



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino**

Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Transplante de Medula Óssea

PATRICIA VIEIRA HEMERLY DOS SANTOS

**DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA PULMONAR:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Rio de Janeiro

2025

PATRICIA VIEIRA HEMERLY DOS SANTOS

**DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA PULMONAR:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

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

Orientador: Dr. Valdemar Ramos Moura Neto

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

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

S237d Santos, Patricia Vieira Hemerly dos.

Doença do enxerto contra hospedeiro crônica pulmonar: uma revisão de literatura. / Patricia Vieira Hemerly dos Santos. – Rio de Janeiro, 2025.

11 f. il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Moldes Fellow) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2025.

Orientador: Prof. Dr. Valdemar Ramos Moura Neto.

Revisão: Profª Drª Shirley Burburan.

1. transplante homólogo. 2. doença enxerto contra hospedeiro. 3. bronquiolite obliterante. 4. doença pulmonar. I. Moura Neto, Valdemar Ramos (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.41

PATRICIA VIEIRA HEMERLY DOS SANTOS

**Doença do enxerto contra hospedeiro crônica pulmonar:
uma revisão de literatura**

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

Aprovado em: 28 de agosto de 2025.

Examinadores: Dr. Valdemar Neto
CRM/RJ 52-114090-6
Hematologia - RQE 35798
Transplante de Medula Óssea - RQE 54496

Valdemar Ramos M. Neto

Orientador: Valdemar Ramos Moura Neto

Avaliador: Maria Claudia Rodrigues Moreira

M^a Claudia Rodrigues Moreira
Médica
CRM RJ 5251677-1

M^a Claudia R. Moreira

Rio de Janeiro
2025

RESUMO

SANTOS, Patrícia Vieira Hemerly dos. **Doença do enxerto contra hospedeiro crônica pulmonar:** uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso — Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Transplante de Medula Óssea. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

A doença do enxerto contra hospedeiro crônica representa a principal complicação não relacionada à recidiva após o transplante de medula óssea alogênico, contribuindo significativamente para a mortalidade e morbidade dos pacientes. Dentre suas manifestações, o comprometimento pulmonar está associado a um dos piores desfechos, tanto pela elevada taxa de mortalidade quanto pelo impacto negativo na qualidade de vida, diante disso, torna-se fundamental estudar as alterações pulmonares não infecciosas após o transplante, bem como seu diagnóstico e tratamento, que continuam sendo estudados. Este trabalho tem como objetivo revisar os principais aspectos do tema, esclarecer pontos relacionados as manifestações, diagnóstico e tratamento, oferecendo aos profissionais da saúde uma compreensão mais ampla sobre a condição.

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

ABSTRACT

SANTOS, Patrícia Vieira Hemerly dos. **Chronic pulmonary graft-versus-host disease:** a literature review. Final Paper — Fellowship in Bone Marrow Transplantation. Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Chronic graft-versus-host disease represents the main non-relapse complication following allogeneic bone marrow transplantation, significantly contributing to patient morbidity and mortality. Among its manifestations, pulmonary involvement is associated with some of the poorest outcomes, due to both the high mortality rate and its negative impact on quality of life. In this context, it becomes essential to study non-infectious pulmonary complications after transplantation, as well as their diagnosis and treatment, which are still under investigation. This study aims to review the main aspects of the subject, clarify issues related to manifestations, diagnosis and treatment, and offer healthcare professionals a broader understanding of the condition.

