de vida dos pacientes sob essa condição clínica.

2 MÉTODOS

O trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre DECHcp. O autor utilizou artigos do PubMed de no período de 2018 a 2023 sobre DECHcp, sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. As buscas foram realizadas em fevereiro de 2024, no PubMed, utilizando para isso a combinação dos seguintes descritores de acordo com DeCS (descritores em ciências da saúde): Graft vs Host Disease, GVHD, pulmonary manifestations, Bronchiolitis obliterans syndrome, BOS, restrictive phenotype, treatment, ruxolutinib, belomosudil, ibrutinib.

3 DECH CRÔNICA PULMONAR

O transplante alogênico é hoje uma terapia consolidada para doenças hematológicas malignas e benignas. Entretanto, a doença enxerto contra hospedeiro segue como uma das principais complicações que agregam mortalidade e, principalmente, morbidade. No contexto de DECH crônica, um dos órgãos acometidos de maior importância é o pulmão. Essa importância se justifica por uma mortalidade em 2 anos e 5 anos que chega a 50 e 80% respectivamente (Au *et al.* 2011).

Através de um processo fisiopatológico que envolve não só ataque imunológico, a DECHcp leva à perda de função pulmonar. Vale reiterar que a DECHcp está ligada a DECHc e faz parte de um grupo de doenças pós-transplante chamadas de “late-onset noninfectious pulmonary complications – LONIPCs” (Patriarca *et al.*, 2009). A principal representante desse grupo de doenças é a síndrome de bronquiolite obliterante (BOS) – na definição atual, o único fenótipo reconhecido de DECHcp. Vale dizer que o diagnóstico de BOS junto à outra manifestação característica de DECH, já fecha o diagnóstico de DECHc (Jagasia *et al.*, 2015). Isso reforça a importância dessa condição no contexto de DECHc.

3.1 BOS E CONCEITOS DE PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR

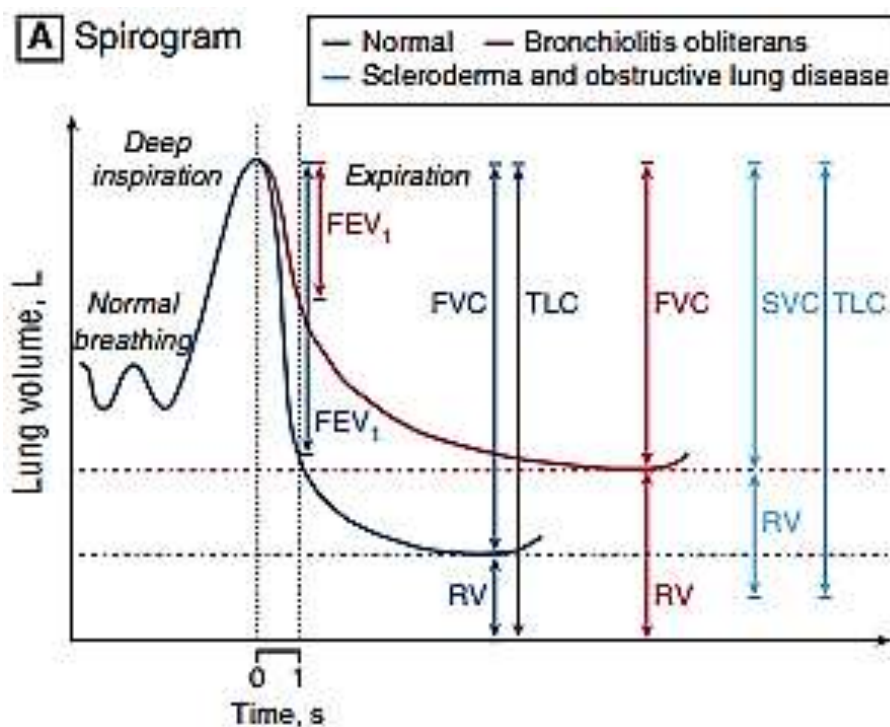
A BOS é uma doença que se manifesta, de maneira geral, do D+100 até 2 anos pós-transplante, porém pode se manifestar até 6 anos em formas mais tardias. Geralmente está associada a alguma outra manifestação sistêmica de DECHc (Bergeron *et al.* 2017). O principal fator de risco é o paciente que desenvolveu DECH aguda, porém, a função pulmonar prévia e possíveis comorbidades relacionadas também têm grande importância. Por isso, vale destacar que todos os pacientes precisam de prova de função pulmonar pré-transplante. O condicionamento mieloablativo e o uso de bussulfano é outro fator de risco destacado, assim como doador não aparentado e citomegalovírus (CMV) discordante. Condicionamento contendo ATG parece fator de proteção (Gazourian *et al.*, 2014; Pham *et al.*, 2021).

