

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANDRÉ GUEDES VIEIRA

BRONQUIOLITE OBLITERANTE EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO  
HOSPITAL DE CLÍNICAS - UFPR NO PERÍODO DE 1979 A 2009

CURITIBA

2012

ANDRÉ GUEDES VIEIRA

BRONQUIOLITE OBLITERANTE EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO  
HOSPITAL DE CLÍNICAS - UFPR NO PERÍODO DE 1979 A 2009

Dissertação apresentada ao Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna – Mestrado do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Professor Dr. Ricardo Pasquini

CURITIBA

2012




Ministério da Educação  
Universidade Federal do Paraná  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
= MESTRADO e DOUTORADO =


## PARECER

Aos vinte e nove dias do mês de junho do ano de dois mil e doze, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dr. Afonso Celso Vigorito (UNICAMP), Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira (UNIFESP) e Dr. Ricardo Pasquini (UFPR) – Orientador, exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por ANDRÉ GUEDES VIEIRA, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna – Mestrado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: “BRONQUIOLITE OBLITERANTE EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS - UFPR NO PERÍODO DE 1979 A 2009”. A Banca examinadora considerou que o aluno, apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Curitiba, 29 de junho de 2012.

  
Dr. Afonso Celso Vigorito

  
Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira

  
Dr. Ricardo Pasquini

*À minha esposa Katiely.*  
*À minha filha Eloise, que me revelou uma nova dimensão do amor.*

## AGRADECIMENTOS

A *Deus*, sem o qual absolutamente nada tem sentido.

Aos *meus pais*, sacramentos de Deus em minha vida.

Aos *meus irmãos*, meus melhores amigos.

Ao *Dr. Ricardo Pasquini*, meu orientador, pela paciência, disponibilidade e empenho na orientação deste estudo, pelos inúmeros ensinamentos médicos transmitidos no decorrer da minha formação, mas, principalmente, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação aos pacientes.

À *Dra. Vaneuza Moreira Funke*, idealizadora deste trabalho, pelo exemplo de pessoa que é para mim.

Aos colegas, *Larissa Alessandra Medeiros, Marco Antonio Bitencourt, Michel Michels de Oliveira, Elenaide Coutinho Nunes, Daniela Caririnha Setúbal, Samir Kanaan Nabhan, Rebeca Amélia Toassa Gomes, Adriana Koliski, José Zanis Neto, Gisele Loth, Caroline Bonamim Santos Sola, Jefferson Ruiz e Lisandro Lima Ribeiro*, pelo companheirismo durante meus anos de trabalho no Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC-UFPR.

Às enfermeiras, *Teresinha Keiko Kojo e Denise Hélia de Lima*, pelo exemplo de dedicação aos pacientes.

Aos meus colegas de residência *Júlio César Figueira e Flávia Zattar Piazero*..

Ao professor e amigo *Lúcio Botelho*, pelo auxílio na análise estatística.

És grande, Senhor, e infinitamente digno de ser louvado; grande é teu poder, incomensurável tua sabedoria. E o homem, pequena parte de tua criação, quer louvar-te, e precisamente o homem que, revestido de sua mortalidade, traz em si o testemunho do pecado e a prova de que resistes aos soberbos. Todavia, o homem, partícula de tua criação, deseja louvar-te. Tu mesmo que incitas ao deleite no teu louvor, porque nos fizeste para ti, e nosso coração está inquieto enquanto não encontrar em ti descanso.

Santo Agostinho

## RESUMO

A bronquiolite obliterante (BO) é uma complicação pulmonar grave do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Este estudo avaliou a incidência de BO em pacientes submetidos a TCTH alogênico no HC-UFPR, os fatores de risco para o desenvolvimento desta complicação e os fatores prognósticos para aqueles pacientes que desenvolveram esta entidade. O estudo incluiu 1286 pacientes transplantados entre 1979 e 2009 que sobreviveram por no mínimo 100 dias. Foram diagnosticados 53 casos de BO. A incidência acumulada foi de 2,9% em um ano e 3,7% em três anos. Entre os pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECH-C), a incidência acumulada nos mesmos intervalos foram respectivamente 8,4% e 9,9%. A mediana entre o transplante e o diagnóstico de BO foi de 260 dias (49 dias – 3877 dias). Os fatores de risco para BO na análise univariada foram: doador do sexo feminino, sangue periférico como fonte de células, receptor com idade  $\geq 20$  anos, transplante com incompatibilidade, condicionamento utilizando bussulfano (BU) ou irradiação corporal total (ICT), diagnóstico diferente de anemia aplásica severa (AAS) e DECH-A. Na análise multivariada os fatores que mantiveram significância foram: doador do sexo feminino, idade  $\geq 20$  anos e DECH-A. O principal fator prognóstico para a sobrevida global foi a gravidade do acometimento pulmonar. Os pacientes que desenvolveram BO antes de 260 dias tiveram prognóstico pior que aqueles que o fizeram após este período. Ao menos 80% dos óbitos foram diretamente relacionados à BO.

Palavras chave: Bronquiolite Obliterante. Doença do enxerto contra hospedeiro. Transplante de células tronco hematopoiéticas.

## ABSTRACT

Bronchiolitis obliterans is a severe pulmonary complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. This study evaluated the incidence of BO in patients undergoing allogeneic HSCT in HC-UFPR, risk factors for developing this complication and prognostic factors for those patients who developed this entity. The study included 1286 patients transplanted between 1979 and 2009 who survived for 100 days or more. We diagnosed 53 cases of BO. The cumulative incidence was 2.9% in one year and 3.7% in three years. Among patients with chronic graft versus host disease, the cumulative incidence at the same intervals was respectively 8.4% and 9.9%. The median time between transplantation and diagnosis of BO was 260 days (49 days - 3877 days). The risk factors for BO in the univariate analysis were female donor, peripheral blood as the source of cells, recipients aged  $\geq 20$  years, incompatible transplant, conditioning using busulfan or total body irradiation; diagnosis other than severe aplastic anemia and A-GVHD. In multivariate analysis, factors that retained significance were female donor, age  $\geq 20$  years and A-GVHD. The main prognostic factor was the severity of pulmonary impairment. Patients who developed BO earlier than 260 days had a worse prognosis than those who did it later. At least 80% of deaths were directly related to the BO.

Keywords: Bronchiolitis obliterans. Graft versus host disease. Hematopoietic stem cells transplantation.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Histograma mostrando a distribuição temporal do diagnóstico de BO nos pacientes submetidos a TCTH no HC-UFPR.....	26
Figura 2-	Sobrevida em pacientes com BO, com DECH-C sem BO e sem DECH-C.....	33
Figura 3-	Sobrevida em pacientes com BO, com DECH-C sem BO e sem DECH-C, com a exclusão de pacientes com AAS.....	34
Figura 4-	Probabilidade de sobrevida de acordo com a gravidade do acometimento pulmonar.....	35
Figura 5-	Probabilidade de sobrevida de acordo com o tempo de início da BO (precoce x tardia).....	36
Figura 6-	Sobrevida de acordo com o tempo de início combinado com a gravidade do acometimento pulmonar.....	37
Figura 7-	Probabilidade de sobrevida de acordo com o método diagnóstico.....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Critérios de gravidade na BO.....	17
Tabela 2-	Características clínicas dos pacientes submetidos a TCTH no HC-UFPR de 1979 a 2009 com sobrevida $\geq$ 100 dias.....	23
Tabela 3-	Fatores de risco para BO em pacientes submetidos a TCTH com sobrevida $\geq$ 100 dias – análise univariada.....	27
Tabela 4-	Fatores de risco para BO em pacientes submetidos a TCTH com sobrevida $\geq$ 100 dias, excluídos os pacientes com AAS – análise univariada.....	29
Tabela 5-	Fatores de risco para BO em pacientes submetidos a TCTH com sobrevida $\geq$ 100 dias (excluídos os pacientes com AAS) – análise multivariada.....	30
Tabela 6-	Incidência de BO em pacientes com Anemia de Fanconi de acordo com o parentesco, compatibilidade do doador e o condicionamento.....	31
Tabela 7-	Incidência de BO nos principais estudos.....	41
Tabela 8-	Fatores de risco de BO nos principais estudos .....	42
Tabela 9-	Tempo entre o transplante e o diagnóstico de BO nos principais estudos.....	45

## LISTA DE SIGLAS

AAS	-	anemia aplásica severa
ATG	-	globulina antitimocítica
BO	-	bronquiolite obliterante
CY	-	ciclofosfamida
CMV	-	citomegalovírus
CVF	-	capacidade vital forçada
DCO	-	capacidade de difusão do monóxido de carbono
DECH	-	doença do enxerto contra hospedeiro
DECH-A	-	doença do enxerto contra hospedeiro aguda
DECH-C	-	doença do enxerto contra hospedeiro crônica
FLU	-	fludarabina
HC-UFPR	-	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HLA	-	human leukocyte antigen
LLA	-	leucemia linfocítica aguda
LMA	-	leucemia mielóide aguda
LMC	-	leucemia mielóide crônica
NIH	-	National Institutes of Health
PFP	-	prova de função pulmonar
SFP	-	score de função pulmonar
SMD	-	síndrome mielodisplásica
RR	-	risco relativo
TC	-	tomografia computadorizada
TCTH	-	transplante de células tronco hematopoiéticas
VEF1	-	volume expiratório forçado em um segundo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
1.1 COMPLICAÇÕES DO TCTH.....	12
1.2 COMPLICAÇÕES PULMONARES DO TCTH.....	12
1.3 BRONQUIOLITE OBLITERANTE.....	13
1.4 FISIOPATOLOGIA.....	13
1.5 FATORES DE RISCO.....	14
1.6 DIAGNÓSTICO.....	15
1.7 CRITÉRIOS DE GRAVIDADE.....	16
1.8 TRATAMENTO .....	17
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
3.1 CASUÍSTICA.....	20
3.2 DIAGNÓSTICO DA BRONQUIOLITE OBLITERANTE.....	20
3.3 CRITÉRIOS DE GRAVIDADE.....	21
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
4.1 PERFIL DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TCTH.....	23
4.2 INCIDÊNCIA DA BO APÓS TCTH NO HC-UFPR.....	25
4.3 FATORES DE RISCO PARA BO.....	26
4.4 FATORES PREDITIVOS DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM BO.....	32
4.5 TRATAMENTO DA BO.....	38
4.6 CAUSAS DE MORTE EM PACIENTES COM BO.....	39
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>47</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>51</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, inicialmente um procedimento heroico, utilizado somente em pacientes em fases avançadas de suas enfermidades e sem qualquer outra perspectiva de cura, passou a ser progressivamente aplicado em estágios precoces do tratamento de diversas doenças, com resultados muito superiores aos iniciais. Um fator fundamental para a diminuição da morbimortalidade relacionada ao procedimento foi, e continua sendo, o estudo das complicações relacionadas ao transplante.

### 1.1 COMPLICAÇÕES DO TCTH

O TCTH é associado a uma alta frequência de complicações agudas e crônicas, que podem acometer qualquer órgão do corpo humano e serem causadas pela toxicidade do regime de condicionamento ou de drogas nas diversas fases do transplante, por infecções, por reações imunológicas ou decorrer da transfusão de hemocomponentes e hemoderivados.

### 1.2 COMPLICAÇÕES PULMONARES DO TCTH

As complicações pulmonares foram, desde o início, um dos principais obstáculos para o sucesso do TCTH, contribuindo de forma bastante expressiva para a morbimortalidade relacionada a este procedimento<sup>(1-6)</sup>.

No início, as complicações infecciosas (virais, bacterianas e fúngicas) predominavam amplamente sobre as não infecciosas<sup>(7)</sup>.

Posteriormente, as complicações não infecciosas passaram a predominar devido ao desenvolvimento de métodos mais eficazes de detecção e tratamento das infecções virais, principalmente por citomegalovírus (CMV), aos enormes avanços obtidos no campo da antibioticoterapia e, mais recentemente, à incorporação de novos antifúngicos, muito mais eficazes que os anteriormente disponíveis, sobretudo contra *Aspergillus*.

As complicações pulmonares não infecciosas pós TCTH são classificadas em precoces, quando ocorrem até 100 dias após o procedimento, e tardias, quando ocorrem após este período.