Keywords: allogeneic transplant; graft-versus-host disease; bronchiolitis obliterans; pulmonary disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Espirometria e Curvas de Fluxo para Síndrome Bronquiolite Obliterante	5
Figura 2 - Tomografias Computadorizadas da Síndrome Bronquiolite Obliterante	6
Figura 3 - Biópsia de Tecido Pulmonar	7
Figura 4 - Definição e Modificação proposta do BOS do Consenso do NIH	7

LISTA DE ABREVIATURAS

BOS	bronquiolite obliterante
APC	células apresentadoras de抗ígenos
CMV	citomegalovírus
CVF	capacidade vital forçada
cGVHD	Graft vs Host Disease Cronic
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%
HLA	antígeno leucocitário humano
NIH	National Institute of Health
TMO	transplante de medula óssea
VEF1	volume expirado forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO.....	2
2.1	<i>DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA</i>	2
2.2	<i>DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA PULMONAR</i>	2
2.2.1	Sindrome da Bronquiolite Obliterante	2
2.2.2	Fisiopatologia	3
2.2.3	Manifestações Clínicas	3
2.2.4	Diagnóstico	4
2.2.5	Tratamento	8
3	CONCLUSÃO.....	10
	REFERÊNCIAS.....	11

1 INTRODUÇÃO

O Transplante de medula óssea alogênico ainda continua sendo uma forma de tratamento curativo para doenças hematológicas e não malignas, e apesar dos avanços em relação a seleção de doadores, regimes de condicionamento e uso de imunossupressor, cerca de 30 a 70 % dos pacientes apresentam a doença do enxerto contra hospedeiro crônica, uma das principais causas de morbidade e mortalidade tardia relacionada ao transplante, além de limitar a qualidade de vida pós transplante (Hildebrandt, 2017).

A DECH crônica (DECHc) é a principal fonte de morbidade e mortalidade não redicivantes em pacientes submetidos a transplante alogênico de células hematopoiéticas, correspondendo a cerca de 40% das complicações tardias pós TMO (Hildebrandt *et al.*, 2011).

A doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) pode se desenvolver após o transplante de medula óssea alogênico quando as células imunes do doador iniciam uma reação imune contra as células do hospedeiro. O consenso do NIH 2014 reconhece duas categorias: DECH aguda e DECH crônica de acordo com seus achados clínicos (Khurshid *et al.*, 2002).

DECH crônica pulmonar (DECHcp) não é a forma mais comum da doença, mas está entre as que apresentam maior impacto em termos de morbidade e mortalidade, especialmente quando associada à esclerose cutânea. A estimativa é de que, após o diagnóstico, a taxa de mortalidade atinja cerca de 50% em dois anos e 80% em cinco anos (Glanville *et al.*, 2022).

O presente trabalho tem como finalidade realizar uma revisão da literatura recente acerca da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica pulmonar, com o intuito de abranger sobre sua epidemiologia, fisiopatologia, estratégias terapêuticas e prognóstico. A proposta é contribuir para o aprofundamento do conhecimento dos profissionais envolvidos no cuidado de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas.

2 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

2.1 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA

A DECH crônica é a principal fonte de morbidade e mortalidade não redicivantes em pacientes submetidos a transplante alogênico de células hematopoiéticas, correspondendo a cerca de 40% das complicações tardias pós TMO (Chien *et al.*, 2010).

A DECH crônica ocorre devido a eventos inflamatórios e/ou fibróticos ocasionados por uma resposta imune inata e adaptativa, imunidade humorai, e regulação imunológica anormal. O seu desenvolvimento é complexo e envolve uma inflamação precoce ocasionada pelo regime de condicionamento e ativação de células T do doador que leva a lesões endoteliais vasculares facilitando assim a migração das células imunes do doador para os órgãos-alvo (Glanville *et al.*, 2022).

Os linfócitos T do doador, os linfócitos B e as células apresentadoras de抗ígenos (APC) montam uma resposta imune contra as células do hospedeiro levando a mecanismos de reparo com ativação fibroblástica, deposição de colágeno e fibrose, que levam a disfunção orgânica. A depleção de células T reguladoras e o uso dos imunossupressores contribuem para a tolerância imunológica por parte do hospedeiro (Glanville *et al.*, 2022).