O diagnóstico da síndrome se dá pela suspeita clínica e é confirmada pela prova de função pulmonar. Por se tratar de um distúrbio obstrutivo o que ocorre é uma obstrução de pequenas vias aéreas levando a queda do volume expirado forçado no primeiro segundo (VEF1). A capacidade vital forçada (CVF) por sua vez diminui, mas

diminui pouco em proporção a diminuição do VEF1. Temos então dois conceitos importantes da espirometria aqui: VEF1 e CVF. A divisão do VEF1 pela CVF nos dá o índice de tiffenau. Em um distúrbio obstrutivo em que a principal alteração está nas pequenas vias, o paciente vai ter uma diminuição do VEF1, mas segue conseguindo quase que manter a capacidade vital forçada – “ele expira demorando mais tempo”. Isso significa uma queda da FEV1/CVF em distúrbios obstrutivos (FIG. 1).

A definição do National Institute of Health (NIH) para BOS se dá, então, com a queda do FEV1 abaixo de 75% ou FEV1/CVF < 70 associada à evidência de doença obstrutiva na tomografia ou evidência de aprisionamento aéreo na prova de função pulmonar. A doença obstrutiva na tomografia pode ser demonstrada entre outros achados, pela imagem de bronquiectasias, espessamento de pequenas vias aéreas e aprisionamento aéreo. Já na prova de função, o volume residual > 120% do predito corrobora e fecha o diagnóstico de BOS (junto com o primeiro critério) (Jagasia *et al.*, 2015) (tabela 1).

Figura 1 – Espirometria na Síndrome de Bronquiolite Obliterante



Ciclo respiratório normal (azul) e na BOS (vermelho). Repare como na curva em vermelho temos uma diminuição principalmente no VEF1.

Fonte: Astashchanka *et al.*, 2021)

Tabela 1 – Critérios atuais BOS

DECHcp - BOS
1 - FEV1 <75% do previsto com $\geq 10\%$ de queda em menos de 2 anos: O FEV1 (Volume Expiratório Forçado em 1 segundo) não deve ser corrigido para >75% do previsto com o uso de albuterol, e a queda absoluta para valores corrigidos deve permanecer $\geq 10\%$ ao longo de 2 anos.
2- Relação FEV1/Capacidade Vital <0.7 ou abaixo do percentil 50 do previsto
3 - Ausência de infecção no trato respiratório, documentada por investigação diagnóstica e sintomas clínicos.
4 - Um dos seguintes sinais de suporte para BOS: <ul style="list-style-type: none"> • Evidência de air trapping na TC expiratória ou espessamento de vias aéreas pequenas, ou bronquiectasias por TC de alta resolução. • Evidência de air trapping por teste de função pulmonar

Fonte: Glanville *et al.*, 2022.

Outro parâmetro útil na espirometria é o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% (FEF25-75). Isso significa uma medida de fluxo na velocidade média de ar que sai dos pulmões na faixa expiratória entre 25 e 75% da capacidade vital forçada. Explicando com um exemplo: a capacidade vital forçada, que é o volume que sai do pulmão é de 4 litros de ar no nosso exemplo hipotético. Na faixa expiratória entre 1 litro até o terceiro litro exalado o indivíduo gasta 1 segundo. Isso significa uma FEF 25-75 de 2 L/s (FIG. 2).

A FEF 25-75 é um parâmetro que pode ser útil na identificação precoce de um distúrbio ventilatório obstrutivo. O BOSop é uma ferramenta com validade em transplante de pulmão que identifica potencial de desenvolver BOS. É positivo quando temos um declínio da FEF25-75 > 25% ou um declínio na FEV1 entre 10 e 19%. Um estudo testou essa ferramenta em pacientes pós-transplante de pulmão e encontrou uma alta sensibilidade e um alto valor preditivo negativo. Em números, 85% de quem desenvolveu BOS tinha BOSop positivo sendo 86% dos pacientes positivos para BOSop antes de 1 ano. Considerando a BOS uma doença de baixa prevalência, o valor preditivo é baixo (Abedin *et al.*, 2015).

