



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer**  
**Coordenação de Ensino**  
**Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Transplante de Medula Óssea**

**VINICIUS ANTONUCI PAES**

**DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO (DECH)**  
**PULMONAR EM ADULTOS**

**Rio de Janeiro**  
**2024**

**VINICIUS ANTONUCI PAES**

**DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO (DECH)  
PULMONAR EM ADULTOS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Aperfeiçoamento nos Moldes  
Fellow em Transplante de Medula Óssea

Orientador: Dra. Simone Maradei Pereira

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
INCA/COENS/SEITEC/NSIB  
Kátia Simões CRB7/5952

P129d Paes, Vinicius Antonuci.

Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) pulmonar em adultos. / Vinicius Antonuci Paes. – Rio de Janeiro, 2024.  
20 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes de Fellow em Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2024.

Orientador: Profª Drª Simone Maradei Pereira.

Revisora: Profª Drª Shirley Burburan.

1. doença enxerto-hospedeiro/tratamento farmacológico. 2. bronquiolite obliterante. 3. DECH. 4. transplante de células-tronco hematopoiéticas. 5. Pulmão. I. Pereira, Simone Maradei. (Orient.). II. Burburan, Shirley. (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 41

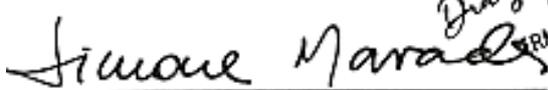
VINICIUS ANTONUCI PAES

**Doença do enxerto contra hospedeiro pulmonar (DECH) em adultos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Transplante de Medula Óssea

Aprovado em 15 de agosto de 2024.

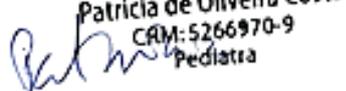
Banca examinadora:

  
Dra Simone Maradei  
Médica  
CRM 52.65510-4

Nome do Orientador

  
Marta Colares Nogueira  
Médica  
CRM 52.53852-5

Nome do Avaliador

  
Patricia de Oliveira Costa  
CRM: 5266970-9  
Pediatra

Nome do Avaliador

Rio de Janeiro

2024

*Dedico este trabalho a minha  
esposa e filhas que muito incentivaram  
nessa jornada!*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder força e perseverança durante esta jornada. Aos meus familiares, pelo apoio incondicional e incentivo em todos os momentos.

Agradeço também aos meus professores e em especial minha orientadora Dra. Simone Maradei Pereira, pelo conhecimento transmitido e pela orientação necessária para a realização deste curso.

## RESUMO

PAES, Vinicius Antonuci. **Doença do enxerto contra hospedeiro pulmonar (DECH) em adultos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Transplante de Medula Óssea) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

A Doença Crônica do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) é uma complicação grave e frequente após transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). No pulmão, a DECH pode se manifestar como bronquiolite obliterante (BO), caracterizada por inflamação e cicatrização das vias aéreas, levando à obstrução e comprometimento da função pulmonar. A doença resulta de uma reação imunológica onde as células do enxerto atacam os tecidos do hospedeiro, causando inflamação crônica e cicatrização nos pulmões. As manifestações pulmonares da DECH são altamente mórbidas, com a síndrome da bronquiolite obliterante (BOS) sendo a principal manifestação reconhecida da DECH pulmonar crônica. A BOS é uma doença pulmonar obstrutiva de início recente com aprisionamento de ar, e sua contrapartida histológica é a bronquiolite obliterante. O tratamento inicial para DECH pulmonar inclui corticosteroides inalados e broncodilatadores para reduzir a inflamação e facilitar a respiração. Em casos mais graves, a combinação de fluticasona, azitromicina e montelucaste pode ser usada. A DECH pulmonar representa um desafio significativo no pós-transplante, impactando a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes. Esta pesquisa bibliográfica, realizada utilizando a base de dados PubMed, contribuir com a literatura e melhorar o manejo clínico dos pacientes.

Palavras-chave: DECH; pulmão; células tronco; bronquiolite obliterante.

## ABSTRACT

PAES, Vinicius Antonuci. **Lung graft-versus-host disease (GVHD) in adults**. Final paper (Fellowship in Bone Marrow Transplantation) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Chronic Graft-versus-Host Disease (GVHD) is a serious and frequent complication after hematopoietic stem cell transplants (HSCT). In the lung, GVHD can manifest as bronchiolitis obliterans (BO), characterized by inflammation and scarring of the airways, leading to obstruction and impairment of lung function. The disease results from an immunological reaction where cells from the graft attack the host's tissues, causing chronic inflammation and scarring in the lungs. The pulmonary manifestations of GVHD are highly morbid, with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) being the main recognized manifestation of chronic pulmonary GVHD. BOS is a new-onset obstructive lung disease with air trapping, and its histological counterpart is bronchiolitis obliterans. Initial treatment for pulmonary GVHD includes inhaled corticosteroids and bronchodilators to reduce inflammation and make breathing easier. In more severe cases, the combination of fluticasone, azithromycin and montelukast may be used. Pulmonary GVHD represents a significant challenge post-transplant, impacting patients' quality of life and survival. This bibliographical research, carried out using the PubMed database, contributes to the literature and improves the clinical management of patients.

Keywords: GVHD; lung neoplasms; stem cells; bronchiolitis obliterans;

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Fases biológicas propostas de DECH crônica.	6
Figura 2 — Algoritmo de avaliação diagnóstica e de cuidados clínicos para lesão pulmonar após Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas.	11

## LISTA DE TABELAS

Tabela1 – Tratamentos para DECH pulmonar

14

## LISTA DE ABREVIATURAS

TCTH	Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
BOS	Síndrome da bronquiolite obliterante
BO	Bronquiolite obliterante
DECHc	Doença crônica do enxerto contra o hospedeiro
TCAR	Tomografia Computadorizada de alta resolução
PCR	Reação em cadeia da polimerase
NIH	National Institute of Health

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>4</b>
2.1	<i>FISIOPATOLOGIA DA DECH PULMONAR .....</i>	4
2.2	<i>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DECH PULMONAR.....</i>	6
2.3	<i>DIAGNÓSTICO PARA DECH PULMONAR.....</i>	7
2.3.1	Sintomas, histórico e exame físico .....	7
2.3.2	Teste de função pulmonar .....	9
2.3.3	Estudos de Imagem.....	9
2.3.4	Lavagem broncoalveolar .....	10
2.3.5	Biópsia transbrônquica e biópsia pulmonar aberta.....	10
2.4	<i>TRATAMENTO DA DECH CRÔNICA PULMONAR .....</i>	12
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>16</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>17</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença crônica do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é uma complicação frequente e severa que ocorre após transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). No contexto pulmonar, esta condição pode se manifestar como bronquiolite obliterante (BO), que é caracterizada por inflamação e cicatrização das vias aéreas, levando ao estreitamento e comprometimento da função pulmonar (Koshy *et al.*, 2023).