As manifestações de DECH crônica se assemelham em parte a distúrbios autoimunes e eventos imunomediados e devem ser suspeitados sempre que houver alterações de sinais ou sintomas ou ainda alterações de testes laboratoriais após o TMO. Os locais mais comuns acometidos pela DECH crônica são pele (fascite ou esclerose cutânea), olhos, trato gastrointestinal, fígado e pulmão (Williams *et al.*, 2009).

2.2 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA PULMONAR

2.2.1 Síndrome da Bronquiolite Obliterante

No contexto de DECH crônica, um dos órgãos acometidos de maior importância é o pulmão. Essa importância se justifica por uma mortalidade de 50 a 80% em 2 e 5 anos respectivamente (Chien *et al.*, 2010).

A DECH crônica pulmonar pode se apresentar com fenômenos obstrutivos e restritivos, ou até mesmo ambas. Atualmente, a bronquiolite obliterante e a síndrome da bronquiolite obliterante (SBO) são as formas diagnósticas aceitas de doença do enxerto contra o hospedeiro crônica do pulmão.

A Síndrome da Bronquiolite Obliterante ocorre em 2% a 4% de todos os receptores de TMO alogênico e é definida por doença progressiva e irreversível de pequenas vias aéreas que podem levar até insuficiência respiratória e falência pulmonar devido a ocorrência de lesão nos bronquíolos respiratórios e terminais (Chien *et al.*, 2010).

Em receptores de transplante de medula óssea, ela pode se manifestar, de maneira geral, do D+100 até 2 anos pós-transplante, podendo ocorrer até 6 anos em formas mais tardias.

2.2.2 Fisiopatologia

Acredita-se que a fisiopatologia da DECH crônica pulmonar do tipo BOS após o TMO alogênico esteja relacionado a uma reação aloimune com infiltração perivascular ou peribronquica causando lesão direta medidas por linfocitos T no tecido do enxerto, levando a lesões e inflamações das células epiteliais das pequenas vias aéreas que podem culminar com proliferação excessiva e fibrose na tentativa de reparo a lesão tecidual, associado ainda a uma redução da regeneração dos bronquíolos após uma lesão inicial (Chien *et al.*, 2010).

Os principais fatores de risco que contribuem para tal complicaçāo está relacionado a idade avançada tanto do doador quanto do receptor, níveis mais baixo de imunoglobulinas, incompatibilidade HLA, presença de doença do refluxo gastroesofágico, uso de profilaxia para DECH e condicionamento para o TMO que utilizam bussulfano, células tronco de sangue periférico e infecção com vírus sincicial respiratório ou parainfluenza nos primeiros 100 dias após o transplante (Glanville *et al.*, 2022).

2.2.3 Manifestações Clínicas

No início, os pacientes podem não apresentar sintomas ou sintomas leves, mas, com o tempo, estes podem progredir à medida que a obstrução do fluxo de ar vai se tornando mais acentuada. Os principais sintomas incluem: dispneia aos

esforços, baixa tolerância ao exercício além de tosse não produtiva persistente, não sendo frequente a associação com febre e infiltrados pulmonares. Neste caso, é importante, descartar a presença de doenças pulmonares infecciosas nestes casos (Williams *et al.*, 2009).

O exame físico pode ser inespecífico, podendo apresentar em alguns casos presença de sibilos e crepitações na ausculta respiratória. Sendo assim, é importante um exame físico completo em cada consulta, buscando avaliação de quaisquer sinais ou sintomas de DECHc em outros locais também.

2.2.4 Diagnóstico

Assim, a avaliação inicial para um paciente com obstrução ao fluxo aéreo de início recente deve associar achados clínicos, testes de função pulmonar, tomografia computadorizada de tórax, avaliação abrangente de doenças infecciosas, além de uma avaliação completa da DECHc. O Ecocardiograma pode ser útil para avaliação da pressão da artéria pulmonar.