As principais complicações precoces são: complicações de vias aéreas superiores, edema pulmonar, pneumonia idiopática, hemorragia alveolar difusa, pneumonite por radiação, derrame pleural, trombo citolítico, enfisema mediastinal e injúria pulmonar aguda relacionada com transfusão<sup>(8)</sup>.

As complicações tardias compreendem a doença de enxerto contra hospedeiro crônica (DECH-C), a bronquiolite obliterante (BO), a pneumonia idiopática, a proteinose alveolar secundária, as malignidades secundárias, a fibrose induzida por radiação e a doença vênulo-oclusiva<sup>(8)</sup>.

A BO, objeto do presente estudo, é a complicação mais comum.

### 1.3 BRONQUIOLITE OBLITERANTE

A BO, descrita em 1901, é uma doença que acomete as vias aéreas de pequeno calibre, e pode estar relacionada a um grande número de condições, incluindo doenças do tecido conectivo, toxinas inaladas, infecções e drogas<sup>(9)</sup>. A primeira descrição desta entidade pós-transplante de medula óssea ocorreu em 1982<sup>(10)</sup> e, desde então, tem havido grande interesse no estudo desta complicação devido à sua alta letalidade, que pode variar de 21% a 100%<sup>(9, 11-16)</sup>.

### 1.4 FISIOPATOLOGIA

A BO acomete as vias aéreas de pequeno calibre, essencialmente os bronquíolos terminais, que constituem a última porção condutora da árvore respiratória.

A biópsia costuma mostrar envolvimento das pequenas vias aéreas, com obliteração do lúmen dos bronquíolos respiratórios por material fibrinoso. Na fase inicial, o lúmen mostra-se infiltrado por células inflamatórias representadas usualmente por neutrófilos e células mononucleares<sup>(17-18)</sup>. Na fase crônica, observa-se fibrose intraluminal e peribronquiolar em graus variáveis, variando da proliferação de fibroblastos e miofibroblastos a cicatrizes

de colágeno. Isso leva a uma fibrose circunferencial progressiva e, finalmente, a uma cicatrização das vias aéreas terminais que se manifesta por um distúrbio ventilatório obstrutivo fixo<sup>(19)</sup>.

A fisiopatologia da BO ainda encontra-se longe de ser elucidada, mas ao menos dois pontos parecem ser fundamentais:

Um insulto inicial ao epitélio bronquiolar, que pode ser produzido, pela quimioterapia pré-transplante, por pneumonite, ou ainda pela extensa inflamação observada durante o período peritransplante<sup>(20)</sup>.

Um alorreconhecimento de antígenos pulmonares. Diversos achados corroboram esta última tese. A BO pode manifestar-se tanto após o TCTH, quanto após o transplante de pulmão, ambos procedimentos que envolvem aloimunidade, mas é extremamente incomum após transplantes autólogos. Além disso, é muito rara a ocorrência da BO desacompanhada de manifestações de DECH em outros órgãos. Outro dado é a presença de neutrófilos, plasmócitos e linfócitos nos sítios de lesão bronquiolar, o que sugere a participação da imunidade celular do doador no mecanismo da lesão<sup>(20)</sup>.

## 1.5 FATORES DE RISCO

A associação mais forte já estabelecida é entre a BO e a DECH-C<sup>(12, 21-22)</sup> e atualmente se considera a própria BO, quando comprovada por biópsia, critério suficiente para o diagnóstico da DECH-C<sup>(23)</sup>.

Os outros fatores apontados como fatores de risco para o desenvolvimento da BO são coincidentes com os já relatados como fatores de risco para o desenvolvimento da DECH-C: regimes de condicionamento baseados em bussulfano<sup>(16)</sup>, regimes mieloablativos (versus não-mieloablativos)<sup>(24)</sup>, duração da doença > 14 meses antes do transplante (no caso de leucemias)<sup>(16)</sup>, sangue periférico como fonte de células<sup>(16, 25)</sup>, doador do sexo feminino<sup>(16)</sup>, DECH-A<sup>(16)</sup>, pneumonite intersticial prévia<sup>(16)</sup>, uso de metotrexate como imunoprolifaxia<sup>(12)</sup>, hipogamaglobulinemia<sup>(9, 26)</sup>, doadores mais velhos e receptores mais velhos<sup>(15)</sup>.

## 1.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de BO é consolidado pelo achado de alterações histopatológicas características.

O principal achado anatomopatológico é a obliteração do lúmen dos bronquíolos terminais por tecido de granulação. Os bronquíolos geralmente contém um infiltrado inflamatório crônico, e, em fases avançadas, a arquitetura das vias aéreas terminais pode estar completamente destruída e substituída por tecido fibroso<sup>(9, 15)</sup>. A biópsia transbrônquica apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico de BO<sup>(27)</sup>, e daí a biópsia a céu aberto permanecer como o padrão ouro, por permitir a demonstração das alterações anatomopatológicas características.

Entretanto, este procedimento além de não estar facilmente disponível em todos os serviços, envolve um risco não desprezível de complicações graves e até mesmo fatais, principalmente quando se considera o estado de imunossupressão, o comprometimento do padrão respiratório e a diminuição da contagem plaquetária, que frequentemente estão presentes em pacientes com suspeita de BO<sup>(27-30)</sup>.

Em face destas dificuldades, o diagnóstico, na maior parte dos casos, é feito com base em de um tripé formado por: quadro clínico, prova de função pulmonar (PFP) e tomografia computadorizada (TC).

Os principais sintomas observados são dispnéia e tosse, os quais geralmente têm início insidioso. O exame físico caracteriza-se principalmente pela presença de sibilos predominantemente expiratórios. Infecções intercorrentes (bacteriana, virais ou fúngicas) são freqüentes durante a evolução da BO, e, durante estes episódios, mas não fora deles, a ocorrência de febre é comum.

A prova de função pulmonar é essencial para o diagnóstico de BO e caracteriza-se por um distúrbio obstrutivo fixo, ou seja, sem resposta significativa com o uso de broncodilatadores. Esse fato se traduz por uma diminuição do VEF1, da relação VEF1/CVF, além do aumento do volume residual, o qual reflete o aprisionamento de ar no final da expiração<sup>(20)</sup>. Permanece, porém, muita indefinição quanto aos limites dos valores a serem utilizados para o diagnóstico da BO.



O achado tomográfico mais comum é o aprisionamento aéreo. Outros achados incluem dilatação dos brônquios subsegmentares, diminuição da atenuação do parênquima pulmonar, ambas mais evidentes nas bases, diminuição da vascularização periférica e nódulos centrolobulares<sup>(31)</sup>.

Para padronizar os conceitos utilizados em estudos clínicos envolvendo DECH-C, e assim permitir uma melhor comparação dos resultados, o National Institutes of Health (NIH) formou um grupo de trabalho, cujas conclusões foram publicadas em 2005<sup>(23)</sup>.

Para o diagnóstico de BO, segundo os critérios propostos por este grupo, todos os seguintes critérios devem estar presentes:

1. VEF1/CVF < 0,7 e VEF1 < 75% do previsto.
2. Evidência de aprisionamento aéreo, ou espessamento de pequenas vias aéreas, ou bronquiectasias em TC de tórax de alta resolução (com cortes em inspiração e expiração), ou volume residual > 120% do previsto, ou confirmação anatomopatológica de bronquiolite constrictiva.
3. Ausência de infecção do trato respiratório, documentada por investigação direcionada por sintomas clínicos, que pode incluir estudos radiológicos (radiografia ou TC) ou culturas (aspiração de seios da face, rastreamento para infecções virais, cultura de escarro ou lavado broncoalveolar)

## 1.7 CRITÉRIOS DE GRAVIDADE

Segundo a mesma classificação proposta pelo NIH citada anteriormente<sup>(23)</sup>, a gravidade do acometimento de cada órgão em particular pela DECH-C é graduado segundo um score que varia de zero (ausência de envolvimento) até três (comprometimento severo).

No caso do comprometimento pulmonar, a classificação deve considerar tanto os sintomas, quanto a PFP.

Os sintomas apresentados pelo paciente devem ser graduados da seguinte forma: ausência de sintomas = 0; sintomas leves (dispnéia ao subir um lance de escadas) = 1; sintomas moderados (dispnéia após andar no plano)

= 2; sintomas severos (dispnéia em repouso; necessitando de suplementação de oxigênio) = 3.

Para a classificação funcional deve-se, preferencialmente, utilizar o Score de Função Pulmonar (SFP), mas, se a capacidade de difusão de monóxido de carbono (DCO) não estiver disponível, a graduação baseada no VEF1 deve ser realizada. O SFP é uma avaliação global da função pulmonar após o diagnóstico de BO já ter sido estabelecido. Os percentuais previstos, tanto do VEF1 quanto do DCO (ajustado para o hematócrito, mas não para o volume alveolar) devem ser convertidos para um score numérico da seguinte forma: > 80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; < 40% = 6. O SFP é igual à soma do score VEF1 + score DCO, podendo variar de 2 a 12.

Note-se que, se houver discrepância entre os sintomas apresentados pelo paciente e o score baseado na PFP, o maior valor deve prevalecer.

Tabela 1. Critérios de gravidade na BO

Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Ausência de sintomas	Sintomas leves (dispnéia após subir um lance de escadas)	Sintomas moderados (dispnéia após caminhar em terreno plano)	Sintomas severos (dispnéia em repouso; necessidade de O <sub>2</sub> )
VEF1 > 80% ou SFP = 2	VEF1 60 – 79% ou SFP = 3 – 5	VEF1 40 – 59% ou SFP = 6 - 9	VEF1 ≤ 39% ou SFP = 10 – 12

BO, bronquiolite obliterante; VEF1, volume expiratório forçado no primeiro segundo; SFP, score de função pulmonar

## 1.8 TRATAMENTO

Existe grande heterogeneidade na conduta dos diversos centros, porém com uma notável homogeneidade dos resultados, os quais são

invariavelmente insatisfatórios, a ponto de a própria possibilidade de tratamento ter sido questionada<sup>(32)</sup>.

Na maioria dos casos, a primeira linha de tratamento é a corticoterapia em dose alta, não existindo consenso sobre medicação de escolha, a dose e a duração do tratamento. A ciclosporina, a azatioprina, e o micofenolato são exemplos de outros agentes imunossupressores que costumam ser utilizados como tratamento de segunda linha.

O estudo que melhor avaliou a resposta ao tratamento foi realizado por Dudek et al., e incluiu 47 pacientes com BO tratados primariamente com esquemas baseados em corticoterapia em dose alta. O grupo de pacientes que apresentou progressão da doença após o tratamento inicial teve sobrevida em cinco anos de 13%, enquanto no grupo que apresentou estabilidade ou melhora a sobrevida no mesmo período foi de 79%.<sup>(15)</sup>

O uso de corticosteróides inalados em pacientes com BO tem sido crescentemente estudado, mas os resultados ainda são insuficientes para definir seu exato papel no manejo destes indivíduos<sup>(33-34)</sup>.

A azitromicina é outra medicação que vem sendo estudada e que pode trazer algum benefício desde que usada em fases iniciais da doença, ou como profilaxia. Seu papel em pacientes com BO já estabelecida foi questionado por um estudo randomizado recente<sup>(35)</sup>.

## **2 OBJETIVOS**

Analisar os dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico no HC-UFPR que desenvolveram BO, com o objetivo de identificar os fatores de risco e fatores prognósticos, bem como as causas de óbito neste grupo de pacientes.

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 CASUÍSTICA

De outubro de 1979 a dezembro de 2009, 1672 pacientes foram submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas no Hospital de Clínicas da UFPR, tendo sido incluídos no estudo os pacientes com sobrevida  $\geq 100$  dias, perfazendo um total de 1286 pacientes.

As informações referentes a todos estes procedimentos estão reunidas em um banco de dados constantemente atualizado. O passo inicial foi uma busca neste banco de dados dos pacientes com diagnóstico de BO, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) e DECH de pulmão.

Uma vez identificados estes pacientes, procedeu-se a revisão de seus prontuários, buscando confirmar ou excluir o diagnóstico de BO de acordo com os critérios descritos abaixo, bem como coletar informações adicionais não disponíveis no banco de dados, além de confirmar as existentes. Todas as informações foram registradas em uma ficha elaborada para este fim.