O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um tratamento curativo para várias doenças malignas hematológicas, bem como deficiências imunológicas e hemoglobinopatias (Kanate *et al.*, 2020). Apesar dos grandes progressos alcançados desde o surgimento do TCTH, complicações específicas podem ocorrer e prejudicar o prognóstico dos pacientes. Entre eles, a doença crônica do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é uma das principais causas de morte e comprometimento da qualidade de vida (Archer *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços nas práticas de transplante, a incidência de DECH está aumentando (Lee *et al.*, 2003). Vários estudos descreveram fatores de risco associados ao risco potencialmente crescente de DECH, como transplante de doadores que não sejam compatíveis (Arora *et al.*, 2011), uso de receptores mais velhos (Stewart *et al.*, 2004) e uso de enxerto de sangue periférico (Anasetti *et al.*, 2012).

A DECH pulmonar ocorre em cerca de 5-14% dos pacientes que recebem TCTH, embora esse número possa ser subestimado. A doença é causada por uma reação imunológica em que as células do enxerto atacam os tecidos do hospedeiro, resultando em inflamação crônica e cicatrização dos pulmões (Bos *et al.*, 2024).

A DECH pode se apresentar na forma aguda ou crônica. A doença crônica do enxerto contra o hospedeiro (DECHc) é patologicamente distinta da doença aguda do enxerto contra o hospedeiro, ocorre em 30-40% dos pacientes e pode afetar essencialmente qualquer sistema orgânico, incluindo pele, fáscia, pulmões, trato gastrointestinal, e olhos (Baker *et al.*, 2021).

A DECH crônica se assemelha a uma doença do tecido conjuntivo com envolvimento de múltiplos órgãos (Jagasia *et al.*, 2015). O Instituto Nacional de Saúde, em sua última conferência de consenso, propõe critérios para identificar e avaliar a gravidade da DECH crônica. Os indicadores diagnósticos específicos para cada órgão

são considerados suficientes para que os médicos possam diagnosticar a DECH crônica (Archer *et al.*, 2023).

As manifestações pulmonares da DECH são consideradas formas altamente mórbidas pelo consenso de 2020 do NIH devido à morbidade e mortalidade associadas (Wolff *et al.*, 2021). A síndrome da bronquiolite obliterante (BOS) é a única manifestação formalmente reconhecida de DECH pulmonar crônica e refere-se a um perfil respiratório funcional, ou seja, uma doença pulmonar obstrutiva de início recente com aprisionamento de ar. A contrapartida histológica mais comum da BOS é a bronquiolite obliterante (Archer *et al.*, 2023).

As complicações pulmonares contribuem significativamente para a mortalidade tardia após o TCTH. Em pacientes que sobreviveram por mais de 2 anos, Bathia *et al.* encontraram um risco 15,1 vezes maior de mortalidade tardia por disfunção pulmonar em comparação com a população geral. Além disso, complicações pulmonares não infecciosas de início tardio podem apresentar comprometimento restritivo da função pulmonar (padrão de teste de função pulmonar restritivo; pneumonite intersticial tardia; pneumonia em organização criptogênica, também chamada de pneumonia em organização de bronquiolite obliterante ou obstrução das vias aéreas; bronquiolite obliterante ou síndrome BO ou uma combinação de ambos) (Bolanos-Meade *et al.*, 2009; Hildebrandt *et al.*, 2011).

O tratamento inicial para DECH pulmonar inclui o uso de corticosteroides inalados e broncodilatadores para reduzir a inflamação e facilitar a respiração. Esses medicamentos são frequentemente combinados para aumentar sua eficácia. Em casos mais graves, terapias adicionais, como a combinação de fluticasona, azitromicina e montelucaste (terapia FAM), podem ser usadas para tratar a inflamação persistente (Bos *et al.*, 2024).

Medicamentos direcionados, como imatinibe, ibrutinibe e ruxolitinibe, são usados em casos refratários, mas apresentam eficácia variada e potenciais efeitos colaterais. O uso de moduladores seletivos de coestimulação, como abatacepte, está sendo explorado como uma abordagem inovadora para bloquear a ativação de células T e mitigar as manifestações clínicas da DECH (Koshy *et al.*, 2023).

A DECH pulmonar representa um desafio significativo no pós-transplante, impactando a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes. A pesquisa contínua e o desenvolvimento de novas terapias são cruciais para melhorar os resultados

desses pacientes. Ensaio clínico em andamento e estudos recentes buscam tratamentos mais eficazes e personalizados no futuro.

Esta revisão destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo da DECH pulmonar, combinando tratamentos farmacológicos com suporte clínico abrangente para otimizar os resultados dos pacientes. A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando a base de dados PubMed. Tendo em vista a escassez de estudos com essa abordagem, esperamos que esse trabalho possa fomentar informações sobre essa condição clínica para contribuição com a literatura.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

As formas de complicações pulmonares não infecciosas de início tardio estão fortemente associadas à DECHc e não são totalmente compreendidas fisiopatologicamente (Hildebrandt *et al.*, 2011). Contudo, a BOS é a única complicação pulmonar atualmente considerada diagnóstica de DECHc (Filipovich *et al.*, 2005). A BOS é a complicação pulmonar tardia pós-transplante mais prejudicial, pois é caracterizada pela frequente não responsividade ao tratamento e irreversibilidade, levando a alta morbidade e mortalidade (Williams *et al.*, 2009).