Figura 2 – Medida do FEF25-75

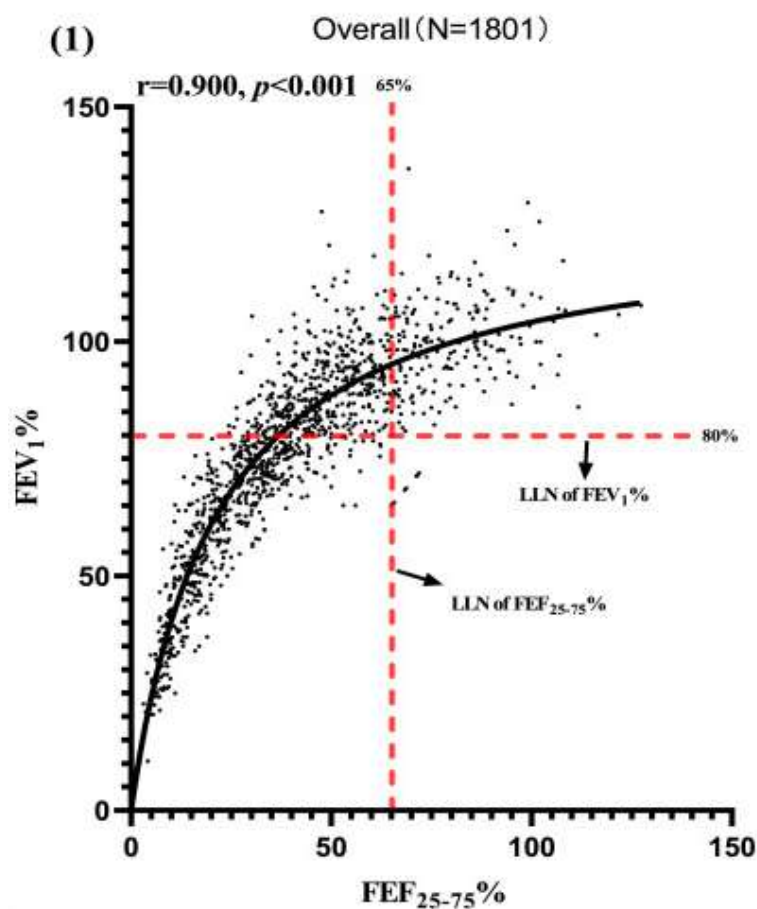


Gráfico representando a medida de fluxo em L/s calculado pela razão entre volume espirado na faixa entre 25 e 75% do volume total da CVF e o tempo gasto para isso.
 Fonte: Qin *et al.*, 2021.

3.2 FISIOPATOLOGIA

O processo fisiopatológico não é totalmente compreendido, mas se acredita que se inicia com ativação imune devido à incompatibilidade HLA. De forma paralela, existe um dano tecidual causado por diversos fatores. Entre esses fatores podemos citar o condicionamento com drogas e radioterapia e infecções que são comuns no período pós-transplante. Outros são o refluxo gastroesofágico, o tabagismo e poluentes. Isso vai causar, em maior ou menor expressão, dano celular e tecidual, o que leva à maior exposição antigênica e maior ativação imune, alimentando assim, o

processo fisiopatológico de origem da doença enxerto contra hospedeiro (Gazourian *et al.*, 2014).

A consequência disso é uma cascata imunológica com ativação de citocinas, células da imunidade inata (neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, monócitos e linfócitos NK), células da imunidade adaptativa (linfócitos B e T), imunoglobulinas, sistema complemento e células locais, como por exemplo, células epiteliais e fibroblastos. Por fim, outro fator contribuinte é a falta de algo que “esfrie” esse processo. O sistema imune ainda em readaptação pós-quimioterapia e sob efeito de drogas imunossupressoras possui uma disfunção tímica que leva a diminuição/perda de função dos linfócitos T reguladores. Isso permite a proliferação de células B e produção de imunoglobulinas, retroalimentando o processo (Zeiser; Blazar, 2017).

A grande consequência de todo esse processo descrito é que temos um sistema imunológico ativado, sem uma regulação adequada. Isso vai levar a uma infiltração celular com injúria tecidual local e reparo tecidual adjacente. Esse reparo tecidual guiado por fatores pró-fibróticos leva ao remodelamento – inicialmente e principalmente das pequenas vias aéreas - resultando em disfunção pulmonar e nas alterações radiológicas compatíveis (Barker *et al.*, 2014; Zeiser; Blazar, 2017).