#### 3.2 DIAGNÓSTICO DA BRONQUIOLITE OBLITERANTE:

O diagnóstico de BO foi realizado com base nos critérios sugeridos pelo grupo de estudos do NIH, ajustados para atender a natureza retrospectiva do estudo, bem como as limitações das informações disponíveis no banco de dados.

Consideramos portadores de BO aqueles pacientes que apresentaram sinais e sintomas sugestivos desta entidade, associados a um distúrbio ventilatório obstrutivo novo, sem resposta ao broncodilatador, detectado através de PFP realizada na ausência de infecção pulmonar em atividade.

Consideramos quadro clínico sugestivo a presença de tosse, dispnéia de intensidade progressiva e sibilos predominantemente expiratórios.

O diagnóstico do distúrbio obstrutivo foi firmado na presença de ambos os seguintes fatores:  $VEF1 < 80\%$  do valor previsto e  $VEF1/CVF < 0,7$  (valores

obtidos antes do uso de broncodilatadores). O grupo de estudos do NIH sugere o valor de VEF1 < 75% para o diagnóstico, porém inclui como portadores de BO leve, pacientes com VEF1 entre 60 e 79%.

Na impossibilidade de realização da PFP, o diagnóstico foi baseado nos sinais e sintomas juntamente com alterações tomográficas sugestivas desta entidade que são: evidência de aprisionamento aéreo, espessamento das vias aéreas de pequeno calibre e bronquiectasias.

A data do diagnóstico da BO foi o dia da primeira PFP ou TC com alterações características desta entidade.

A data do diagnóstico de DECH-C foi o dia no qual a primeira manifestação característica desta entidade foi descrita no prontuário.

### 3.3 CRITÉRIOS DE GRAVIDADE

A classificação de gravidade foi realizada com base nos critérios propostos pelo NIH(23), que foram adaptados para atender as especificidades do estudo.

A gravidade do acometimento pulmonar pela BO foi baseada primordialmente na medida do VEF1 realizada na ausência de infecção pulmonar em atividade:

BO leve: VEF1  $\leq$  79% e  $\geq$  60%

BO moderada: VEF1  $\leq$  59% e  $\geq$  40%

BO grave: VEF1  $\leq$  39%

Não utilizamos o SFP porque apenas uma pequena parcela dos pacientes havia realizado a DCO.

A gravidade foi classificada com base nos sintomas apresentados somente nos casos em que a PFP não foi realizada:

BO grave: sintomas severos (dispnéia em repouso; necessidade de O<sub>2</sub>).

BO moderada: sintomas moderados (dispnéia ao caminhar em terreno plano).

BO leve: sintomas leves (dispnéia ao subir um lance de escadas).

### 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas com os programas SPSS Statistics versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e OpenEpi versão 2.3.1 ([www.openepi.com](http://www.openepi.com)). As seguintes características foram incluídas nas análises univariadas para identificação de fatores de risco para o desenvolvimento da BO: idade do doador e do receptor, sexo do doador e receptor, status do CMV do doador e receptor, doença de base, regime de condicionamento, tipo do doador (parentesco), grau de compatibilidade, imunoprofilaxia, fonte de células tronco, presença de DECH-A e ano do transplante. Não incluímos a DECH-C entre os possíveis fatores de risco porque consideramos a simples presença de BO como critério suficiente para o diagnóstico da DECH-C. As variáveis incluídas na avaliação dos fatores prognósticos para sobrevida global para os pacientes portadores de BO foram: idade do doador e do receptor, sexo do doador e receptor, status do CMV do doador e receptor, doença de base, regime de condicionamento, grau de compatibilidade HLA, imunoprofilaxia, fonte de células tronco, presença de DECH-A, ano do transplante, intervalo entre o transplante e o desenvolvimento de BO, tipo de instalação da DECH-C, plaquetopenia, linfocitopenia, acometimento de três ou mais órgão, gravidade do acometimento pulmonar e extensão do DECH-C.

Todas as variáveis foram analisadas como variáveis categóricas. Valores de P com dois lados  $< 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. As variáveis com  $P < 0,1$  na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. O risco estimado de uma categoria em relação à categoria de referência foi relatado como risco relativo (RR), com o risco do grupo de referência como denominador.

As probabilidades de sobrevida foram calculadas de acordo com o método de Kaplan Meier e comparadas utilizando o log rank test.

A sobrevida de pacientes com BO foi comparada com pacientes com DECH-C sem BO e com pacientes sem nenhuma manifestação de DECH-C.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 PERFIL DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TCTH

Entre 1979 e 2009, 1672 pacientes submeteram-se a TCTH no HC-UFPR e, destes, 1286 (76,9%) sobreviveram por um período  $\geq 100$  dias (idade mediana 18 anos; variação 0 – 60 anos; homens, n = 805; mulheres, n = 481). As características clínicas dos pacientes e doadores e as relacionadas ao transplante encontram-se descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes submetidos a TCTH no HC-UFPR de 1979 a 2009 com sobrevida  $\geq 100$  dias.

Variável	Sobreviventes $\geq 100$ dias	Com BO (número de pacientes)
Total	1286	53
<b>Sexo (receptor)</b>		
Masculino	805 (62,6%)	35
Feminino	481 (37,4%)	18
<b>Sexo (doador) *</b>		
Masculino	729 (56,7%)	19
Feminino	555 (43,2%)	34
<b>Idade (receptor) – anos</b>		
0 – 9	348 (27,1%)	8
10-19	354 (27,5%)	13
$\geq 20$	584 (45,4%)	32
<b>Idade (doador) – anos</b>		
0 – 9	268 (20,8%)	8
10-19	281 (21,9%)	10
$\geq 20$	727 (56,5%)	35
<b>CMV *</b>		
Receptor e doador negativos	58 (4,5%)	3
Receptor negativo, doador positivo	59 (4,6%)	2
Receptor positivo	802 (62,4%)	43
<b>Diagnóstico</b>		
AAS	389 (30,2%)	2



Anemia de Fanconi	151 (11,7%)	6
LMC	272 (21,2%)	23
LMA	159 (12,4%)	8
LLA	108 (8,4%)	5
SMD	64 (5,0%)	4
Outros	143 (11,1%)	5
<b>Tipo de doador *</b>		
Aparentado	1057 (82,1%)	44
Não Aparentado	220 (17,1%)	9
<b>Compatibilidade HLA *</b>		
Compatível	1091 (84,8%)	41
Com incompatibilidade	154 (12,0%)	12
<b>Fonte de Células</b>		
Medula Óssea	1131 (87,9%)	45
Sangue Periférico	43 (3,3%)	5
Cordão Umbilical	112 (8,7%)	3
<b>Ano do TCTH</b>		
79 – 89	116 (9,0%)	3
90 – 99	609 (47,4%)	23
00 – 09	561 (43,6%)	27
<b>Condicionamento</b>		
ICT	213 (16,6%)	10
BU/CY	665 (51,7%)	36
CY	300 (23,3%)	3
Outros	108 (8,4%)	4
<b>Imunoprofilaxia</b>		
CSA + MTX ± outro	1080 (84%)	44
CSA ± outro (sem MTX)	143 (11,1%)	8
MTX ± outro (sem CSA)	45 (3,5%)	1
Outro	18 (1,4%)	0
<b>DECH-A *</b>		
Sim	394 (30,6%)	35
Não	888 (69,1%)	17

\* nos casos em que a soma das porcentagens é um número menor que 100%, isso se deve à ausência destas informações para determinados pacientes.

TCTH, transplante de células tronco hematopoiéticas BO, bronquiolite obliterante; CMV, citomegalovírus; AAS, anemia aplásica severa; LMC, leucemia mielóide crônica; LMA, leucemia mielóide aguda; LLA, leucemia linfóide aguda; SMD, síndrome mielodisplásica; HLA, *Human leukocyte antigen*; AP, aparentado; NAP, não aparentado; ICT, irradiação corporal total; BU, bussulfano; CY, ciclofosfamida; CSA, ciclosporina; MTX, metotrexato; DECH-A, doença do enxerto contra hospedeiro aguda.

## 4.2 INCIDÊNCIA DE BO APÓS TCTH NO HC-UFPR

Foram diagnosticados 53 casos de BO, 35 em homens e 28 em mulheres (idade mediana 26, variação 2 – 50). Cinquenta e dois foram diagnosticados através da PFP e 30 destes também possuíam TC de tórax com alterações compatíveis com BO. Apenas uma paciente, de dois anos de idade, não realizou a PFP por incapacidade de colaboração, e foi diagnosticada com base nos sinais e sintomas associados a alterações tomográficas características.

A mediana de seguimento foi de 11,9 anos (0,28 – 28,43 anos). A mediana de tempo entre o TCTH e o surgimento da BO foi de 260 dias (49 – 3877 dias), com apenas cinco casos ocorrendo após dois anos. Dos 53 pacientes afetados, 74% já possuíam diagnóstico de DECH-C no momento do diagnóstico de BO. Em 26% dos pacientes o diagnóstico precedeu ou foi simultâneo ao surgimento de outras manifestações de DECH-C. A mediana de tempo entre o diagnóstico de DECH-C e o diagnóstico de BO foi de 58 dias (0 – 2737 dias), sendo que apenas sete pacientes foram diagnosticados após um ano e somente dois pacientes após dois anos do diagnóstico de DECH-C. A distribuição temporal do diagnóstico de BO pode ser observada na Figura 1.

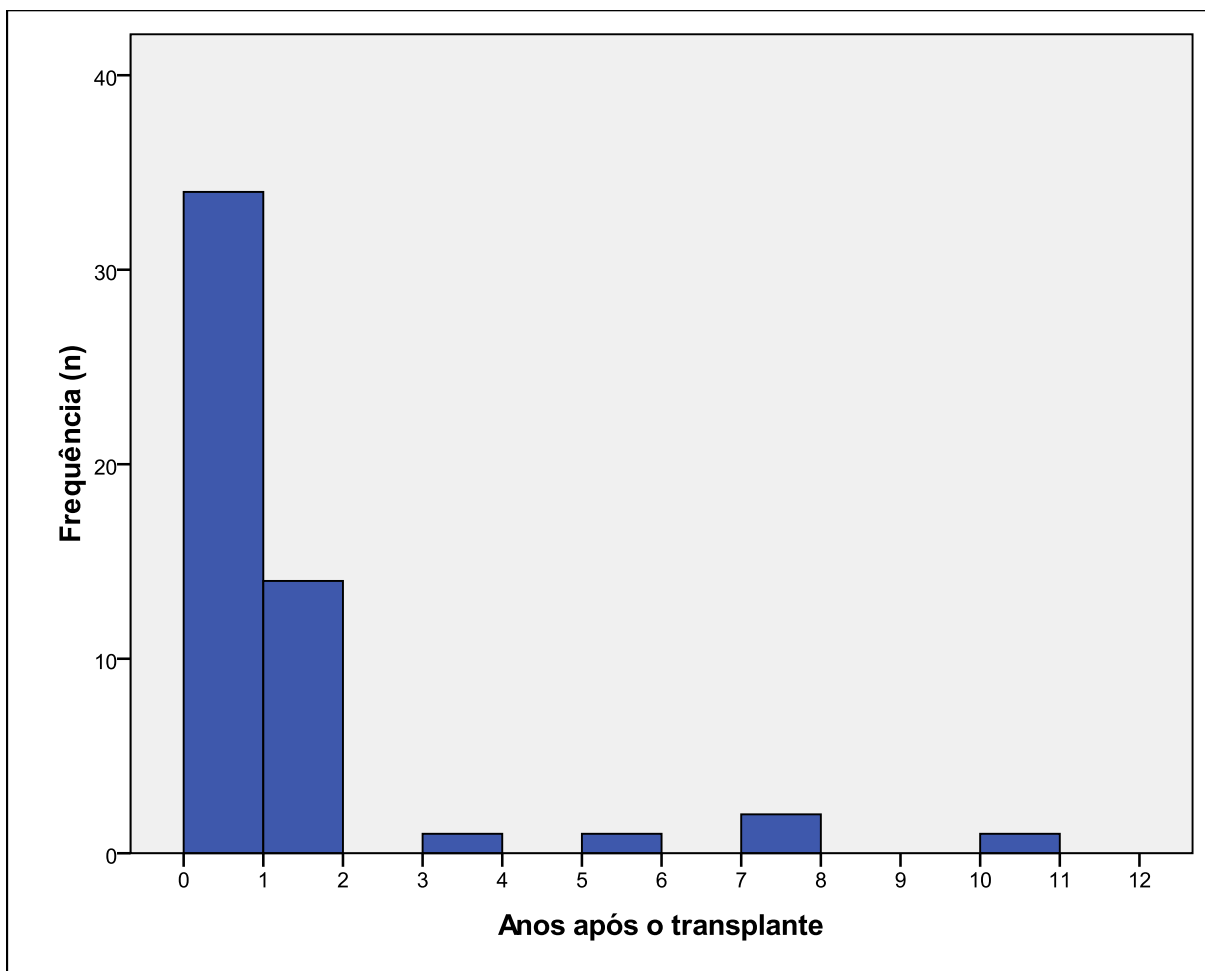


Figura 1. Histograma mostrando a distribuição temporal do diagnóstico da BO nos pacientes submetidos a TCTH no HC-UFPR.