### 2.1 FISIOPATOLOGIA DA DECH PULMONAR

A doença crônica do enxerto contra o hospedeiro (DECH) pulmonar é uma complicação severa que ocorre após transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), caracterizada por uma reação imunológica do enxerto contra os tecidos do hospedeiro. Esta condição envolve uma série de eventos imunológicos que resultam em inflamação crônica e fibrose pulmonar, prejudicando significativamente a função respiratória do paciente.

No centro da DECH pulmonar está a reação imunológica em que as células T do enxerto reconhecem os antígenos do hospedeiro como estranhos, desencadeando uma resposta imune agressiva. As células T citotóxicas (CD8+) e as células T auxiliares (CD4+) são os principais mediadores dessa resposta, liberando citocinas pró-inflamatórias como IL-2, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . Essas citocinas promovem a inflamação e recrutam mais células imunológicas para os pulmões, exacerbando a reação (Forcade *et al.*, 2016).

A inflamação crônica resultante leva ao dano e à cicatrização dos tecidos pulmonares, processo conhecido como fibrose. Uma manifestação comum é a bronquiolite obliterante (BO), que se caracteriza pelo estreitamento e obstrução das pequenas vias aéreas devido à formação de tecido fibroso. Esse estreitamento das vias aéreas pode piorar com o tempo, levando à falência pulmonar progressiva e à necessidade de suporte de oxigênio contínuo (Koshy *et al.*, 2023).

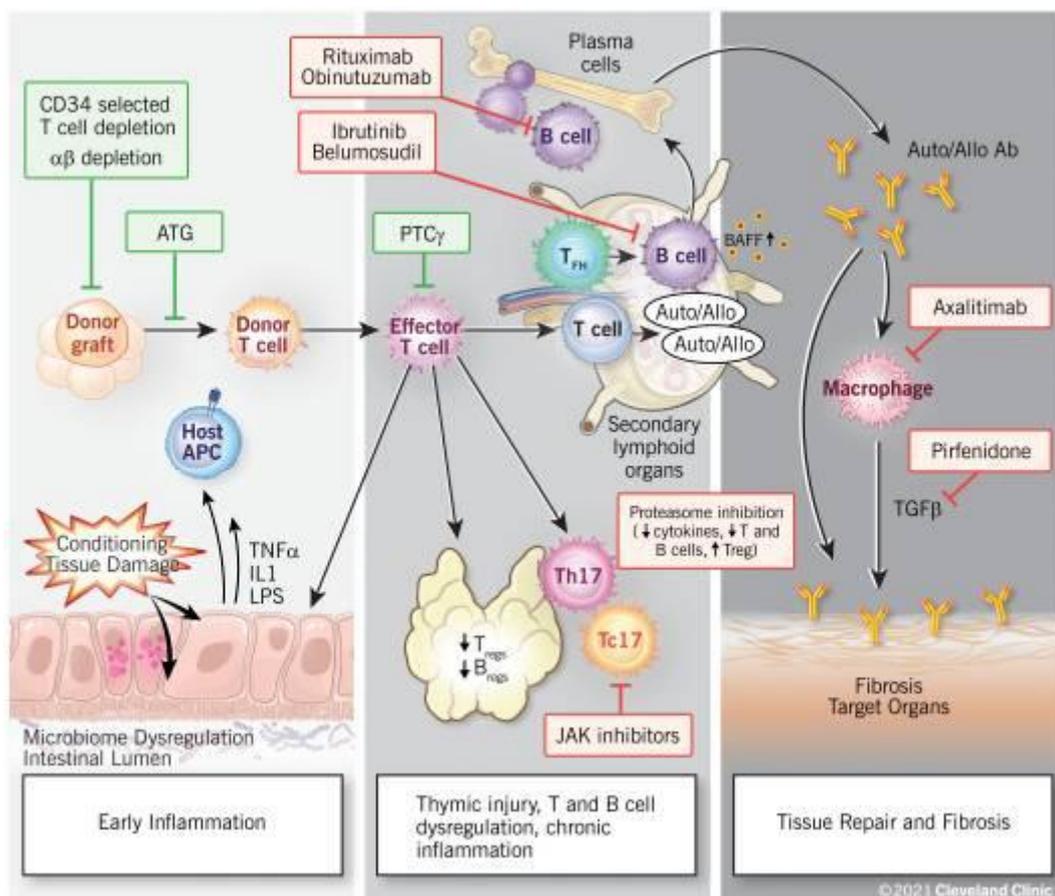
Além das células T, as células B também desempenham um papel crucial na DECH pulmonar (Crotty, 2014). Elas podem produzir autoanticorpos que contribuem para a inflamação e dano tecidual. Estudos indicam que a depleção de células B pode

melhorar os sintomas da DECH, sugerindo que estas células são importantes mediadoras da doença (Koshy *et al.*, 2023). A disfunção do epitélio pulmonar também é um fator significativo na fisiopatologia da DECH. O dano às células epiteliais compromete a integridade da barreira pulmonar, facilitando a entrada de células inflamatórias e exacerbando a inflamação. A regeneração inadequada do epitélio contribui ainda mais para a fibrose progressiva (Koshy *et al.*, 2023)..

As citocinas e quimiocinas desempenham papéis fundamentais na regulação da resposta inflamatória. Na DECH pulmonar, há um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IL-17, que recrutam células imunológicas para os pulmões, perpetuando a inflamação. Quimiocinas como CXCL9 e CXCL10 atraem células T, agravando a resposta inflamatória e contribuindo para o dano tecidual contínuo. Recentemente, tem sido sugerido que o microbioma pulmonar pode influenciar a DECH (KOSHY *et al.*, 2023). Alterações no microbioma, ou disbiose, podem exacerbar a inflamação e contribuir para a progressão da doença. A modulação do microbioma representa uma área emergente de pesquisa com potencial para oferecer novas abordagens terapêuticas (Bos *et al.*, 2024).

A fisiopatologia da DECH pulmonar é complexa e multifacetada, envolvendo uma interação intrincada entre respostas imunológicas, inflamação, fibrose e disfunção epitelial. Compreender esses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de terapias direcionadas que possam mitigar os efeitos devastadores desta doença. Pesquisas contínuas e ensaios clínicos são fundamentais para avançar no tratamento e melhorar os resultados dos pacientes afetados, oferecendo esperança para uma melhor qualidade de vida e maior sobrevivência.