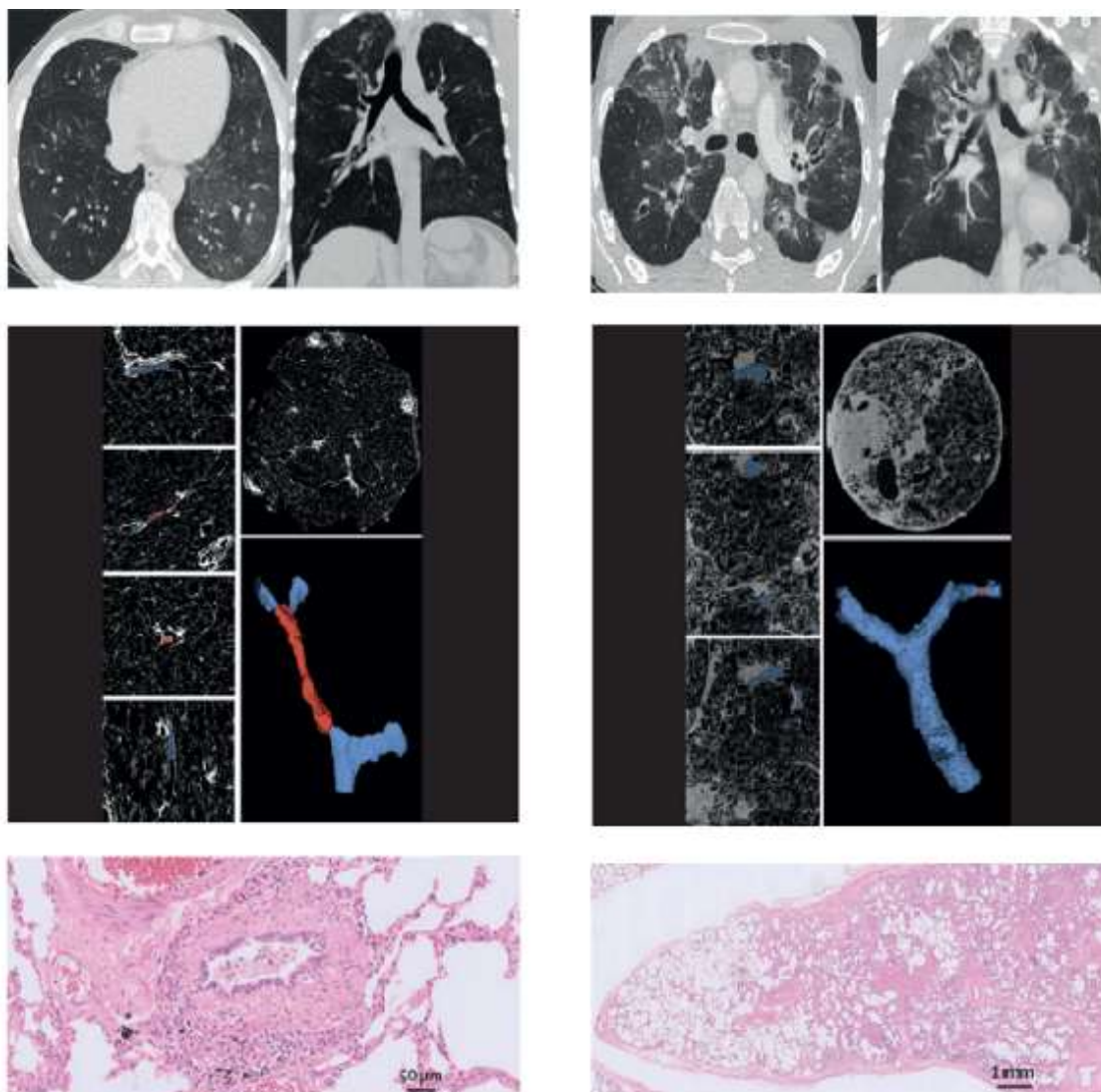
O tipo de disfunção pulmonar definido para DECHcp é a obstrutiva, sendo a BOS a única entidade reconhecida como tal (Bondeelle; Bergeron, 2019). Entretanto, cada vez mais vem se discutindo que a DECHcp é uma doença mais heterogênea, podendo, através desse mesmo processo fisiopatológico descrito, assumir um fenótipo clínico de doença restritiva em um outro extremo, ou de um fenótipo misto, que mistura características de dois extremos. O que vai determinar essa característica clínica é o local mais afetado dentro da anatomia pulmonar.

Como já mencionado, no fenótipo obstrutivo temos um acometimento maior de pequenas vias aéreas onde há obstrução do lúmen por infiltração inflamatória e, num estágio mais avançado, remodelamento e fibrose em pequenas vias. Já no fenótipo restritivo os achados são mais heterogêneos e não tão bem definidos. O dano é mais difuso, mas os achados histológicos mostram majoritariamente remodelamento e fibrose a partir de fibrose alveolar intersticial com infiltração linfocítica, espessamento pleural e septal. Vale dizer que muitos desses achados vêm junto com obstrução de pequenas vias aéreas. Isso leva a um entendimento de que o processo fisiopatológico

pode ocorrer de forma difusa levando a uma clínica restritiva, obstrutiva ou mista, a depender do grau/local de insulto (FIG. 3) (Meyer *et al.*, 2014; Verleden *et al.*, 2020).