A incidência cumulativa de BO entre os pacientes foi de 2,9% em um ano e 3,7% em três anos pós-transplante. Entre os pacientes com DECH-C as incidências acumuladas em um e três anos foram respectivamente de 8,4% e 9,9%. Quando excluimos os pacientes portadores de anemia aplásica severa (AAS), nos quais a incidência de BO mostrou-se muito baixa (0,5%), chegamos a uma incidência acumulada em um e três anos respectivamente de 3,9% e 5,1%, quando consideramos todos os pacientes, e 9,6% e 12,6% quando analisamos apenas os pacientes com DECH-C.

#### 4.3 FATORES DE RISCO PARA BO

Na análise univariada os seguintes fatores mostraram significância estatística para o desenvolvimento de BO: doador do sexo feminino, receptor com idade  $\geq 20$  anos, incompatibilidade HLA entre o doador e o receptor,

sangue periférico como fonte de células, condicionamento incluindo bussulfano ou irradiação corporal total e episódio de DECH-A. A incidência de BO foi significativamente menor nos pacientes transplantados por AAS, em relação àqueles transplantados por qualquer outro diagnóstico (Tabela 3).

Não se observou diferenças significativas com relação ao sexo do receptor, idade do doador, status do CMV, estratégia de imunoprofilaxia ou ano do transplante.

Tabela 3. Fatores de risco para BO em pacientes submetidos a TCTH com sobrevida  $\geq$  100 dias – análise univariada

Variável	Número de Casos		Incidência	P	RR (IC 95%)
	Total	- Com BO			
Todos os pacientes	1286	53	4,1%		
Pacientes com DECH-C	449	53	11,8%		
<b>Sexo (receptor)</b>					
Masculino	805	35	4,3%	0,708	1,16 (0,66 – 2,02)
Feminino	481	18	3,7%	-	1
<b>Sexo (doador)</b>					
Masculino	729	19	2,6%	-	1
Feminino	555	34	6,1%	0,002	2,35 (1,35 – 4,07)
<b>Idade (receptor) – anos</b>					
0 – 9	348	8	2,3%	-	1
10-19	354	13	3,7%	0,398	1,61 (0,61 – 4,56)
$\geq$ 20	584	32	5,5%	0,026	2,46 (1,09 – 6,25)
<b>Idade (doador) – anos</b>					
0 – 9	268	8	3,0%	-	1
10-19	281	10	3,6%	0,892	1,19 (0,47 – 2,97)
$\geq$ 20	727	35	4,8%	0,276	1,61 (0,75 – 3,43)
<b>CMV</b>					
Receptor negativo, doador positivo	59	2	3,4%	-	1
Receptor e doador negativos	58	3	5,2%	0,983	1,52 (0,26 – 8,79)
Receptor positivo	802	43	5,4%	0,780	1,58 (0,39 – 6,36)
<b>Diagnóstico</b>					
AAS	389	2	0,5%	-	1
Anemia de Fanconi	151	6	4,0%	0,014	7,72 (1,57 – 37,87)
LMC	272	23	8,5%	$<$ 0,001	16,45 (3,91 – 69,17)
LMA	159	8	5,0%	0,002	
LLA	108	5	4,6%	0,012	9,78 (2,10 – 45,57)

SMD	64	4	6,3%	0,008	9,00 (1,77 – 45,77)
Outros	143	5	3,5%	0,034	12,16 (2,27 – 65) 6,80 (1,33 – 34,66)
<b>Tipo de Doador</b>					
Não Aparentado	220	9	4,0%	-	1
Aparentado	1057	44	4,2%	>0,999	1,01 (0,50 – 2,05)
<b>Compatibilidade HLA</b>					
Compatível	1091	41	3,6%	-	1
Com incompatibilidade	154	12	7,8%	0,047	2,07 (1,11 – 3,85)
<b>Fonte de Células</b>					
Cordão Umbilical	112	3	2,7%	-	1
Medula Óssea	1131	45	4%	0,713	1,48 (0,46 – 4,7)
Sangue Periférico*	43	5	11,6%	0,037	4,34 (1,08 – 17,38)
<b>Ano do TCTH</b>					
79 – 89	116	3	2,6%	-	1
90 – 99	609	23	3,8%	0,760	1,46 (0,44 – 4,78)
00 – 09	561	27	4,8%	0,426	1,86 (0,57 – 6,03)
<b>Condicionamento</b>					
CY	300	3	1,0%	-	1
ICT	213	10	4,7%	0,019	4,69 (1,30 – 16,85)
BU/CY	665	36	5,4%	< 0,001	5,41 (1,68 – 17,44)
Outros	104	4	3,7%	0,151	3,84 (0,87 – 16,9)
<b>Imunoprofilaxia</b>					
MTX ± outro (sem CSA)	45	1	2,2%	-	1
CSA + MTX ± outro	1080	44	4,1%	0,906	1,83 (0,25 – 13,01)
CSA ± outro (sem MTX)	143	8	5,6%	0,640	2,51 (0,32 – 19,5)
Outro	18	0	0%		
<b>DECH-A</b>					
Não	888	17	1,9%	-	1
Sim	394	35	8,9%	< 0,001	4,64 (2,63 – 8,18)

\* sangue periférico versus medula óssea: RR 3,17 (0,92 – 8,62) - P = 0,064

BO, bronquiolite obliterante; TCTH, transplante de células tronco hematopoiéticas; RR, risco relativo; DECH-C, doença do enxerto contra hospedeiro crônica; CMV, citomegalovírus; AAS, anemia aplásica severa; LMC, leucemia mieloide crônica; LMA, leucemia mieloide aguda; LLA, leucemia linfóide aguda; SMD, síndrome mielodisplásica; HLA, *human leukocyte antigen*; AP, aparentado; NAP, não aparentado; ICT, irradiação corporal total, BU, bussulfano; CY, ciclofosfamida; CSA, ciclosporina; MTX, metotrexate; DECH-A, doença do enxerto contra hospedeiro aguda.

Quando repetimos as análises excluindo os pacientes com AAS, encontramos os seguintes fatores de risco na análise univariada: doadora do sexo feminino, idade  $\geq$  20 anos, sangue periférico como fonte de células e DECH-A (Tabela 4).

Tabela 4. Fatores de risco para BO em pacientes submetidos a TCTH com sobrevida  $\geq$  100 dias, excluídos os pacientes com AAS – análise univariada

Variável	Número de Casos		Incidência	P	RR (IC 95%)
	Total	- Com BO			
Todos os pacientes	897	51	5,6%		
Pacientes com DECH-C	364	51	14,0%		
<b>Sexo (receptor)</b>					
Masculino	519	34	6,1%	0,515	1,26 (0,71 – 2,21)
Feminino	327	17	4,9%	-	1
<b>Sexo (doador)</b>					
Masculino	470	17	3,5%	-	1
Feminino	374	34	8,3%	0,001	2,51 (1,42 – 4,42)
<b>Idade (receptor) – anos</b>					
0 – 9	284	7	2,4%	-	1
10-19	195	12	5,8%	0,075	2,49 (1,00 – 6,22)
$\geq$ 20	367	32	8,0%	< 0,001	3,53 (1,58 – 7,89)
<b>Idade (doador) – anos</b>					
0 – 9	212	7	3,2%	-	1
10-19	136	9	6,2%	0,240	2,00 (0,76 – 5,25)
$\geq$ 20	490	35	6,7%	0,063	2,16 (0,97 – 4,79)
<b>CMV</b>					
Receptor negativo, doador positivo	51	2	3,8%	-	1
Receptor e doador negativos	43	3	6,5%	0,837	1,77 (0,31 – 10,16)
Receptor positivo	515	41	7,4%	0,464	2,03 (0,50 – 8,14)
<b>Diagnóstico</b>					
Anemia de Fanconi	151	6	4,0%	-	1
LMC	272	23	8,5%	0,114	2,12 (0,88 – 5,11)
LMA	159	8	5,0%	0,863	1,26 (0,44 – 3,56)
LLA	108	5	4,6%	>0,999	1,16 (0,36 – 3,71)
SMD	64	4	6,3%	0,684	1,57 (0,45 – 5,38)
Outros	143	5	3,5%	>0,999	0,88 (0,27 – 2,82)
<b>Tipo de doador</b>					
Não Aparentado	216	9	4,2%	-	1
Aparentado	681	42	6,2%	0,349	1,48 (0,73 – 2,99)
<b>Compatibilidade HLA</b>					
Compatível	749	39	5,2%	-	1
Com incompatibilidade	148	12	8,1%	0,235	1,55 (0,83 – 2,90)
<b>Fonte de Células</b>					
Cordão Umbilical	107	3	2,8%	-	1
Medula Óssea	702	43	5,8%	0,237	2,18 (0,69 – 6,91)

Sangue Periférico*	37	5	11,9%	0,030	4,82 (1,21 – 19,19)
<b>Ano do TCTH</b>					
79 – 89	47	3	6,0%	> 0,999	1,12 (0,35 – 3,61)
90 – 99	388	22	5,4%	-	1
00 – 09	411	26	5,9%	0,810	1,11 (0,64 – 1,93)
<b>Condicionamento</b>					
ICT	189	10	5,0%	0,499	1,86 (0,52 – 6,64)
BU/CY	472	34	6,7%	0,132	2,54 (0,79 – 8,13)
CY	106	3	2,8%	-	1
Outros	79	4	4,8%	0,682	1,78 (0,41 – 7,76)
<b>Imunoprofilaxia</b>					
CSA + MTX ± outro	688	42	5,8%	-	1
CSA ± outro (sem MTX)	128	8	5,9%	>0,999	1,02 (0,49 – 2,12)
MTX ± outro (sem CSA)	15	1	6,3%	>0,999	1,09 (0,16 – 7,41)
Outro	18	0	0%	-	-
<b>DECH-A</b>					
Sim	285	34	10,7%	< 0,001	4,16 (2,33 – 7,40)
Não	558	16	2,8%	-	1

\* sangue periférico versus medula óssea: RR 2,39 (0,69 – 6,62) - P = 0,168

BO, bronquiolite obliterante; TCTH, transplante de células tronco hematopoiéticas; RR, risco relativo; DECH-C, doença do enxerto contra hospedeiro crônica; CMV, citomegalovírus; LMC, leucemia mieloide crônica; LMA, leucemia mieloide aguda; LLA, leucemia linfóide aguda; SMD, síndrome mielodisplásica; HLA, *human leukocyte antigen*; AP, aparentado; NAP, não aparentado; ICT, irradiação corporal total, BU, bussulfano; CY, ciclofosfamida; CSA, ciclosporina; MTX, metotrexate; DECH-A, doença do enxerto contra hospedeiro aguda.

Na análise multivariada, realizada após a exclusão dos pacientes com AAS, os fatores que mantiveram significância estatística foram: idade  $\geq$  20 anos, doador do sexo feminino e DECH-A (Tabela 5).