**Figura 1 – Fases biológicas propostas de DECH crônica.**



A DECH crônica é resultado de mecanismos complexos e dinâmicos e pode ocorrer em 3 fases biológicas: (1) inflamação precoce devido a lesão tecidual, (2) lesão tímica e desregulação das células T e B e (3) reparo tecidual e fibrose.

Fonte: Hamilton, 2021.

## 2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DECH PULMONAR

A doença do enxerto contra o hospedeiro é a maior causa de morbimortalidade relacionada ao TCTH alogênico, sendo responsável por grande impacto na qualidade de vida desses pacientes. Aproximadamente de 35% a 50% dos transplantados alogênicos apresentam DECH no pós-TCTH. A sobrevida global dos pacientes que apresentam DECH, particularmente a forma crônica, é de 72% em 1 ano e de 55% em 5 anos. (Sarantopoulos *et al.*, 2019).

Historicamente, a única manifestação pulmonar diagnóstica de DECH crônica pulmonar era a bronquiolite obliterante (BO) comprovada por biópsia. No entanto, como a biópsia é invasiva e associada ao risco de sangramento e outras complicações, os especialistas agora endossam o diagnóstico de BOS usando PFT (Williams *et al.*, 2009). A BOS é caracterizada pelo início de um defeito pulmonar

obstrutivo. As manifestações clínicas podem incluir dispneia ao esforço, tosse ou chiado. No entanto, muitos pacientes são assintomáticos no início do processo da doença. Por esse motivo, os PFTs de triagem são recomendados no dia 100 após o transplante, no diagnóstico inicial de DECH crônica, em 1 ano após o transplante e em intervalos de 6 meses durante os primeiros 2 anos após o diagnóstico inicial de DECH crônica. O monitoramento mais frequente dos PFTs é recomendado em pacientes diagnosticados com BOS e naqueles com declínio significativo nos volumes pulmonares, mas que ainda não atendem aos critérios para BOS (Jagasia *et al.*, 2009). Pneumotórax, pneumomediastino e enfisema subcutâneo são raros e frequentemente associados à doença avançada. Anormalidades restritivas da função pulmonar não são características da BOS, mas podem refletir restrição extrapulmonar (levando à redução não obstrutiva do VEF1) secundária à DECH esclerótica avançada da parede torácica ou processos intrapulmonares não relacionados à DECH, como pneumonia em organização criptogênica ou fibrose pulmonar. Investigações adicionais além do teste pulmonar simples são necessárias para avaliar esses problemas complexos (Jagasia *et al.*, 2009).

## **2.3 DIAGNÓSTICO PARA DECH PULMONAR**

### **2.3.1 Sintomas, histórico e exame físico**

No estágio inicial, os pacientes com DECH pulmonar crônica (DECH) são frequentemente assintomáticos ou apresentam sintomas inespecíficos, como leve dispneia ao esforço, ou tosse seca e improdutiva. Devido à falta de percepção inicial da doença, a detecção geralmente é adiada até que ocorram mudanças significativas nos padrões de fluxo de ar e na estrutura pulmonar. Nesta fase, os pacientes podem apresentar dispneia significativa ao esforço, diminuição da tolerância ao exercício e uma tosse persistente e improdutiva. Outros sintomas podem incluir febre, que indica uma possível infecção associada, dispneia e tosse produtiva ou não produtiva, podendo ocorrer em qualquer combinação. Se a doença pulmonar progredir, pode resultar em dependência de oxigênio, imobilidade e, eventualmente, morte, principalmente devido a complicações infecciosas pulmonares (Afessa *et al.*, 2001; Hildebrandt *et al.*, 2011).

Devido à percepção tardia dos pacientes e à inespecificidade dos sintomas clínicos e achados no exame físico, é necessário adotar uma abordagem padronizada

para detectar a DECH pulmonar crônica precocemente, antes que ocorram mudanças estruturais irreversíveis. Além disso, é crucial descartar causas infecciosas na medida do possível. Evidências de infecções virais, bacterianas e fúngicas subjacentes exigem tratamento antimicrobiano e antiviral direcionado, enquanto na DECH pulmonar, iniciar ou intensificar a imunossupressão é o principal tratamento, embora frequentemente seja contraindicado na presença de infecção (Hildebrandt *et al.*, 2011).

Portanto, recomenda-se um histórico médico detalhado e exames laboratoriais que incluam: tipo de doador (não relacionado vs. irmão), compatibilidade/incompatibilidade de HLA, uso de TBI ou BU, histórico de infusão de linfócitos do doador, gênero do doador e do paciente (doadora feminina - receptor masculino), idade do paciente, soropositividade para CMV do doador e do receptor, histórico de tabagismo, alergias, complicações infecciosas crônicas, doença pulmonar ou irradiação torácica pré-TCTH, histórico de lesão pulmonar aguda após alo-TCTH, histórico de DECH crônica em outros locais, contagem completa de leucócitos com diferencial para eosinofilia e níveis séricos de imunoglobulinas (IgG e IgA) (Jacobsohn *et al.*, 2000; Hildebrandt *et al.*, 2011).

A avaliação da função pulmonar após o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas (allo-HSCT) em adultos pode ser realizada de forma não invasiva e eficiente por meio de espirometria, pletismografia de corpo inteiro e o método de respiração única com monóxido de carbono (CO) (CHIEN *et al.*, 2005). Essas técnicas são eficazes para identificar alterações na função pulmonar, mesmo na ausência de sintomas aparentes, indicando que mudanças funcionais e estruturais podem ocorrer antes da manifestação clínica e do comprometimento físico.

Apesar da ausência de sintomas respiratórios, muitos pacientes desenvolvem restrições pulmonares leves a moderadas, com capacidade vital forçada (CVF) e capacidade pulmonar total (CPT) normais ou ligeiramente reduzidas, e aumento das relações volume residual (VR)/CPT, sugerindo alterações subclínicas. A diminuição da CPT, CVF, capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono (DLCO) e volume expiratório forçado no primeiro segundo de expiração (VEF1) são indicadores de comprometimento pulmonar, associando-se a maior mortalidade e menor sobrevida após o transplante (Walter *et al.*, 2005).