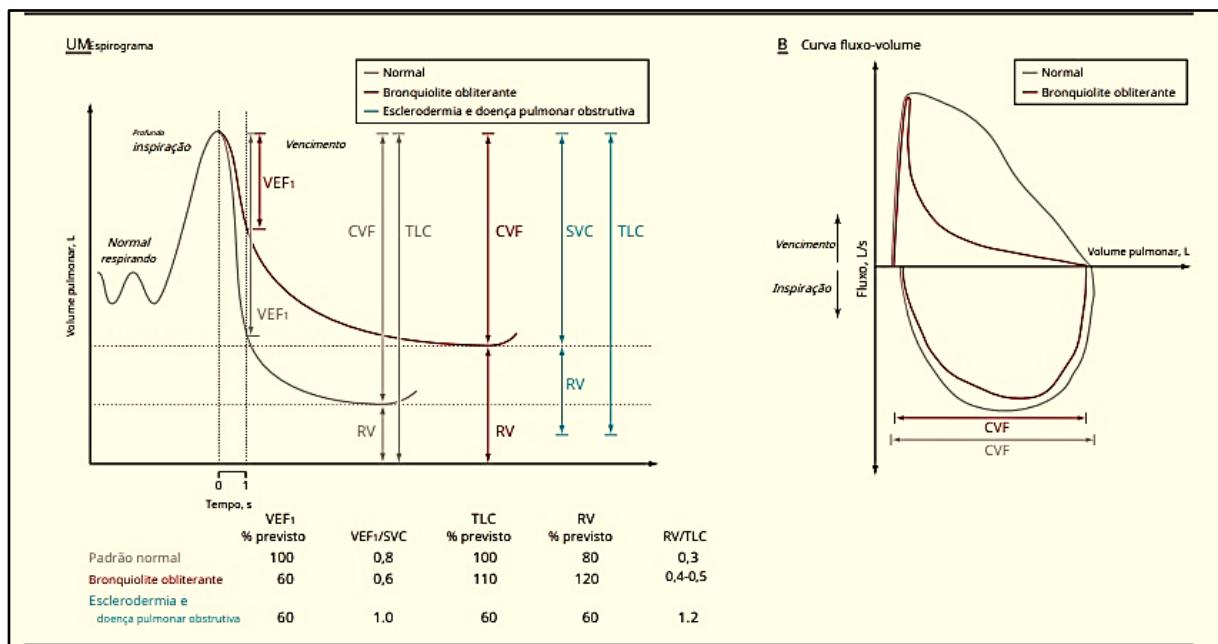
A espirometria em BOS geralmente demonstra um padrão ventilatório obstrutivo no geral com volume expiratório forçado ao longo de 1 segundo (VEF1), Capacidade Vital Forçada (CVF) e a proporção de VEF1 para capacidade vital forçada - Índice de Tiffeneau reduzidos. (Figura 1). Além disso, a redução do fluxo expiratório forçado (FEF) das pequenas vias aéreas pode indicar um desenvolvimento de obstrução de vias aéreas. A resposta aos broncodilatadores geralmente é pouco responsiva (Salhotra *et al.*, 2024).

Um parâmetro adicional de relevância na espirometria é o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada (FEF25–75). Ele representa a velocidade média do ar expirado no segmento intermediário da curva fluxo-volume. A redução desse índice, especialmente quando o declínio da FEF25–75 ultrapassa 25%, pode sugerir obstrução das vias aéreas periféricas, mesmo na presença de um VEF1 ainda dentro dos limites normais (Aguilar *et al.*, 2016).

O rastreamento deve ser realizado periodicamente com intuito de identificar paciente com risco de desenvolver DECHcp ou detectar precocemente a doença ainda no estágio subclínico. Assim, recomenda-se análise da função pulmonar pré transplante seguida de acompanhamento a cada 3 meses durante os primeiros 2 anos após o transplante e a cada 6 meses depois disso. Vale ressaltar que testes de função

pulmonar adicionais devem ser realizados quando os pacientes apresentam sintomas respiratórios na ausência de infecção pulmonar aguda ou 2 a 4 semanas após o início do tratamento após testes de função pulmonar patológicos (Salhotra *et al.*, 2024).