Tabela 5. Fatores de risco para BO em pacientes submetidos a TCTH com sobrevida  $\geq$  100 dias (excluídos os pacientes com AAS) – análise multivariada

<b>Fator de risco</b>	<b>P</b>
Idade $\geq$ 20 anos	0,008
Doadora feminina	0,001
DECH-A	< 0,001

DECH-A, doença do enxerto contra hospedeiro aguda.

O condicionamento com ciclofosfamida 120mg/Kg e bussulfano 12mg/Kg foi utilizado em 149 pacientes com AAS e apenas dois destes desenvolveram BO, ambos crianças. O primeiro paciente foi transplantado aos 13 anos, teve medula óssea como fonte de células, apresentou DECH-C de

novo e evoluiu com BO leve, diagnosticada 77 dias após o transplante. O paciente apresentou boa evolução e encontrava-se assintomático por ocasião do último contato. A segunda paciente foi transplantada aos seis anos, teve medula óssea como fonte de células, apresentou DECH-C progressiva, evoluiu com BO grave diagnosticada 165 dias após o transplante e, apesar do tratamento com ciclosporina e corticoesteróides, evoluiu a óbito três anos após o transplante. Não se observou nenhum caso de BO em 189 pacientes com AAS condicionados apenas com ciclofosfamida.

Dentre os pacientes transplantado por Anemia de Fanconi a incidência de BO foi maior naqueles condicionados com ciclofosfamida associada à fludarabina, com ou sem ATG (7,5%), em relação aqueles condicionados com ciclofosfamida, com ou sem ATG (2,9%). No total, seis casos foram observados: dois casos entre 100 transplantes aparentados compatíveis, um caso entre 22 não aparentados compatíveis e três entre os 28 transplantes com incompatibilidade (tabela 6). Dois pacientes apresentaram BO leve, dois BO moderada e dois BO grave. Dos dois pacientes com BO grave, um faleceu após piora progressiva da BO e o outro paciente encontrava-se dependente de O2 no momento da conclusão deste estudo. Os demais pacientes apresentaram boa evolução.

Tabela 6. Incidência de BO em pacientes com Anemia de Fanconi de acordo com o parentesco, compatibilidade do doador e o condicionamento.

Parentesco/Compatibilidade/Condicionamento	Total	Com BO
<b>Aparentado</b>		
Compatível (HLA)		
CY 60mg/Kg	52	1
CY ≥ 80mg/Kg +/- ATG	46*	1
Outros	2**	0
Com incompatibilidade (HLA)		
Outros	3***	1 (CY + FLU)
<b>Não Aparentado</b>		
Compatível (HLA)		
CY 60mg/Kg + FLU + ATG	18	1
Outros	4****	0
Com incompatibilidade (HLA)		
CY 60mg/Kg + FLU + ATG	19	
CY 60mg/Kg	3	1
Outros	3*****	1 (CY+FLU)

\* CY 80mg/Kg (5), CY 100mg/Kg (18), CY 120mg/Kg (5), CY 140mg/Kg (6), CY 200 mg/Kg (6), CY 140mg/Kg + ATG (6) \*\* CY 120mg/Kg + BU, CY 40mg/Kg + ICT \*\*\* CY 60mg/Kg + FLU (1), CY 10mg/Kg



+ FLU + ICT (1), FLU + ICT (1) \*\*\*\* CY 60mg/Kg (1), CY 40mg/Kg + ICT (1), FLU + ICT (2) \*\*\*\*\* CY 60mg/Kg + FLU (1), CY 40mg/Kg + FLU (1), FLU + ICT (1)  
BO, bronquiolite obliterante; CY, ciclofosfamida; FLU, fludarabina; ATG, globulina antitumoral.

Entre os pacientes com LMC, não houve diferença significativa na incidência de BO entre aqueles transplantados em primeira fase crônica (8,5%) ou em fases mais avançadas - segunda ou terceira fase crônica, fase acelerada ou crise blástica – (8,3%). Neste mesmo grupo, a incidência de BO foi maior quando a duração entre o diagnóstico da doença e o transplante foi maior do que 15 meses (10,2%) do que quando a duração foi igual ou menor que este período (4,8%).

O sangue de cordão umbilical foi utilizado como fonte de células tronco para 112 pacientes, dos quais 90% tinham idade  $\leq$  10 anos (mediana: 5,5 anos; 0 – 31 anos). Foram observados três casos de BO neste grupo. Dois destes pacientes eram portadores de Anemia de Fanconi, ambos com seis anos. Um deles foi condicionado com ciclofosfamida 60mg/Kg isolada e possuía uma incompatibilidade no locus B; o outro recebeu ciclofosfamida 60mg/Kg associada à fludarabina e ATG e apresentava duas incompatibilidades (loci A e B). O terceiro paciente possuía o diagnóstico de Síndrome de Wiskott Aldrich, realizou o transplante aos 10 anos, foi condicionado com bussulfano 16mg/Kg associado à ciclofosfamida 120mg/Kg e linfoglobulina, e possuía uma incompatibilidade em B. Todos os três pacientes apresentaram DECH-A grau III.

#### 4.4 FATORES PREDITIVOS DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM BO

A sobrevida dos pacientes acometidos por BO foi significativamente menor nos pacientes acometidos por BO comparado com pacientes com DECH-C sem BO e pacientes sem DECH-C (Figura 2). As sobrevidas em cinco anos nos referidos grupos foram respectivamente de 55,8%, 66,3% e 69,5%.

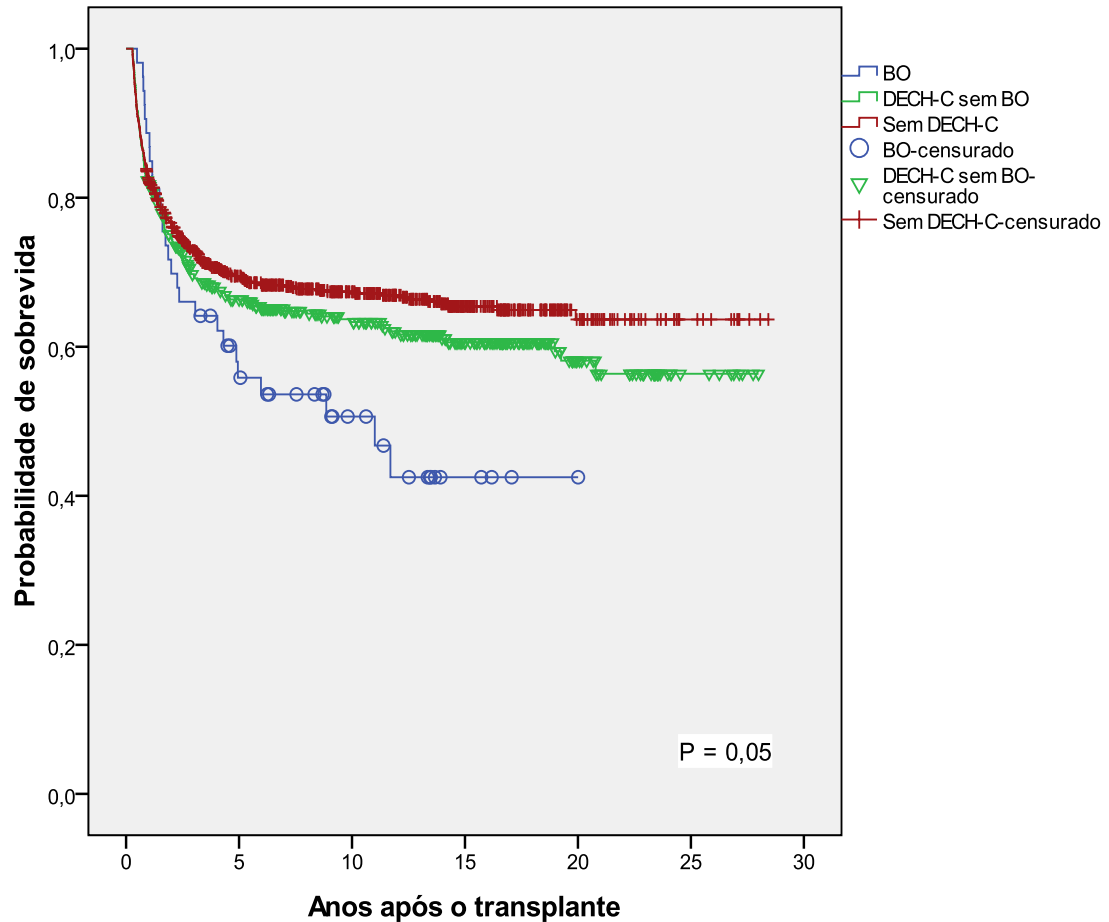


Figura 2. Sobrevida em pacientes com BO, com DECH-C sem BO e sem DECH-C

Essa diferença diminuiu quando foram excluídos da análise os pacientes portadores de AAS, que formam um grupo sabidamente de bom prognóstico (Figura 3). Neste cenário, a sobrevida em cinco anos foi de 56% entre os pacientes com BO, 65,1% naqueles com DECH-C sem BO e 62,4% nos que não apresentaram DECH-C.

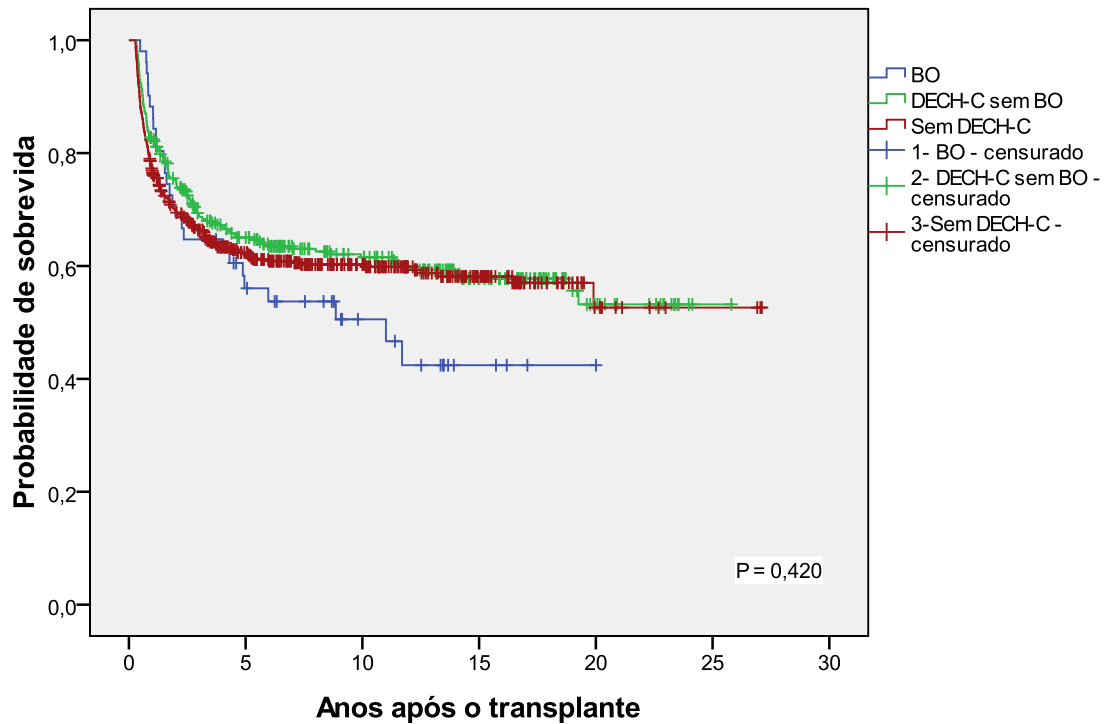


Figura 3. Sobrevida em pacientes com BO, com DECH-C sem BO e sem DECH-C, com a exclusão de pacientes com AAS

\* BO, bronquiolite obliterante; DECH-C, doença do enxerto contra hospedeiro crônica; AAS, anemia aplásica severa.

Houve forte correlação entre a gravidade do comprometimento pulmonar e a sobrevida. Dos 23 pacientes com BO grau 3, 19 morreram, contra 8/15 em pacientes com grau 2 e nenhum óbito ocorreu entre os 15 pacientes com BO grau 1 ( $p < 0,01$ ) – (Figura 4).