Devido à heterogenicidade do fenótipo restritivo, ainda não há um consenso em relação a como definir clinicamente essa entidade (Jagasia *et al.*, 2015; Bondeelle; Bergeron, 2019). Porém, cada vez mais entende-se a importância dessas alterações no contexto de DECHcp. Um estudo propôs uma nova classificação para DECHc pulmonar utilizando critérios que classificavam essa doença em padrão restritivo, misto ou obstrutivo. O padrão restritivo era definido através do índice de tifenau $> 0,7$ e capacidade pulmonar total $< 90\%$ predito + achados restritivos na tomografia de tórax (vidro fosco, bronquiectasia de tração, anormalidades pleurais por exemplo). O trabalho seleciona pacientes com DECHc e após analisar os dados mostra que metade dos pacientes positivos para os novos critérios de DECHc pulmonar tinham o critério NIH tradicional para diagnóstico de BOS negativo. Desses pacientes a maioria apresentava fenótipo restritivo. Outro dado interessante é que quase 50% dos pacientes que apresentavam DECHc severa, tinham DECHcp. Para efeito de comparação o controle histórico é de apenas 14% para DECHc no geral (Pang *et al.*, 2022). Isso pode indicar um subdiagnóstico de DECHc pulmonar, levando em conta apenas os critérios atuais da NIH.

Figura 3 – DECHcp com padrão obstrutivo x restritivo.



Repare como na BOS (A) o dano está mais restrito a pequenas vias aéreas com infiltrado inflamatório e obstrução de pequenas vias. Já no fenótipo restritivo (B), onde o dano é difuso, predomina o processo de fibrose.

Fonte: BOS *et al.*, 2022.

3.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DECHcp se dá pela espirometria e o critério utilizado é o da NIH (tabela 1), como já mencionado anteriormente. A recomendação é que seja feita prova de função de 3 em 3 meses nos dois primeiros anos pós-transplante alogênico. A clínica, às vezes, é inespecífica e sem a prova de função seriada o diagnóstico se torna tardio dificultando ainda mais o manejo.

Caso o paciente tenha queda dos índices espirométricos, é importante complementar a investigação principalmente com tomografia de tórax e lavado broncoalveolar. A TC de tórax faz parte dos critérios diagnósticos de BOS e ajuda a avaliar o diagnóstico diferencial, sendo que, para esse último, o lavado também pode ser útil. Vale mencionar que os achados tomográficos muitas vezes são tardios e podem não estar presentes ao diagnóstico.

O diagnóstico diferencial é amplo. A principal causa a ser descartada são as infecções, que têm incidência aumentada pós-transplante, podem causar dano pulmonar geralmente cursando com uma clínica mais aguda, mas também estão associadas a DECHcp. Essa associação se dá como causa e consequência, ou seja, DECHcp pode ser agravada por infecções de repetição, assim como um pulmão doente, com obstrução de vias aéreas e fibrose predispõe a infecções. Outro diagnóstico diferencial é a pneumonia em organização, muitas vezes relacionado à DECHc (Freudenberger *et al.*, 2003), mas que apresenta uma clínica que cursa com febre, tosse não produtiva e falta de ar (Pipavath *et al.*, 2012). O padrão radiológico costuma ser de consolidação justa pleural, associado a vidro fosco periconsolidação (FIG. 4) (Pipavath *et al.*, 2012). Geralmente a resposta à corticoterapia é boa. Toxicidade tardia também entra no diagnóstico diferencial.

Figura 4 – Padrão radiológico de BOS e pneumonia em organização (diagnóstico diferencial)



A) BOS em inspiração / B) BOS em expiração / C) Pneumonia em organização.
Fonte: Astashchanka *et al.*, 2021.

O padrão radiológico relacionado a DECHc pulmonar varia muito em função do fenótipo que vai levar a doença. Em relação ao clássico padrão por doença obstrutiva

os achados principais são aprisionamento aéreo, bronquiectasia e espessamento de pequenas vias aéreas. Um recurso que ajuda a observar melhor o aprisionamento aéreo é realizar a tomografia em inspiração (FIG. 4A) e expiração (FIG. 4B). Repare como na expiração fica evidente o aprisionamento aéreo (asteriscos) adjacente ao parênquima normal (mais claro). O mapeamento de resposta paramétrica usa a técnica de tomografia em inspiração e expiração associado a uma análise de voxel para ajudar a definir doença de pequenas vias com aprisionamento aéreo, ou fibrose/doença enfisematosa (Verleden *et al.*, 2016).

O padrão restritivo, como já comentado, não é muito bem definido. Os achados são mais heterogêneos e alguns dos principais citados são opacidades em vidro fosco, consolidação, bronquiectasia de tração, perda do volume lobar e anormalidades justa pleurais (Glanville *et al.*, 2019).