Figura 1 – Espirometria e Curvas de Fluxo para Síndrome Bronquiolite Obliterante

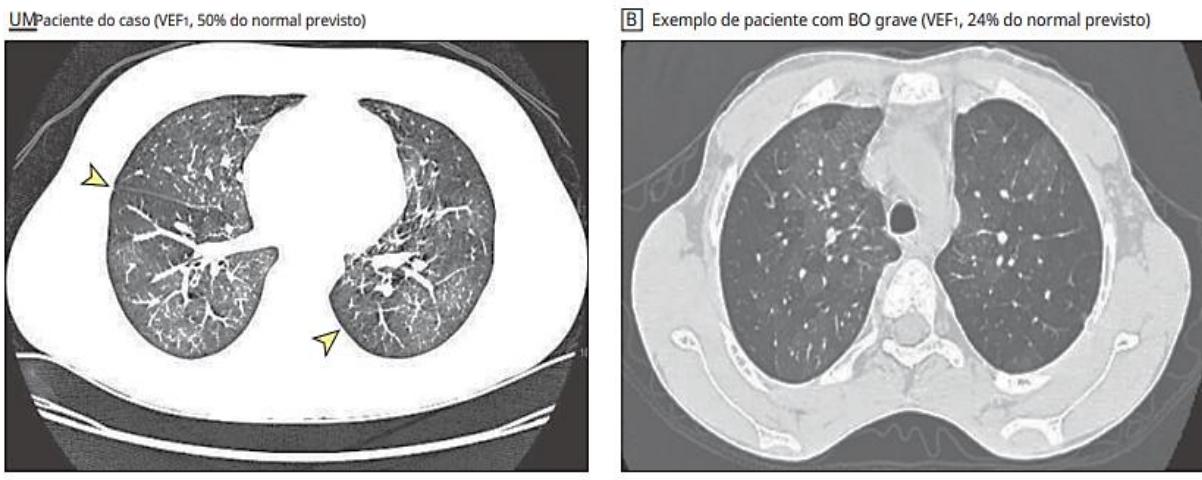


Fonte: Salhotra *et al.*, 2024.

Exames de radiografia simples de tórax apesar de ser um método rápido e simples, podem não ajudar no diagnóstico, visto que são normais na maior parte dos casos, principalmente no inicio da doença, porém podem apresentar áreas de hiperinsuflação com áreas de espessamento de paredes, que podem sugerir BOS. Além disso, a radiografia de tórax convencional útil para avaliar a possibilidade de uma infecção pulmonar quando há indícios típicos de pneumonia (Aguilar *et al.*, 2016).

Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução com modalidade inspiratória e expiratória vem sendo utilizado para auxiliar no diagnóstico, podendo evidenciar áreas denominadas de perfusão ou atenuação em mosaico, mostrando áreas de densidade pulmonar irregulares associadas à redução do calibre vascular, que representam aprisionamento aéreo brônquico ou bronquiolar, características de bronquiectasia (Figura 2). Vale ressaltar que os achados tomográficos muitas vezes são tardios e podem não estar presentes ao diagnóstico (Williams *et al.*, 2009).

Figura 2 – Tomografias Computadorizadas da Síndrome Bronquiolite Obliterante



A. Pontas de seta indicam áreas de aprisionamento de ar. B. Áreas escuras mostram grandes áreas de aprisionamento de ar. O contraste da imagem no painel A foi aumentado para acentuar as áreas de aprisionamento de ar. VEF indica o volume expiratório forçado no primeiro segundo da expiração.

Fonte: Williams *et al.*, 2009.