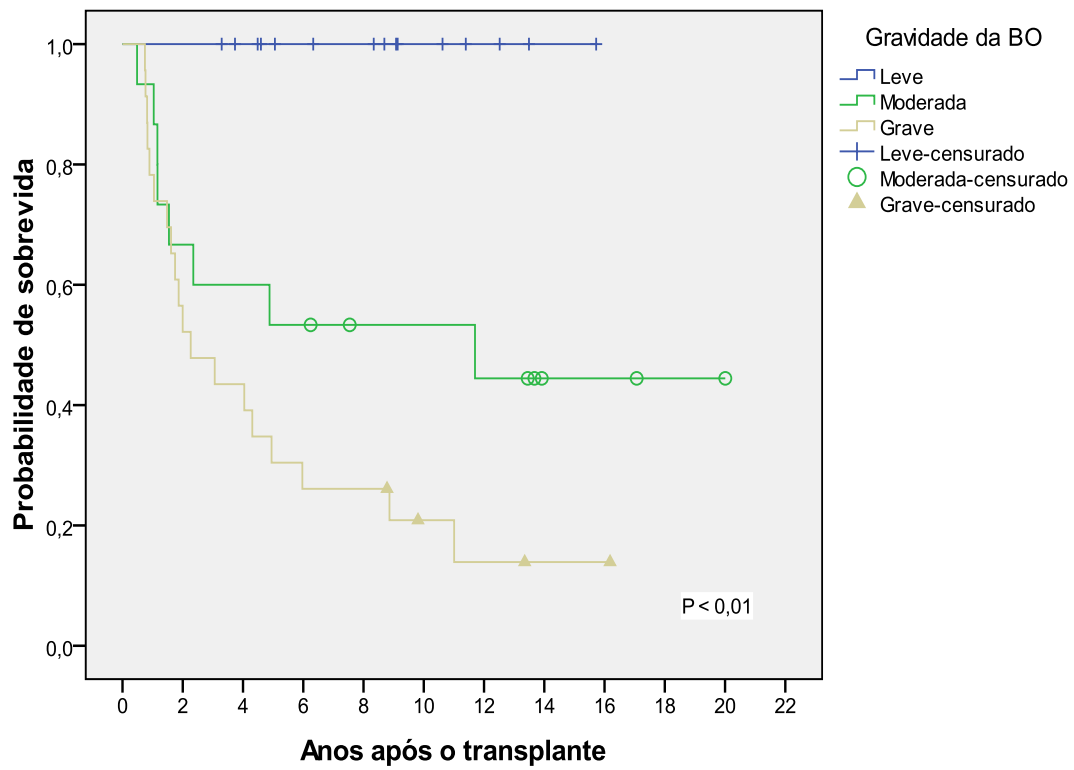


Figura 4. Probabilidade de sobrevivência de acordo com a gravidade do acometimento pulmonar

Os pacientes que desenvolveram BO precocemente (antes de 260 dias) apresentaram sobrevivência significativamente menor do que aqueles que o fizeram após este intervalo (Figura 5). Identificamos diferença na sobrevivência dos pacientes com a mesma gravidade mas períodos de diagnóstico da BO diferentes, conforme demonstrado na Figura 6.

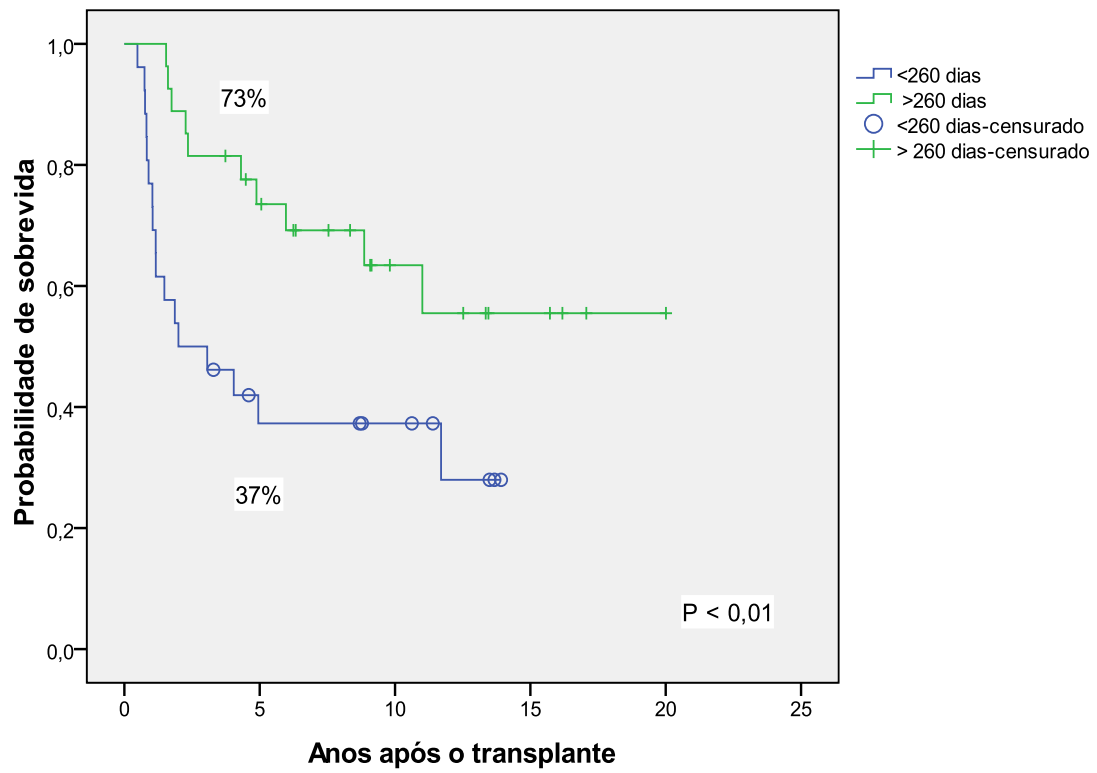


Figura 5. Probabilidade de sobrevivida de acordo com o tempo de início da BO (precoce x tardia)

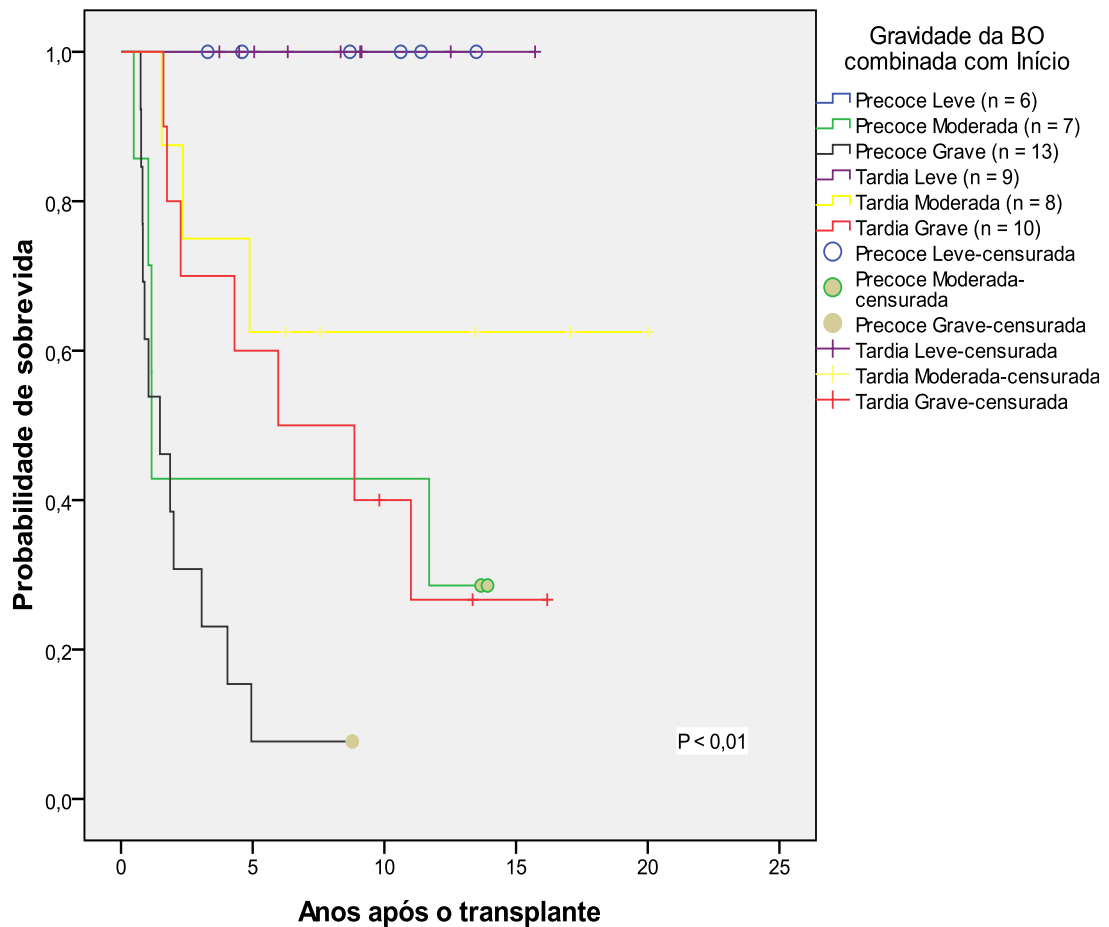


Figura 6. Sobrevida de acordo com o tempo de início combinado com a gravidade do acometimento pulmonar.

Não houve diferença na sobrevida dos pacientes diagnosticados através somente da PFP (n = 22) e aqueles nos quais o diagnóstico incluiu, além da PFP, a TC (n = 30);  $P = 0,83$  (Figura 7).

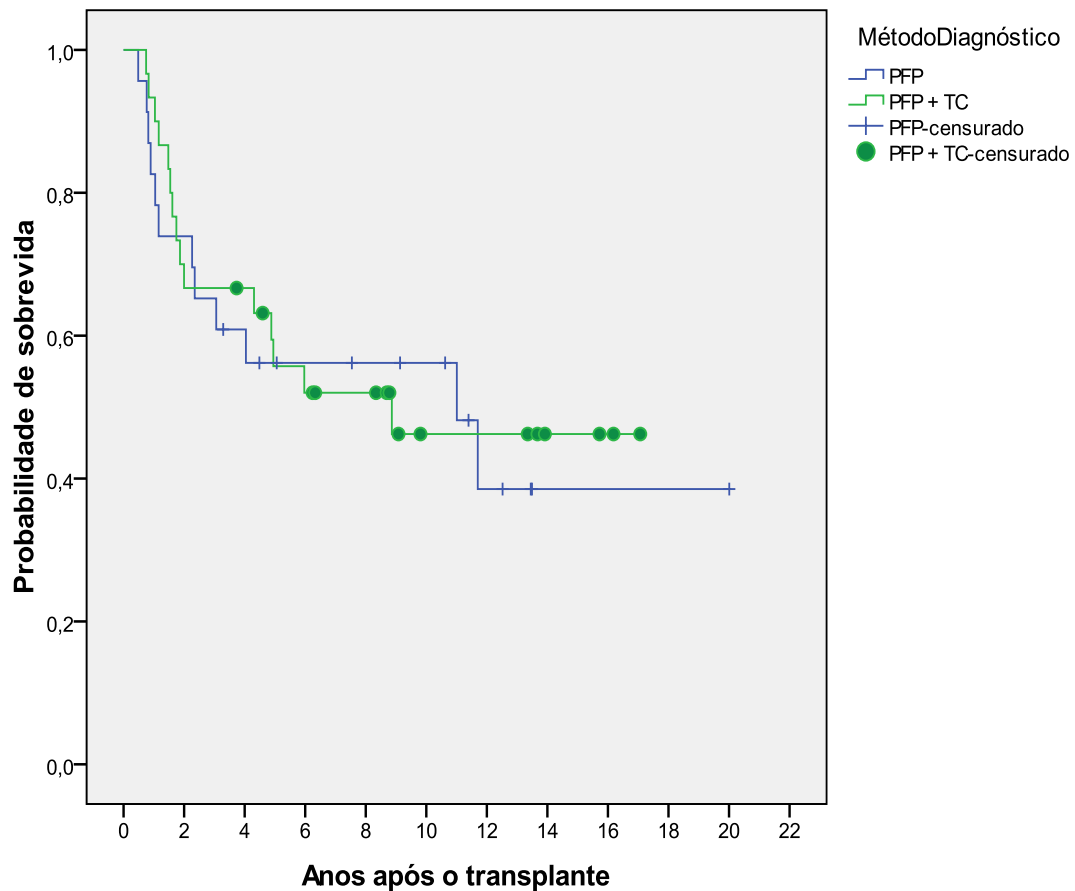


Figura 7. Probabilidade de sobrevivência de acordo com o método diagnóstico

\* PFP, prova de função pulmonar; TC, tomografia computadorizada

Não foram significativos para a sobrevivência: sexo (doador e receptor), idade (doador e receptor), status do CMV, diagnóstico, compatibilidade, fonte de células, condicionamento, imunoprofilaxia, presença de DECH-A, plaquetopenia (<100.000), linfopenia (<1.500), DECH-C de instalação progressiva, nem envolvimento de três ou mais órgãos.