A biópsia fica reservada para casos específicos, apesar de ser considerada. O risco de sangramento e de pneumotórax associado é alto, mesmo na modalidade transbrônquica. Assim, a indicação desse procedimento é limitada, sendo importante avaliar o risco x benefício de cada caso (Verleden *et al.*, 2016).

3.4 TRATAMENTO

A DECHc pulmonar tem na sua fisiopatologia vários fatores que contribuem para o processo de lesão celular, exposição de antígenos e perpetuação do processo imunológico, que vai levar a perda de função pulmonar. Antes de qualquer tratamento específico, é, portanto, importante tentar otimizar comorbidades e fatores precipitantes. É importante cessar tabagismo, evitar alérgenos no caso de pacientes que possuem e evitar poluentes.

Vale ressaltar que o uso de corticoide > 0,5 mg/kg ou outra forma de imunossupressão como inibidor de calcineurina reforça sempre o uso de profilaxias, que devem ser mantidas por no mínimo 6 meses pós-retirada da imunossupressão. Dito isso, o paciente deve receber profilaxias contra:

- Pneumocistis – profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima ou dapsona.
- Herpes vírus – não é a principal infecção pensando em sítio pulmonar, porém, devido à imunossupressão com corticoide utilizada no tratamento

de DECHcp, o paciente está sob maior risco de reativação viral e por isso deve manter uso de aciclovir.

- Germes encapsulados – Manter profilaxia com amoxicilina.
- Profilaxia antifúngica – se DECHc pulmonar estabelecida e uso de corticoide, manter profilaxia. Opções de primeira linha são voriconazol ou posaconazol (melhor cobertura contra *Aspergillus*).
- Manter vacinação em dia.
- Considerar imunoglobulina se paciente apresentar IgG baixa/infecção de repetição.

Além disso, todos devem receber inibidor de bomba de próton como tratamento para refluxo gastroesofágico, suporte nutricional e fisioterapia para reabilitação pulmonar.

Em relação ao tratamento específico, os resultados não são muito bons. Uma das estratégias de primeira linha é utilizar fluticasona inalatória associado a azitromicina, montelucast e prednisona 1 mg/kg por 1 semana e desmame até retirada completa com 1 mês (Williams *et al.*, 2016). O estudo com 36 pacientes que suporta essa recomendação tinha como desfecho a perda de resposta, ou seja, queda de FEV1 < 10%. Os dados mostraram que 6% apresentavam falha com 3 meses e 17% com 6 meses. A maioria dos pacientes relatou melhora da qualidade de vida (Williams *et al.*, 2016). O uso de azitromicina chegou a ser associado a maior risco de recaída em monoterapia para prevenção de BOS. Apesar dos estudos recentes não confirmarem esse dado para tratamento após DECHc pulmonar, o uso associado a altas doses de corticoide foi relacionado a câncer secundário (Cheng *et al.*, 2020). Para pacientes com BOS leve, a combinação de broncodilatores de longa duração + corticoide inalatório pode levar a boas respostas, evitando o uso de corticoides sistêmicos e sua toxicidade imunológica agregada (Bergeron *et al.*, 2015).

Para pacientes que não respondem à terapia inicial ou que perdem resposta não há consenso sobre uma segunda linha e a indicação é que o paciente seja encaminhado para estudos clínicos, caso possíveis. As opções disponíveis apresentam poucos dados que suportem a indicação, como é o caso da fotoaférese extracorpórea – reconhecido tratamento para DECHc refratária e que pode ser tentada para DECHc pulmonar com relatos de estabilização da doença (Jaksch *et al.*, 2012). O etanercept, inibidor de fator de necrose tumoral alfa, foi testado e mostrou benefício

em cerca de 1/3 dos pacientes com aumento > 10% em FEV1 ou na CVF (Yanik *et al.*, 2012). Ruxolotinib, droga inibidora da JAK, com aprovação para DECHc corticorefratária ainda não possui estudos específicos para DECHc pulmonar. Porém alguns estudos sugerem benefício nessa população (Streiler *et al.*, 2020). Apesar do reconhecido papel de células B na fisiopatologia da DECHc pulmonar, a tentativa do uso de rituximab para tratamento não encontrou benefícios. (Lorillon *et al.*, 2011). No contexto de droga aprovada para DECHc refratária ao corticoide, o ibrutinib, inibidor da bruton kinase, é outra medicação que pode ser tentada como segunda linha, mas também sem estudos específicos para acometimento pulmonar.

Por fim, temos ainda algumas drogas em fase de estudo. A ciclosporina lipossomal inalatória foi testada em pacientes pós-transplante de pulmão com boas respostas. Apresenta a vantagem de concentração da droga no pulmão sem os efeitos colaterais da formulação sistêmica (Behr *et al.*, 2009). Um estudo para pacientes pós-transplante de medula está em curso.