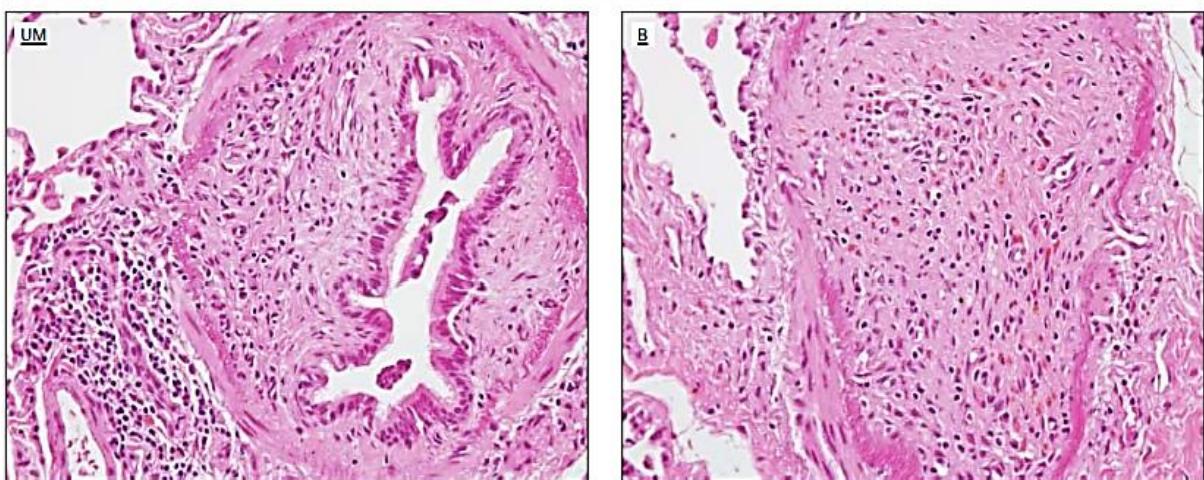
O padrão restritivo não possui uma definição tão precisa. Os achados costumam ser variados e incluem, entre os mais frequentes, a presença de opacidades em vidro fosco, áreas de consolidação, bronquiectasias por tração, redução do volume lobar e alterações subpleurais. Vale salientar que achados patológicos na tomografia computadorizada de tórax pode requerer investigação adicional por lavagem broncoalveolar para definir ou excluir agentes infecciosos causadores (Salhotra *et al.*, 2024).

O diagnóstico definitivo de DECHc pulmonar requer confirmação histopatológica, demonstrando dano ao epitélio bronquiolar, obliteração dos lúmens bronquiolares, inflamação entre o epitélio e o músculo liso e fibrose pulmonar. (Figura 3). Porém, apesar de ser padrão-ouro para o diagnóstico, fica reservada para casos específicos devido ao risco de complicações como sangramentos e pneumotórax, estando associado a alta taxa de mortalidade. Dessa forma, ao combinar os resultados da espirometria com as evidências de aprisionamento aéreo na tomografia computadorizada, é possível identificar precocemente pacientes com obstrução do fluxo aéreo (Williams *et al.*, 2009).

O projeto de consenso cGVHD dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) desenvolveu uma definição de BOS para padronizar as definições, aprimorando assim as comparações entre as publicações sobre manifestações de DECHc entre os centros de estudo (Figura 4). Essa definição exigiu a demonstração dos achados característicos da obstrução do fluxo aéreo por: (1) diminuição do VEF1 (VEF1\75%

previsto) e (2) evidência de obstrução das vias aéreas com VEF1/FVC/0,7 e aprisionamento de ar: (3) volume residual de ar elevado (VR .120%) e (4) aprisionamento de ar na TC expiratória ou biópsia pulmonar, com biópsia pulmonar ou (5) outra manifestação da cGVHD (Williams *et al.*, 2009).

Figura 3 – Biópsia de Tecido Pulmonar



A, Obliteração do lúmen bronquiolar (hematoxilina-eosina, aumento original -400). B, Inflamação entre o epitélio e o músculo liso (hematoxilina-eosina, aumento original -400).

Fonte: Williams *et al.*, 2009.