### 2.3.2 Teste de função pulmonar

Para identificar pacientes em risco de desenvolver DECH pulmonar ou detectar a doença subclínica precocemente, recomenda-se uma abordagem padronizada para análise da função pulmonar. Isso inclui a realização de PFT basal duas semanas antes da terapia de condicionamento, acompanhada a cada três meses durante os primeiros dois anos após o transplante e, posteriormente, a cada seis meses. PFTs adicionais são necessários quando os pacientes apresentam sintomas respiratórios na ausência de infecção pulmonar aguda ou 2 a 4 semanas após o início do tratamento (Rabanus *et al.*, 2008).

Para uma avaliação correta da obstrução do fluxo de ar, é recomendada a comparação dos valores de VEF1 ao longo do tempo. A medição da fração de óxido nítrico exalado é uma opção diagnóstica adicional com potencial valor preditivo para bronquiolite obliterante (BO) em adultos, com variação dos valores normais conforme a idade (Hildebrandt *et al.*, 2011).

Finalmente, em um estudo sobre diagnóstico de DECH apenas metade dos centros participantes declarou realizar triagem de função pulmonar em pacientes assintomáticos. Contudo, a conferência de consenso resultou na recomendação de estabelecer testes de função pulmonar de rotina em momentos específicos para garantir a triagem precoce e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Hildebrandt *et al.*, 2011).

### 2.3.3 Estudos de Imagem

A radiografia de tórax é um método rápido para identificar a etiologia infecciosa em casos de pneumonia, mas possui sensibilidade e especificidade limitadas em comparação com a tomografia computadorizada (TC) de tórax. A TC de alta resolução (TCAR) é recomendada para lesões pulmonares suspeitas de etiologia não infecciosa ou para diferenciar entre pneumonia viral e fúngica. Em crianças menores de 10 anos, pode ser necessário sedar para realizar a TC, o que complica a avaliação (Gunn *et al.*, 2008).

A TCAR é útil para avaliar lesões pulmonares obstrutivas, mostrando dilatação brônquica e aprisionamento de ar, além de fornecer informações sobre a etiologia infecciosa, com maior especificidade para infecções fúngicas. Em pacientes com suspeita de síndrome sinobrônquica, uma TC dos seios da face é sugerida para

identificar focos de infecções pulmonares. A maioria dos centros realiza exames de TCAR de rotina em pacientes com queda do VEF1 e suspeita de cGVHD pulmonar (Gasparetto *et al*, 2008; Hildebrandt *et al.*, 2011).

#### **2.3.4 Lavagem broncoalveolar**

Os sintomas respiratórios e achados patológicos por TCAR exigem investigação adicional através de lavagem broncoalveolar (LBA) para identificar ou descartar agentes infecciosos. A LBA é crucial devido à sua influência na terapia subsequente e à possibilidade de deterioração rápida da função pulmonar, possivelmente exigindo suporte ventilatório invasivo (Hildebrandt *et al.*, 2011).

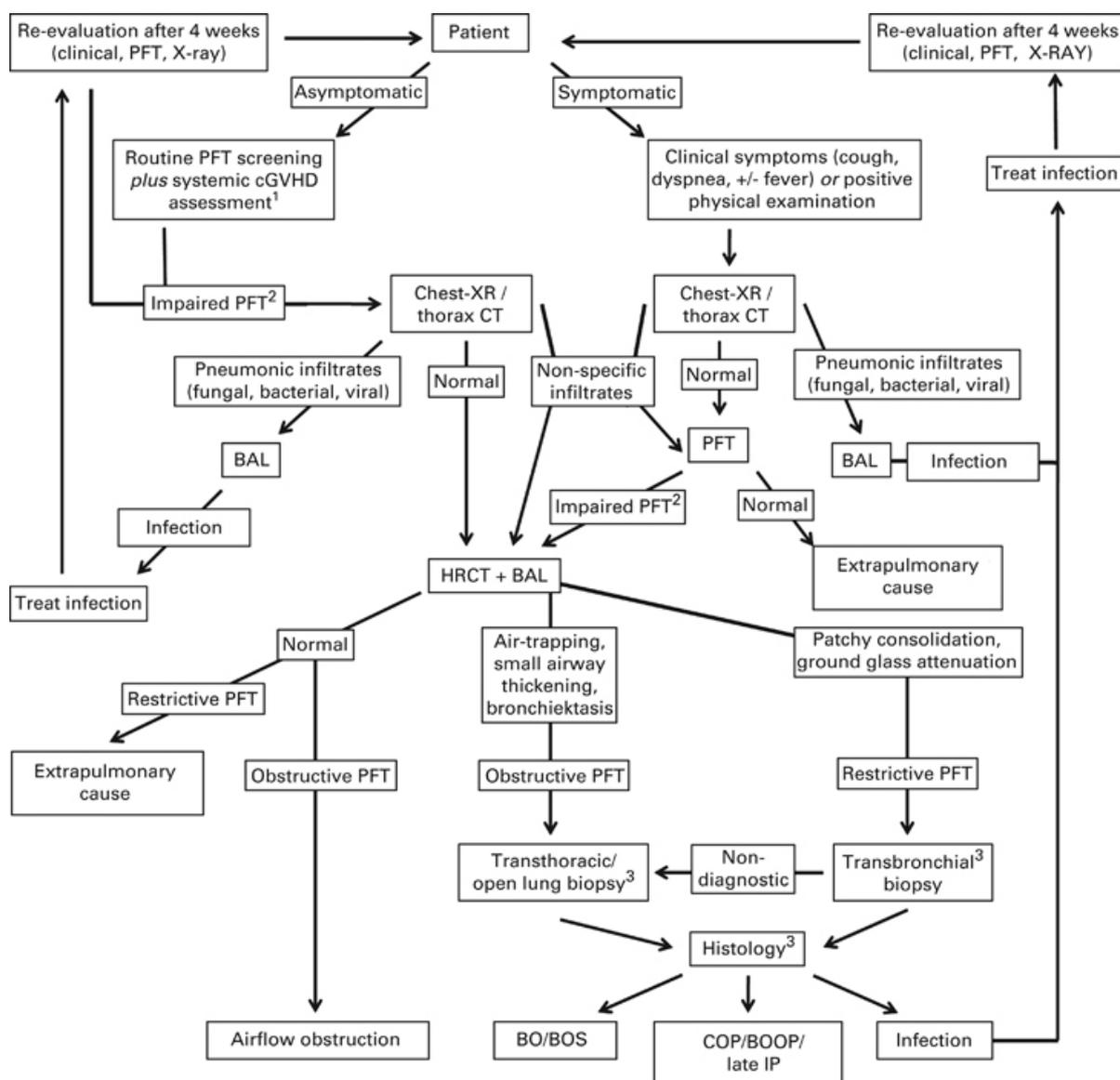
A análise da citologia da LBA deve incluir contagem absoluta de células, subpopulações de leucócitos, razão CD4 e detecção de células epiteliais atípicas. A triagem para infecção geralmente envolve colorações, culturas e/ou PCR para diversos patógenos, como pneumococos, *Haemophilus influenzae* B, *Mycoplasma pneumoniae*, entre outros (Kasow *et al.*, 2007; Hildebrandt *et al.*, 2011).