#### 4.5 TRATAMENTO DA BO

As medicações imunossupressoras utilizadas no tratamento dos pacientes com BO foram: corticosteróides (n = 52), ciclosporina (n = 39), azatioprina (n = 21), talidomida (n = 13) micofenolato mofetil (n = 9) e tacrolimus (n = 8).

No decorrer do tratamento, cinco pacientes receberam tratamento com apenas um imunossupressor, 19 com duas drogas, 18 com três drogas e 11 receberam quatro ou mais imunossupressores.

#### 4.6 CAUSAS DE MORTE EM PACIENTES COM BO

Dos 27 óbitos observados durante o seguimento dos pacientes com BO, 22 estiveram diretamente relacionados à progressão da doença do enxerto contra hospedeiro, tendo como evento final na maioria dos casos uma infecção pulmonar, fúngica ou bacteriana.

A imunossupressão pode ter contribuído para três óbitos que não apresentaram relação direta com a BO; um caso de meningite bacteriana, um caso de meningococemia e um episódio de pneumonia em um paciente com BO controlada.

Um paciente suicidou-se 12 anos após o TCTH e uma paciente faleceu após recidiva de LLA.



## 5 DISCUSSÃO

O Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC-UFPR realizou, em 1979, o primeiro TCTH alogênico na América Latina. Mais de 2000 procedimentos foram realizados desde então, e o número de pacientes que alcançaram uma sobrevida longa após o procedimento aumentou progressivamente em decorrência de uma melhor seleção dos doadores e de um enorme progresso das medidas de suporte.

O tratamento das complicações tardias adquiriu grande relevância neste cenário, pois, além da cura, a busca de uma melhor qualidade de vida para os pacientes transplantados se tornou essencial. A DECH-C é uma das principais complicações do TCTH e pode levar o pacientes ao óbito ou ocasionar níveis variáveis de comprometimento da qualidade de vida, tanto pelo comprometimento direto dos diversos órgãos, quanto pelas complicações decorrentes da imunossupressão. A BO, apesar de ser a principal manifestação pulmonar da DECH-C, pode ser considerada uma doença rara e, por isso, o acúmulo de dados necessários para um conhecimento abrangente desta entidade necessita do esforço de diversos centros. Até 2009, ano no qual nosso estudo foi iniciado, os dois trabalhos mais relevantes publicados eram um trabalho multicêntrico conduzido pelo IBMTR<sup>(16)</sup> e outro realizado por Dudek et al. na Universidade de Minnessota<sup>(15)</sup>. O estudo do IBMTR, baseado em dados de registro, carecia de uma definição clara de BO e provavelmente apresentou subdiagnóstico, tese reforçada pelo fato de a incidência relatada ter sido a menor dentre os estudos publicados na última década. Já o trabalho de Dudek et al., que serviu de modelo para o presente estudo, utilizou uma definição de BO semelhante à sugerida posteriormente pelo NIH<sup>(23)</sup>, descreveu 47 casos de BO, e teve a particularidade de ter o diagnóstico confirmado através da histopatologia em mais de 80% dos casos, fato único na literatura. A partir de 2010, diversos outros estudos foram publicados, agora já utilizando os critérios diagnósticos sugeridos pelo NIH.

O presente trabalho é o primeiro grande estudo realizado no Brasil sobre o tema e, portanto, permitirá comparar nossa realidade com a de outros grandes centros. O caráter retrospectivo do estudo e o fato do mesmo abranger

um período de 30 anos acarretam certamente algumas limitações, dentre as quais podemos citar: variação na disponibilidade dos métodos diagnósticos ao longo do tempo; dependência do banco de dados, o qual por vezes não possui informações que seriam importantes especificamente para o estudo em questão; a ausência de uma definição uniforme de BO, a qual pode levar ao subdiagnóstico, principalmente dos casos leves e a ausência de um protocolo de tratamento estabelecido.

Relatamos, neste estudo, 53 casos de BO. Sete destes casos já foram relatados por Silva em 1996<sup>(36)</sup>. Alguns casos de menor gravidade, sem sintomatologia importante e caracterizados apenas por um distúrbio obstrutivo leve, podem não ter sido relatados por não terem sido reconhecidos pelos médicos assistentes. Esta hipótese é reforçada pelo trabalho de Au et al.<sup>(26)</sup> que, em um estudo com desenho semelhante ao nosso, mostrou que, entre 63 pacientes que preenchiam critérios para BO, 11 não haviam sido reconhecidos como tal pela equipe que os acompanhavam<sup>(26)</sup>. Para corrigir esta possível distorção, seria imprescindível proceder à revisão de todas as PFPs realizadas após os transplantes, o que não pudemos fazer por dificuldades logísticas. Mas, apesar das limitações, acreditamos que a grande maioria dos casos foi identificada, e a incidência que encontramos foi semelhante àquelas relatadas nos principais estudos (Tabela 7), principalmente nos que utilizaram os critérios diagnósticos sugeridos pelo NIH.

Tabela 7. Incidência de BO nos principais estudos

Autor/ano	Pacientes (n)	Incidência Global	Incidência em Pacientes com DECH-C
Presente Estudo	1286	2,9% (1ano) / 3,7% (3 anos) 3,9% (1 ano) / 5,1% (3 anos)	8,4% (1 ano) / 9,9% (3 anos) 9,6% (1 ano) / 12,6% (3 anos)*
Nakaesko et al., 2010 <sup>(25)</sup>	2087	2,8%	-
Au et al, 2010 <sup>(26)</sup>	1145	5,5%	14%
Forslów et al., 2010 <sup>(37)</sup>	527	4,8%	-
Santo Tomas et al.,2005 <sup>(16)</sup>	6275	1,7% (2 anos)	-
Yoshihara et al.,2005 <sup>(24)</sup>	144	9,7%	-
Dudek et al., 2003 <sup>(15)</sup>	1789	2% (1 ano) / 3% (3 anos)	6% (1 ano) / 7% (3 anos)

\* Excluídos os pacientes com AAS.

Os fatores de risco para BO relatados na literatura são os mesmos reconhecidos como fatores de risco para DECH-C como um todo, mas esses não são uniformes nos diferentes estudos (Tabela 8). Em nosso estudo, os fatores de risco identificados na análise multivariada foram: doador do sexo feminino, idade  $\geq 20$  anos e DECH-A, todos já relatados na literatura como fatores de risco para DECH-C e para BO. Cabe destacar que não incluímos a presença de DECH-C na análise dos possíveis fatores de risco para BO, pois consideramos a própria presença desta entidade suficiente para estabelecer o diagnóstico de DECH-C.

Tabela.8 Fatores de risco de BO nos principais estudos

Fonte	Pacientes	Análise univariada	Análise multivariada
<b>Presente estudo</b>	1286	doador feminina/sangue periférico/ receptor $\geq 20$ anos/transplante com incompatibilidade/condicionamento BU ou ICT/diagnóstico diferente de AAS/DECH-A	doador feminina/receptor $\geq 20$ anos/ DECH-A
<b>Nakaesko et al, 2010<sup>(25)</sup></b>	2087	Sangue periférico/DECH-C	Sangue periférico/DECH-C
<b>Santo Tomas et. al., 2005<sup>(16)</sup></b>	6275		Sangue periférico/Condicionamento baseado em BU/Intervalo entre diagnóstico e TCTH $\geq 14$ meses/ doador feminina para receptor masculino/pneumonia intersticial/DECH-A moderada a severa
<b>Dudek et al., 2003<sup>(15)</sup></b>	2859	Pacientes e receptores mais velhos/DECH-A	Pacientes e receptores mais velhos/DECH-A
<b>Au et al., 2010<sup>(26)</sup></b>	1145	FEV1/FVC basal reduzido/Raça não caucasiana/hipogamaglobulinemia/DECH-C	DECH-C/hipogamaglobulinemia
<b>Forslów et al., 2010<sup>(37)</sup></b>	527	Malignidade hematológica/Condicionamento mieloablativo/DECH-C/uso de G-CSF/não utilização de ILD	DECH-C
<b>Yoshihara et al.,2005<sup>(24)</sup></b>	144	Receptor feminina/DECH-C/Metotrexate/Condicionamento mieloablativo	Condicionamento mieloablativo

\* BU, bussulfano; ICT, irradiação corporal total; AAS, anemia aplásica severa; DECH-C, doença do enxerto contra hospedeiro crônica; DECH-A, doença do enxerto contra hospedeiro aguda; TCTH, transplante de células tronco hematopoiéticas; G-CSF, fator estimulador de colônia de granulócitos; ILD, infusão de linfócitos do doador.

Doador do sexo feminino é um fator de risco bastante conhecido para DECH-C, porém sua associação com BO só havia sido descrita por um pesquisador<sup>(16)</sup>.

Pacientes com idade  $\geq 20$  anos apresentaram maior incidência de BO. Dudek et al.<sup>(15)</sup> já haviam relatado maior incidência de BO em pacientes mais velhos e encontraram apenas um caso de BO entre 269 pacientes transplantados com idade entre zero e nove anos. Os autores daquele estudo não sugeriram nenhuma explicação para esse achado. É possível que o subdiagnóstico seja responsável, pelo menos em parte, por esta diferença. A PFP só é confiável a partir dos cinco anos<sup>(38)</sup>, e a realização de tomografias de tórax nesta faixa etária também comporta uma série de dificuldades técnicas. Entretanto, uma explicação fisiopatológica não deve ser descartada, pois nossos dados mostraram que a idade  $\geq 20$  anos também foi um importante fator de risco para DECH-C como um todo (ver apêndice). O único estudo que abordou especificamente a população pediátrica, sem precisar a idade limite de inclusão, mostrou uma incidência de 8,3% em 216 pacientes estudados com idade mediana de dez anos.

O DECH-A é outro fator de risco para DECH-C bastante conhecido e também já foi descrito como fator de risco para BO<sup>(15-16)</sup>. Esta associação confere mais força à hipótese de que o componente aloimune é extremamente importante na fisiopatologia da BO.

O sangue periférico como fonte de células é um fator de risco conhecido para DECH-C, e já foi descrito com um importante fator de risco para BO<sup>(16)</sup>. Na nossa amostra, o sangue periférico foi um importante fator de risco para DECH-C, mas não alcançou significância estatística na análise multivariada como fator de risco para BO, provavelmente em decorrência do pequeno número de pacientes que utilizaram esta fonte de células.

Na análise univariada, realizada após a exclusão dos pacientes com AAS, a idade do doador  $\geq 20$  anos, já relatada como fator de risco para BO, alcançou um nível limítrofe de significância estatística ( $P = 0,063$ ). Dudek et al. sugeriram que o sistema imune dos doadores mais jovens, por ser dotado de uma maior plasticidade imunológica, poderia resultar em menor incidência de BO e DECH-C<sup>(15)</sup>. Nossos dados reforçam esta hipótese, uma vez que quando analisando os fatores de risco para DECH-C, a idade do doador sobressai-se como um fator de risco importante (APÊNDICE).