Figura 4 – Definição e Modificação proposta do BOS do Consenso do NIH

Consenso do NIH BOS	Proposta de alteração do NIH
Definição Clínica	Definição Clínica de BOS
Ausência de infecção	Ausência de infecção
Outra manifestação de cGVHD	Outra manifestação de cGVHD FEV1< 75%
FEV1< 75% do VEF previsto1/FVC <0,7 (razão) RV >120%	do previsto OU declínio > 10% Sinal de obstrução: VEF1/SVC <0,7 (razão) OU RV OU RV/TLC > 120%
CT: aprisionamento de ar ou bronquiectasia	E CT: aprisionamento de ar

cGVHD indica doença crônica do enxerto contra o hospedeiro; RV, volume residual; SVC, capacidade vital lenta; TLC, capacidade pulmonar total; BOS, síndrome da bronquiolite obliterante; NIH, Institutos Nacionais de Saúde; VEF1, volume expiratório forçado de 1 segundo; TC, tomografia computadorizada.

Fonte: Williams *et al.*, 2009.

Dentre os diagnósticos diferenciais podemos citar as infecções pulmonares, com maior ocorrência após o transplante e que podem manifestar-se de forma mais aguda com presença de febre e lesões pulmonares. Outro possível diagnóstico é a pneumonia em organização, frequentemente associada à forma crônica da DECH. Clinicamente, essa condição costuma se manifestar com febre, tosse seca e dispneia. Os achados radiológicos característicos incluem áreas de consolidação próximas à pleura, acompanhadas de opacidades em vidro fosco ao redor da consolidação. Também é importante considerar a toxicidade tardia como parte do diagnóstico diferencial. (Salhotra *et al.*, 2024)

2.2.5 Tratamento

Para tratamento de DECH crônica pulmonar do tipo obstrutivo no estágio inicial, a inflamação bronquiolar pode estar presente, o que reforça a importância do tratamento precoce. Nessa etapa, os sintomas clínicos podem ser leves ou até inexistentes. Nesses casos, é recomendado o uso de tratamento tópico, combinando corticosteroide inalatório com ou sem beta agonistas de longa duração, além do regime imunossupressor (Behr *et al.*, 2009).

A reavaliação clínica deve ocorrer através da realização de nova espirometria preferencialmente após 4 semanas do início do tratamento para avaliar a necessidade de outras linhas de tratamento para DECH crônica pulmonar caso ausência de resposta, como adição de imunossupressores sistêmicos por exemplo. Não há consenso sobre uma segunda linha e a indicação é que o paciente seja encaminhado para estudos clínicos, caso possível (Khurshid *et al.*, 2002).

Para paciente que apresentem sintomas clínicos moderados a graves, FEV1 inferior a 75%, FEV1/CVF 0,7 ou ainda sinais de aprisionamento aéreo em exame de imagem, também é recomendado o inicio precoce de terapia imunossupressora (Khurshid *et al.*, 2002).

O tratamento imunossupressor sistêmico de primeira linha geralmente envolve terapias com corticosteroides, porém, pode ser necessário a adição ou a combinação com outras terapias imunossupressoras, como os inibidores de calcineurina (Ciclosporina e Tacrolimus), inibidores mTOR (Sirolimus) ou ainda o Micofenolato (Behr *et al.*, 2009).

Uma linha para tratamento de DECH pulmonar crônica denominada terapia FAM, também se encontra disponível no Brasil e consiste no uso de corticoide inalatório, azitromicina e/ou montelucaste, além do regime imunossupressor convencional. Apesar de utilizada, ainda são necessários estudos em relação a segurança e eficácia do uso da azitromicina e montelucaste nestes pacientes, visto que há estudos que relatam risco aumentado de malignidades e recidivas, apesar dos seus efeitos antiinflamatórios e imunomoduladoras, que reduzem complicações relacionadas a infecção pulmonar (Cheng *et al.*, 2020).