Embora não haja estudos controlados sobre os benefícios do LBA em pacientes com DECH pulmonar, é considerado seguro e informativo, especialmente em casos de disfunção pulmonar aguda após alo-HSCT (Hildebrandt *et al.*, 2011).

#### **2.3.5 Biópsia transbrônquica e biópsia pulmonar aberta**

O diagnóstico definitivo de diferentes formas de DECH crônica pulmonar requer confirmação histopatológica. A biópsia transbrônquica é útil em casos difusos com achados típicos de TCAR, como vidro fosco ou fibrose, ou lesões maiores próximas aos brônquios principais. Já a biópsia pulmonar aberta é considerada para processos focais no parênquima periférico, sendo o padrão ouro para diagnóstico de BO ou COP/BOOP, apesar da morbidade significativa associada (Hayes-Jordan *et al.*, 2001). A escolha entre os métodos deve considerar achados radiográficos, riscos de complicações e implicações clínicas esperadas, sendo necessária uma avaliação caso a caso.

**Figura 2** – Algoritmo de avaliação diagnóstica e de cuidados clínicos para lesão pulmonar após Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas.



(1) A triagem de rotina de PFT é recomendada 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses após TCTH e, então, uma vez por ano. (2) PFT prejudicado deve ser pelo menos uma queda no VEF1 > 5% nos últimos 12 meses ou um LFS  $\geq$  2 ou um VEF1 < 80% (GOLD I) com VEF1/FVC > 0,7. (3) A decisão, se uma biópsia pulmonar transbrônquica ou aberta pode ser realizada, deve ser tomada cuidadosamente caso a caso no contexto de achados radiográficos, o risco de complicações potenciais e as consequências clínicas esperadas a serem feitas dependendo dos resultados da biópsia.

Fonte: Hildebrandt *et al.*, 2011

## **2.4 TRATAMENTO DA DECH CRÔNICA PULMONAR**

A DECH pulmonar é uma complicação séria que pode ocorrer após um transplante de medula óssea ou células-tronco hematopoiéticas. O tratamento dessa condição é complexo e geralmente requer uma abordagem multifacetada, incluindo terapias imunossupressoras, medicamentos anti-inflamatórios e, em alguns casos, tratamentos tópicos e suporte ventilatório.

Cerca de 35% a 50% dos pacientes curados de malignidades hematológicas após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas desenvolverão a síndrome autoimune pleomórfica conhecida como doença crônica do enxerto contra o hospedeiro (DECHc). Desde 2005, os painéis de consenso do National Institutes of Health (NIH) têm proposto definições e classificações de doenças para padronizar os ensaios de tratamento. Recentemente, o primeiro agente foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para DECHc refratária a esteroides (Sarantopoulos *et al.*, 2019). Apesar desses avanços, a maioria dos indivíduos não atinge a resolução duradoura da atividade da doença com o tratamento inicial. Além disso, recomendações padronizadas sobre como implementar melhor os agentes imunomoduladores existentes e novos e os agentes de recuperação gradual geralmente estão ausentes (Sarantopoulos *et al.*, 2019).

As estratégias para o tratamento de DECH concentram-se principalmente no tratamento padrão de primeira linha (corticosteroides) (Penack *et al.*, 2020). No entanto, a DECH refratária a esteroides ocorre em metade de todos os pacientes com DECH após transplante alogênico de células hematopoiéticas e tem um prognóstico ruim. Para DECH crônica refratária a esteroides, as terapias de segunda linha incluem inibidores de calcineurina, ECP, ibrutinib, inibidores de JAK, micofenolato de mofetila, rituximab, inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos, pentostatina, inibidores de proteassoma e inibidores da tirosina quinase (Sarantopoulos *et al.*, 2019; Penack *et al.*, 2020).

Em 2014, para padronizar as abordagens de tratamento, a Sociedade Europeia de Transplante de Sangue e Medula Óssea publicou recomendações sobre o gerenciamento da DECH no cenário de transplante de irmão HLA idêntico ou doador não relacionado em pacientes adultos com malignidades hematológicas. Penack *et al.* (2020), atualizaram essas recomendações, incluindo os resultados do estudo publicado após 2014. Com base nas evidências levantadas e nas recomendações de

2014, cinco membros do EBMT Transplant Complications Working Party criaram 38 declarações sobre profilaxia de DECH, gerenciamento de medicamentos e tratamento de DECH aguda e crônica. As principais atualizações dessas recomendações incluem um uso mais amplo de globulina anti-células T de coelho; doses mais baixas de esteroides para o gerenciamento de DECH aguda de grau 2 com manifestações isoladas de pele ou do trato gastrointestinal superior; fluticasona, azitromicina e montelucaste devem ser usados para síndrome de bronquiolite obliterante; e a adição de novas opções de tratamento para DECH aguda e crônica refratária a reesteroides (Penack *et al.*, 2020).