O alemtuzumab, anticorpo monoclonal anti-CD52 (células B), parece ter diminuído a incidência de doença pulmonar pós-transplante de pulmão nos pacientes que utilizaram a droga. Alguns relatos mostram bons resultados no tratamento, mas a maioria é para pós-transplante de pulmão (Reams *et al.*, 2007). Um cuidado a ser tomado é com o alto risco de infecções/segunda neoplasia devido à imunossupressão pela medicação.

Belomosudil é uma medicação oral inibidora seletiva de uma tirosina kinase envolvida na via de sinalização do gene ROCK2 e é mais uma medicação recentemente aprovada para DECHc refratária a corticoides. Um estudo analisou os pacientes com VEF1 < 80% que participaram de dois estudos com belomosudil em DECHc refratária e encontrou uma resposta geral de 32% sendo 15% de resposta completa (Defilipp *et al.*, 2022). As melhores respostas foram em pacientes com doença menos avançada.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transplante de medula óssea é uma das especialidades médicas mais novas dentro da medicina. Em 1969 foi realizado em Seattle o primeiro transplante alogênico de células tronco em um paciente com leucemia mieloide aguda que recebeu irradiação corporal total e infusão de medula óssea do irmão HLA idêntico. Esse trabalho rendeu a Donnal Thomas o Nobel da medicina em 1990 (Pavletic, 2023). Em pouco mais de 50 anos muito se evoluiu em relação ao tratamento e o entendimento das complicações. Porém, a DECH permanece como principal causa de morbimortalidade não relacionada a recaída. Por isso, seu estudo, manejo e desenvolvimento de novos tratamentos é um grande desafio para os especialistas da área.

Dentro do estudo de DECHc, DECH pulmonar segue esse caminho desafiador. É uma doença de baixa prevalência, porém de alta morbimortalidade e com tratamentos que não são tão eficazes em frear o avanço da doença ou melhorar os sintomas. Além disso, o entendimento mais amplo da DECHcp com suas várias apresentações fenotípicas, nos leva a crer que o diagnóstico apenas pelo critério obstrutivo não só limita, como leva ao subdiagnóstico da condição.

Devido à importância dessa condição e a complexidade em torno do seu entendimento, são necessárias mais pesquisas e estudos a fim de definir melhor o diagnóstico de cada fenótipo da doença. Isso possibilitará um entendimento melhor e a possibilidade de propor novos tratamentos específicos de cada condição clínica. Além disso, novos estudos randomizados em pacientes com DECHcp utilizando as drogas aprovadas para DECHc refratária são indispensáveis para avaliar melhor essa população especificamente. Isso ainda permitirá num futuro, caso haja eficácia, tentar trazer essas medicações para primeira linha, melhorando, assim, a qualidade e expectativa de vida dos pacientes pós-transplante sob essa condição.

REFERÊNCIAS

- ABEDIN, S. *et al.* Predictive Value of Bronchiolitis Obliterans Syndrome Stage 0p in Chronic Graft-versus-Host Disease of the Lung. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA, v. 21, n. 6, p. 1127–1131, 2015.
- ARAI, S. *et al.* Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA, v. 21, n. 2, p. 266–274, 2015.
- ASTASHCHANKA, A. *et al.* Pulmonary Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients—A Clinician Primer. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, Switzerland, v. 10, n. 15, p. 3227, 2021.
- AU, B. K. C.; AU, M. A.; CHIEN, J. W. Bronchiolitis Obliterans Syndrome Epidemiology after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA, v. 17, n. 7, p. 1072–1078, 2011.
- BARKER, A. F. *et al.* Obliterative Bronchiolitis. **New England Journal of Medicine**, Waltham, MA, v. 370, n. 19, p. 1820–1828, 2014.
- BEHR, J. *et al.* Lung Deposition of a Liposomal Cyclosporine A Inhalation Solution in Patients after Lung Transplantation. **Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery**, Rochelle, NY, v. 22, n. 2, p. 121–130, 2009.
- BERGERON, A. *et al.* Budesonide/Formoterol for Bronchiolitis Obliterans after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, NY, v. 191, n. 11, p. 1242–1249, 2015.
- BERGERON, A.; CHENG, G. S. Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Other Late Pulmonary Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, v. 38, n. 4, p. 607–621, 2017.
- BONDEELLE, L.; BERGERON, A. Managing pulmonary complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Expert Review of Respiratory Medicine**, London, v. 13, n. 1, p. 105–119, 2019.
- BOS, S. *et al.* Pulmonary graft-versus-host disease and chronic lung allograft dysfunction: two sides of the same coin? **The Lancet Respiratory Medicine**, England, v. 10, n. 8, p. 796–810, 2022.
- CHENG, G.-S. *et al.* Azithromycin Use and Increased Cancer Risk among Patients with Bronchiolitis Obliterans after Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA, v. 26, n. 2, p. 392–400, 2020.
- DEFILIPP, Z. *et al.* Clinical response to belumosudil in bronchiolitis obliterans syndrome: a combined analysis from 2 prospective trials. **Blood Advances**, Washington, DC, v. 6, n. 24, p. 6263–6270, 2022.