Uma outra alternativa para tratamentos secundários, seria a fotoaférese extracorpórea (FEC) que pode melhorar do VEF1 após 3 meses do inicio do tratamento, além de possibilitar a redução do uso a longo prazo do corticoide e seus efeitos colaterais. Os eventos adversos mais comuns incluem infecções, citopenias, edemas e hipotensão, porém sua utilização não está disponível em qualquer centro médico visto que requer infraestrutura e equipamentos adequados, além do elevado custo (Jaksch *et al.*, 2012).

Algumas medicações têm sido estudadas como opções terapêuticas para a DECH pulmonar crônica, principalmente nos casos refratários. O Etanercept, por exemplo, é um inibidor do fator de necrose tumoral alfa que vem sendo avaliado com esse objetivo. O Ruxolitinibe, um inibidor da via JAK, já possui aprovação para casos de DECH crônica corticorretratária e, em estudos retrospectivos, demonstrou melhora nos níveis de VEF1 após seu início. Já o Ibrutinibe, que atua como inibidor da tirosina quinase de Bruton, ainda conta com poucos estudos voltados especificamente para sua eficácia no acometimento pulmonar. Apesar dos avanços, todas essas terapias ainda necessitam de mais estudos que confirmem sua segurança e efetividade (Behr *et al.*, 2009).

3 CONCLUSÃO

A DECH crônica pulmonar, especialmente na forma de Síndrome da Bronquiolite Obliterante (BOS), representa uma complicação grave e de difícil manejo após o transplante de medula óssea alogênico. Sua elevada mortalidade, aliada à progressão insidiosa e irreversível da obstrução das vias aéreas, torna fundamental o reconhecimento precoce da doença.

Nesse cenário, o acompanhamento com testes de função pulmonar e tomografia de tórax de alta resolução permite maior chance de diagnóstico ainda em fases iniciais, quando a intervenção pode oferecer melhores resultados.

Apesar das opções terapêuticas disponíveis — que incluem desde tratamento tópico com broncodilatadores e corticoides inaláveis até imunossupressão sistêmica e terapias emergentes —, ainda não há um consenso sobre a conduta ideal, especialmente nos casos refratários.

Portanto, o rastreamento contínuo, o manejo individualizado e o incentivo à pesquisa clínica são pilares fundamentais para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com essa complicação tão desafiadora.

REFERÊNCIAS

- AGUILAR, P. R.; MICHELSON, A. P.; ISAKOW, W. **Obliterative bronchiolitis transplantation.** *Transplantation*, [s.l.], v. 100, p. 272–283, 2016.
- BEHR, M. D. *et al.*. Lung deposition of a liposomal cyclosporine A inhalation solution in patients after lung transplantation. **Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery**, [s.l.], v. 2, n. 2, p. 121-30, 2009.
- 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.
- CHIEN, J. W. *et al.*. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s.l.], v. 16, p. S106–S114, 2010.
- GLANVILLE, A. R. *et al.*. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. **ERJ Open Research**, v. 8, n. 3, 2022. DOI: 10.1183/23120541.00185-2022.
- 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**, [s.l.], v. 46, p. 1283–1295, 2011.
- HILDEBRANDT, G. C. **Pulmonary injury and chronic graft-versus-host disease: do we miss the signs and symptoms?**. Markey Cancer Center, University of Kentucky, Lexington, 2017.
- 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.
- KHURSHID, I.; ANDERSON, L. C. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. **Postgraduate Medical Journal**, London, England, v. 78, n. 919, p. 257–262, maio 2002. DOI: 10.1136/pmj.78.919.257.
- SALHOTRA, A.; NGO, D.; KAREEM, W. Graft versus host disease: management issues in the intensive care unit. **Journal of Intensive Care Medicine**, [s.l.], 7 ago. 2024. DOI: 10.1177/08850666241271431.
- WILLIAMS, K. M. *et al.*. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Journal of the American Medical Association**, [s.l.], v. 302, n. 3, p. 306-14, 2009.