O manejo da DECH pulmonar requer uma abordagem multifacetada, combinando imunossuppressores, terapias inaláveis, e novos agentes terapêuticos. A personalização do tratamento, baseada na resposta do paciente e em indicadores prognósticos, é fundamental para melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes. Estudos contínuos são essenciais para otimizar as estratégias de tratamento e introduzir novas opções terapêuticas. A tabela 1, com base em artigos recentes (Shulman *et al.*, 2015; Penack *et al.*, 2020; Ali *et al.*, 2022, European Lung Foundation, 2024), incluindo revisões sistemáticas e estudos clínicos, apresenta os principais tratamento da DECH pulmonar.

**Tabela 1 – Tratamentos para DECH Pulmonar**

<b>Categoria</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Descrição</b>
<b>Imunossupressores</b>	Ciclosporina, Tacrolimus	Suprimem a resposta imunológica para reduzir danos aos pulmões.
<b>Corticosteroides</b>	Prednisona (sistêmico), Fluticasona (inalável)	Reduzem a inflamação; fluticasona combinada com broncodilatadores melhora sintomas respiratórios.
<b>Broncodilatadores</b>	Salmeterol	Relaxam os músculos das vias aéreas, facilitando a respiração.
<b>Terapias Alvo</b>	Fluticasona, Azitromicina, Montelukaste (FAM)	Combinação eficaz na redução da inflamação e melhoria da função pulmonar.
	Imatinibe, Ibrutinibe	Inibidores de tirosina quinase com resultados variados; usados em casos específicos.
<b>Novos Agentes</b>	Ruxolitinibe	Mostra promessa em estudos preliminares; evidência ainda limitada.
	Belumosudil	Aprovado recentemente nos EUA; nova opção para DECH refratária.
<b>Terapias Adjuvantes</b>	Fotoforese extracorpórea, agentes anti-fibróticos	Considerados para pacientes não responsivos aos tratamentos convencionais.
<b>Monitoramento Contínuo</b>	Modelos de pontuação NIH	Avaliação contínua para ajustar a terapia e monitorar a progressão da doença.

No BO inicial, a inflamação bronquiolar demonstrou estar presente (Yousem *et al.*, 1995) e, portanto, o tratamento precoce pode ser mais promissor do que o início da terapia uma vez que mudanças estruturais e fibróticas tenham ocorrido. Quando o VEF1 cai mais de 5% no último ano em combinação com um VEF1/CVF <0,8, (Chien *et al.*, 2003) ou quando o VEF1 <80% (GOLD I) com VEF1/CVF >0,7, e nenhum aprisionamento de ar por PFT ou TCAR pode ser encontrado por PFT ou TCAR, ou

quando os pacientes têm um LFS de  $\leq$ II e apresentam nenhum ou leves sintomas clínicos, a indicação para tratamento tópico é indicada (Hildebrandt *et al.*, 2011).

Bergeron *et al.* (2007). analisaram o uso de budesonida (esteroide inalatório) e formoterol (broncodilatador de longa ação) no tratamento da obstrução progressiva do fluxo de ar em 13 pacientes com BO leve a moderado. Os pacientes mostraram melhora clínica e nos PFTs ao longo de 12,8 meses de acompanhamento. Um estudo prospectivo sobre a eficácia dessa combinação está em andamento. Em contraste, uma análise sobre fluticasona inalada em altas doses mostrou alguma eficácia em 17 pacientes com BO após alo-HSCT. Para crianças, é recomendado usar fluticasona ou ciclesonida com beta-agonistas de curta ação, como salbutamol, devido à não recomendação de beta-agonistas de longa ação para essa faixa etária (Bergeron *et al.*, 2009). Na pesquisa, 27 de 31 centros usam esteroides inalatórios e sistêmicos combinados, enquanto seis usam apenas esteroides sistêmicos. Dois centros utilizam ambas as opções. Sete centros usam broncodilatadores inalados de curta ação, 24 utilizam agentes de longa ação, e oito centros aplicam agentes parassimpáticos. Quatro centros não usam nenhuma dessas opções.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mais de 68.000 transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) são realizados anualmente em 77 países do mundo e tem havido um aumento ano a ano neste tratamento que salva vidas (Niederwieser *et al.*, 2011). Feito para uma variedade de doenças benignas e malignas, o transplante de células-tronco pode ser grosseiramente classificado como autólogo quando as células-tronco são obtidas do paciente ou alogênico quando retiradas de um doador. Complicações pulmonares são vistas em até um terço dos pacientes submetidos ao TCTH e estão associadas a morbidade e mortalidade significativas (Chi *et al.*, 2013). Fatores associados ao aumento do risco de complicações pulmonares incluem idade avançada, GVHD, regime de condicionamento, fonte de células-tronco e doença pulmonar subjacente.

Complicações pulmonares não infecciosas estão ganhando mais importância entre pacientes pós-TCTH. Os critérios diagnósticos e a terminologia para esses distúrbios permanecem confusos devido à sua coexistência com complicações infecciosas. Com o aumento do número de TCTHs realizados, o conhecimento das complicações pulmonares após TCTH está se tornando cada vez mais importante. É importante ressaltar que ainda faltam ensaios clínicos bem projetados para o gerenciamento dessas condições. A colaboração multicêntrica para coletar dados sobre fatores de risco, abordagens diagnósticas e estratégias de gerenciamento é necessária.

Portanto, a DECH Pulmonar é uma complicação séria e potencialmente fatal do transplante de medula óssea. Caracteriza-se por inflamação e cicatrização das vias aéreas, levando a sintomas respiratórios graves e deterioração da função pulmonar. O diagnóstico precoce e o manejo adequado são cruciais para melhorar os resultados dos pacientes. As opções terapêuticas incluem corticosteroides inaláveis, broncodilatadores, terapias alvo e novas abordagens como a terapia FAM e Belumosudil. A escolha do tratamento deve ser personalizada, considerando a resposta individual e os possíveis efeitos colaterais. Estudos contínuos são essenciais para otimizar as estratégias terapêuticas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

## REFERÊNCIAS

AFESSA, B.; LITZOW, M. R.; TEFFERI, A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. **Bone marrow transplantation**, London, v. 28, n. 5, p. 425-434, 2001.