FREUDENBERGER, T. D. *et al.* Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. **Blood**, New York, NY, v. 102, n. 10, p. 3822–3828, 2003.

GAZOURIAN, L. *et al.* Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **American Journal of Hematology**, New York, NY, v. 89, n. 4, p. 404–409, 2014.

GLANVILLE, A. R. *et al.* Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, New York, NY, v. 38, n. 5, p. 483–492, 2019.

GLANVILLE, A. R. *et al.* Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. **ERJ Open Research**, Sheffield, v. 8, n. 3, p. 00185–02022, 2022.

JAGASIA, M. H. *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA, v. 21, n. 3, p. 389–401.e1, 2015.

JAKSCH, P. *et al.* A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, New York, NY v. 31, n. 9, p. 950–957, 2012.

LORILLON, G. *et al.* Rituximab in bronchiolitis obliterans after haematopoietic stem cell transplantation. **European Respiratory Journal**, England, v. 38, n. 2, p. 470–472, 2011.

MEYER, K. C. *et al.* An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. **European Respiratory Journal**, England, v. 44, n. 6, p. 1479–1503, 2014.

PANG, Y. *et al.* The ISHLT chronic lung allograft dysfunction consensus criteria are applicable to pulmonary chronic graft-versus-host disease. **Blood Advances**, Washington, DC, v. 6, n. 14, p. 4196–4207, 2022.

PASSWEG, J. R. *et al.* Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. **Bone Marrow Transplantation**, England, v. 56, n. 7, p. 1651–1664, 2021.

PATRIARCA, F. *et al.* Clinical Presentation, Outcome and Risk Factors of Late-Onset Non- Infectious Pulmonary Complications After Allogeneic Stem Cell Transplantation. **Current Stem Cell Research & Therapy**, United Arab Emirates, v. 4, n. 2, p. 161–167, 2009.

PAVLETIC, S. Z. Forty years of hematopoietic stem cell transplantation in Croatia: First-World options and First-World science. **Croatian Medical Journal**, Zagreb, Croatia, v. 64, n. 2, p. 65–66, 2023.

PHAM, J. *et al.* Updated prevalence, predictors and treatment outcomes for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic stem cell transplantation. **Respiratory Medicine**, London, v. 177, p. 106286, 2021.

PIPAVATH, S. N. J. *et al.* Organizing Pneumonia in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Journal of Computer Assisted Tomography**, New York, NY, v. 36, n. 4, p. 431–436, 2012.

QIN, R. *et al.* FEF25-75% Is a More Sensitive Measure Reflecting Airway Dysfunction in Patients with Asthma: A Comparison Study Using FEF25-75% and FEV1%. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, New York, NY, v. 9, n. 10, p. 3649- 3659.e6, 2021.

REAMS, B. D. *et al.* Alemtuzumab in the Treatment of Refractory Acute Rejection and Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Human Lung Transplantation. **American Journal of Transplantation**, New York, NY, v. 7, n. 12, p. 2802–2808, 2007.

STREILER, C. *et al.* Ruxolitinib is an effective steroid sparing agent in bronchiolitis obliterans due to chronic graft-versus-host-disease. **Bone Marrow Transplantation**, England, v. 55, n. 6, p. 1194–1196, 2020.

VERLEDEN, S. E. *et al.* Parametric Response Mapping of Bronchiolitis Obliterans Syndrome Progression after Lung Transplantation. **American Journal of Transplantation**, New York, NY, v. 16, n. 11, p. 3262–3269, 2016.

VERLEDEN, S. E. *et al.* When tissue is the issue: A histological review of chronic lung allograft dysfunction. **American Journal of Transplantation**, New York, NY, v. 20, n. 10, p. 2644–2651, 2020.

WILLIAMS, K. M. *et al.* Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA, v. 22, n. 4, p. 710–716, 2016.

YANIK, G. A. *et al.* Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor: Enbrel (Etanercept) for Subacute Pulmonary Dysfunction Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA, v. 18, n. 7, p. 1044–1054, 2012.

ZEISER, R.; BLAZAR, B. R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. **New England Journal of Medicine**, Waltham, MA, v. 377, n. 26, p. 2565–2579, 2017.