ALI, F.; ILYAS, A. Belumosudil with ROCK-2 inhibition: chemical and therapeutic development to FDA approval for the treatment of chronic graft-versus-host disease. **Current research in translational medicine**, France, v. 70, n. 3, p. 103343, 2022.

ANASETTI, C. *et al.* Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. **New England Journal of Medicine**, Boston, Massachusetts, v. 367, n. 16, p. 1487-1496, 2012.

ARCHER, G. *et al.* Interstitial lung diseases after hematopoietic stem cell transplantation: New pattern of lung chronic graft-versus-host disease? **Bone marrow transplantation**, London, v. 58, n. 1, p. 87-93, 2023.

ARORA, M. *et al.* Chronic GVHD risk score: a center for international blood and marrow transplant research analysis. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, New York, NY, v. 117, n. 24, p. 6714-6720, 2011.

BAKER, L. X. *et al.* Optimal biomechanical parameters for measuring sclerotic chronic graft-versus-host disease. **JID innovations**, Netherlands, v. 1, n. 3, p. 100037, 2021.

BERGERON, A. *et al.* Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. **Bone marrow transplantation**, London, v. 39, n. 9, p. 547-553, 2007.

BERGERON, A. *et al.* Prospective evaluation of the efficacy of the combination of budesonide/formoterol in obstructive airway disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Revue Des Maladies Respiratoires**, France, v. 26, n. 7, p. 794-800, 2009.

BHATIA, S. *et al.* Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, New York, NY, v. 110, n. 10, p. 3784-3792, 2007.

BOLANOS-MEADE, J.; CHIEN, J. W. Chronic graft versus host disease and the lung. In: **Chronic Graft Versus Host Disease: Interdisciplinary Management**. Cambridge University Press, p. 229-237, 2009.

BOS, S. *et al.* ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults. **European Respiratory Journal**, England, v. 63, n. 3, 2024.

CHI, A. K. *et al.* An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. **Chest**, Chicago, IL, v. 144, n. 6, p. 1913-1922, 2013.

CHIEN, J. W.; MADTES, D. K.; CLARK, J. G. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. **Bone marrow transplantation**, London, v. 35, n. 5, p. 429-435, 2005.

CHIEN, J. W. *et al.* Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, NY, v. 168, n. 2, p. 208-214, 2003.

CROTTY, S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. **Immunity**, Cambridge, Massachusetts, v. 41, n. 4, p. 529-542, 2014.

FILIPOVICH, A. H. *et al.* National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. **Biology of blood and marrow transplantation**, Charlottesville, VA, v. 11, n. 12, p. 945-956, 2005.

FORCADE, E. *et al.* Circulating T follicular helper cells with increased function during chronic graft-versus-host disease. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, New York, NY, v. 127, n. 20, p. 2489-2497, 2016.

GASPARETTO, T. D.; ESCUISSATO, D. L.; MARCHIORI, E. Pulmonary infections following bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 35 paediatric patients. **European journal of radiology**, Ireland, v. 66, n. 1, p. 117-121, 2008.

GUNN, M. L. D. *et al.* High-resolution CT findings of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. **Journal of thoracic imaging**, Philadelphia, PA, v. 23, n. 4, p. 244-250, 2008.

HAMILTON, B. K. Updates in chronic graft-versus-host disease. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, Washington, DC, v. 2021, n. 1, p. 648-654, 2021.

HAYES-JORDAN, A. *et al.* Open lung biopsy in pediatric bone marrow transplant patients. **Journal of pediatric surgery**, Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, p. 446-452, 2002.

HILDEBRANDT, G. C. *et al.* Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. **Bone marrow transplantation**, London, v. 46, n. 10, p. 1283-1295, 2011.

JACOBSON, D. A. *et al.* Eosinophilia correlates with the presence or development of chronic graft-versus-host disease in children. **Transplantation**, Baltimore, v. 77, n. 7, p. 1096-1100, 2004.

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.

KANATE, A. S. *et al.* Indications for hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy: guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA v. 26, n. 7, p. 1247-1256, 2020.

KASOW, K. A. *et al.* Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage is low in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving immunosuppressive therapy or with acute graft-versus-host disease: the St. Jude experience, 1990-2002. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA, v. 13, n. 7, p. 831-837, 2007.

KOSHY, A. G. *et al.* Phase 2 clinical trial evaluating abatacept in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, New York, NY, v. 141, n. 24, p. 2932-2943, 2023.

LEE, S. J.; VOGELANG, G.; FLOWERS, M. E. D. Chronic graft-versus-host disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA, v. 9, n. 4, p. 215-233, 2003.

NIEDERWIESER, D. *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. **Bone marrow transplantation**, London, v. 51, n. 6, p. 778-785, 2016.

PENACK, O. *et al.* Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. **The Lancet Haematology**, England, v. 7, n. 2, p. e157-e167, 2020.

RABANUS, R. *et al.* 11: Risk Factor Analysis for the Development of Restrictive and Obstructive Pulmonary Function Changes After Allogeneic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA, v. 14, n. 2, p. 6, 2008.

SARANTOPOULOS, S.; CARDONES, A. R.; SULLIVAN, K. M. How I treat refractory chronic graft-versus-host disease. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, New York, NY, v. 133, n. 11, p. 1191-1200, 2019.

SHULMAN, H. M. *et al.* NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA, v. 21, n. 4, p. 589-603, 2015.

STEWART, B. L. *et al.* Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. **Blood**, New York, NY, v. 104, n. 12, p. 3501-3506, 2004.

WALTER, E. C. *et al.* Lung function and long-term complications after allogeneic hematopoietic cell transplant. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, VA, v. 16, n. 1, p. 53-61, 2010.

WILLIAMS, K. M. *et al.* Bronquiolite obliterante após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. **JAMA**, Chicago, IL, v.3, pág. 306-314, 2009.

WOLFF, D. *et al.* National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-Host disease: IV. the 2020 highly morbid forms report. **Transplantation and cellular therapy**, New York, NY, v. 27, n. 10, p. 817-835, 2021.

YOUSEM, S. A. The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. **Human pathology**, Philadelphia, PA, v. 26, n. 6, p. 668-675, 1995.