O condicionamento com BU associado a CY resultou em uma maior incidência de BO em comparação ao uso de CY isolada. Os pacientes com

Anemia de Fanconi foram os únicos que desenvolveram BO após serem condicionados com CY isolada. A falha nos mecanismos de reparo do DNA apresentado por estes pacientes e o consequente maior dano tecidual apresentado é a explicação mais provável para o fato. Estes dados reforçam o achado de Yoshihara et al. que encontraram menor incidência de BO entre pacientes que receberam condicionamento de intensidade reduzida em comparação àqueles submetidos a um condicionamento mieloablativo<sup>(24)</sup>.

É oportuno destacar que a grande maioria dos pacientes foi submetida a transplantes aparentados compatíveis e teve medula óssea como fonte de células. Nos últimos anos, temos observado um grande crescimento no número de transplantes nos quais a fonte de células é o sangue de cordão umbilical (incluindo duplo cordão) ou o sangue periférico; um maior percentual de doadores não aparentados; e mais recentemente, a consolidação do transplante haploidêmico como alternativa viável para um número progressivamente maior de pacientes. Novos estudos serão necessários para definir os fatores de risco para BO neste cenário.

O presente estudo confirmou que os pacientes que desenvolvem BO precocemente apresentaram uma menor probabilidade de sobrevida, o que já havia sido demonstrado por outros pesquisadores<sup>(15, 24, 37)</sup>. Estes pacientes, no nosso entender, devem ser o foco prioritário dos estudos que envolvam novas abordagens de tratamento, principalmente as mais agressivas, pois neste caso os riscos das intervenções mais facilmente superariam os riscos das mesmas.

A resposta aos tratamentos não foi realizada devido à grande heterogeneidade das terapias empregadas que impediu qualquer tentativa de tratamento estatístico. Mas, uma análise individualizada dos pacientes (não apresentada) permitiu-nos perceber que, uma vez instalado um distúrbio obstrutivo moderado ou grave, a chance de melhora significativa do paciente com o arsenal terapêutico disponível é remota e neste grupo a mortalidade alcançou 70%, tendo o óbito decorrido de complicações diretamente relacionadas à BO na quase totalidade dos casos.

A mediana de tempo entre o TCTH e o diagnóstico da BO que encontramos foi menor do que a relatada nos principais estudos (Tabela 9) e observamos que treze pacientes foram diagnosticados nos 150 primeiros dias após o transplante e dois antes mesmo dos 100 dias, data na qual todos os

pacientes realizam PFP em nosso serviço. É possível que o diagnóstico mais precoce resulte do fato de preconizarmos a realização de PFPs 100 dias, seis meses e um ano após o transplante em todos os pacientes, independentemente da sintomatologia, conduta que não é seguida por todos os serviços. Entretanto, a comparação é difícil, pois na maioria dos estudos não pudemos discernir a data considerada como início da BO, sendo que em nosso estudo, consideramos a data da primeira TC ou PFP com alterações sugestivas de BO. Independentemente da causa, a existência de casos diagnosticados antes ou pouco após o centésimo dia pós transplante, além de casos de BO diagnosticado concomitantemente às primeiras manifestações de DECH-C em outros órgãos, ou até mesmo na ausência das mesmas, alerta para a necessidade de observação estrita dos sintomas pulmonares e levanta a questão a respeito da conveniência de realizar um rastreamento mais precoce com PFP, mesmo em pacientes assintomáticos. Neste caso, além dos valores absolutos dos parâmetros espirométrico, especial atenção deve ser reservada para a variação progressiva dos valores de cada paciente em particular, inclusive do FEF 25 – 75%, o qual, apesar de pouco específico, pode ser um indicio precoce a instalação da BO(24).

Tabela 9. Tempo entre o transplante e o diagnóstico de BO nos principais estudos

<b>Autor/ano</b>	<b>Tempo TCTH – BO (mediana e variação em dias)</b>
Presente Estudo	260 (49 – 3877)
Nakaesko et al., 2010(25)	335 (83 – 907)
Au et al, 2010 *(26)	439 (274 – 1690)
Forslów et al., 2010(37)	356 (84 – 1823)
Santo Tomas et al.,2005(16)	431 (65 – 2444)
Dudek et al., 2003(15)	465 (77 – 3212)

\* Só foram consideradas PFPs realizadas um ano após o transplante (360 +/- 100 dias).

Em resumo, os dados do presente estudo em associação com os previamente publicados, permitem concluir de forma segura, que a BO é uma complicação importante e grave do TCTH alogênico, cujo tratamento é insatisfatório e que possui impacto negativo na qualidade de vida, principalmente nas suas formas moderadas ou graves, nas quais os pacientes com muita frequência evoluem a óbito em decorrências de complicações

diretamente relacionadas a BO e à terapia imunossupressora. As tentativas de identificar os fatores de risco para BO chegaram, em sua quase totalidade, aos mesmos fatores de risco para DECH-C.

Acreditamos que somente estudos prospectivos, com realização de PFPs precoces e seriadas no pós transplante, e com coleta detalhada de dados sobre possíveis fatores de risco específicos para BO, poderão determinar epidemiologia exata desta entidade e embasar protocolos de rastreamento mais eficazes.

O advento de um tratamento mais eficaz para a BO provavelmente decorrerá de um melhor entendimento da complexa fisiopatologia da DECH-C. Por ora, uma perspectiva que deve ser mais explorada sem demora é a da profilaxia e, nesse contexto, a azitromicina<sup>(35, 39)</sup> e os corticoesteróides<sup>(33-34)</sup> inalados aparecem como candidatos a serem explorados em estudos prospectivos controlados.

Analisando todo o exposto, concluímos que muito ainda existe por ser feito no que diz respeito ao manejo da BO, o que de nenhuma forma deve levar-nos ao desânimo, pois a história do TCTH é a história da superação de desafios como esse. A cooperação dos diversos centros mundo afora é primordial e o Grupo de Estudos de DECH Brasil-Seattle, fundado em 2009, possui certamente condições de contribuir nesta empreitada.

## 6 CONCLUSÕES

A incidência de BO foi de 2,9% em um ano e 3,7% em três anos. Com a exclusão dos pacientes com AAS, estes valores foram respectivamente de 3,9% e 5,1%.

A mediana entre o transplante e o diagnóstico da BO foi de 260 dias (49 – 3877 dias).

A mediana de tempo entre os diagnósticos de DECH-C e BO foi de 58 dias (0 – 2737 dias).

Os fatores de risco para o desenvolvimento da BO na análise univariada foram doador do sexo feminino, receptor com idade  $\geq 20$  anos, incompatibilidade entre o doador e o receptor, sangue periférico como fonte de células, condicionamento incluindo bussulfano ou irradiação corporal total e episódio de DECH-A.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da BO na análise multivariada, realizada após a exclusão dos pacientes com AAS foram: doador do sexo feminino, receptor com idade  $\geq 20$  anos e episódio de DECH-A.

Houve forte correlação inversa entre a gravidade da BO e a sobrevida.

Os pacientes que apresentaram BO antes de 260 dias apresentaram menor probabilidade de sobrevida em relação àqueles que o fizeram após este período.

Cerca de 80% dos óbitos apresentaram relação direta com a BO.



## REFERÊNCIAS

1. Afessa B, Peters SG. Chronic lung disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med*. 2005 Dec;26(4):571-86, vi.
2. Sirithanakul K, Salloum A, Klein JL, Soubani AO. Pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation: diagnostic approaches. *Am J Hematol*. 2005 Oct;80(2):137-46.
3. Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J*. 2007 May;29(5):1007-19.
4. Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y, Vernant JP. Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation. A study of 130 consecutive transplanted patients. *Cancer*. 1986 Sep 1;58(5):1047-54.
5. Breuer R, Lossos IS, Berkman N, Or R. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Respir Med*. 1993 Nov;87(8):571-9.
6. Chan CK, Hyland RH, Hutcheon MA. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Clin Chest Med*. 1990 Jun;11(2):323-32.
7. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Sep;28(5):425-34.
8. Khurshid I, Anderson LC. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J*. 2002 May;78(919):257-62.
9. Holland HK, Wingard JR, Beschoner WE, Saral R, Santos GW. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG. *Blood*. 1988 Aug;72(2):621-7.
10. Roca J, Granena A, Rodriguez-Roisin R, Alvarez P, Agusti-Vidal A, Rozman C. Fatal airway disease in an adult with chronic graft-versus-host disease. *Thorax*. 1982 Jan;37(1):77-8.
11. Chan CK, Hyland RH, Hutcheon MA, Minden MD, Alexander MA, Kossakowska AE, et al. Small-airways disease in recipients of allogeneic bone marrow transplants. An analysis of 11 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1987 Sep;66(5):327-40.
12. Clark JG, Schwartz DA, Flournoy N, Sullivan KM, Crawford SW, Thomas ED. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann Intern Med*. 1987 Nov;107(5):648-56.
13. Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. Clinical presentation and course. *Ann Intern Med*. 1989 Sep 1;111(5):368-76.
14. Schwarzer AP, Hughes JM, Trotman-Dickenson B, Krausz T, Goldman JM. A chronic pulmonary syndrome associated with graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Transplantation*. 1992 Dec;54(6):1002-8.
15. Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003 Oct;9(10):657-66.
16. Santo Tomas LH, Loberiza FR, Jr., Klein JP, Layde PM, Lipchik RJ, Rizzo JD, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest*. 2005 Jul;128(1):153-61.

17. Epler GR, Colby TV. The spectrum of bronchiolitis obliterans. *Chest*. 1983 Feb;83(2):161-2.
18. Stein-Streilein J, Lipscomb MF, Hart DA, Darden A. Graft-versus-host reaction in the lung. *Transplantation*. 1981 Jul;32(1):38-44.
19. Chien JW. Preventing and managing bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Expert Rev Respir Med*. 2011 Feb;5(1):127-35.
20. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA*. 2009 Jul 15;302(3):306-14.
21. Paz HL, Crilley P, Topolsky DL, Coll WX, Patchefsky A, Brodsky I. Bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation: the effect of preconditioning. *Respiration*. 1993;60(2):109-14.
22. Crawford SW, Clark JG. Bronchiolitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Chest Med*. 1993 Dec;14(4):741-9.
23. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):945-56.
24. Yoshihara S, Tateishi U, Ando T, Kunitoh H, Suyama H, Onishi Y, et al. Lower incidence of Bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jun;35(12):1195-200.
25. Nakaseko C, Ozawa S, Sakaida E, Sakai M, Kanda Y, Oshima K, et al. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2011 Mar;93(3):375-82.
26. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Jul;17(7):1072-8.
27. Chamberlain D, Maurer J, Chaparro C, Idolor L. Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1994 Nov-Dec;13(6):963-71.
28. Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, Flowers ME, Heckbert SR, Nichols WG, et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 15;168(2):208-14.
29. White DA, Wong PW, Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar;161(3 Pt 1):723-9.
30. Suzuki T, Saijo Y, Ebina M, Yaekashiwa M, Minegishi M, Tsuchiya S, et al. Bilateral pneumothoraces with multiple bullae in a patient with asymptomatic bronchiolitis obliterans 10 years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Apr;23(8):829-31.
31. Jung JI, Jung WS, Hahn ST, Min CK, Kim CC, Park SH. Bronchiolitis obliterans after allogeneic bone marrow transplantation: HRCT findings. *Korean J Radiol*. 2004 Apr-Jun;5(2):107-13.
32. Bryant DH. Obliterative bronchiolitis in haematopoietic stem cell transplantation: can it be treated? *Eur Respir J*. [Editorial]. 2005;25:3.
33. Bergeron A, Belle A, Chevret S, Ribaud P, Devergie A, Esperou H, et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease

- after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007 May;39(9):547-53.
34. Bashoura L, Gupta S, Jain A, Couriel DR, Komanduri KV, Eapen GA, et al. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jan;41(1):63-7.
35. Lam DC, Lam B, Wong MK, Lu C, Au WY, Tse EW, et al. Effects of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic SCT--a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Dec;46(12):1551-6.
36. Silva RLF. Doença de Pequenas Vias Aéreas em Pacientes Submetidos a Transplante de Medula Óssea: Experiência de 7 casos e revisão da literatura. Curitiba: HC-UFPR; 1996.
37. Forslow U, Mattsson J, Gustafsson T, Remberger M. Donor lymphocyte infusion may reduce the incidence of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Aug;17(8):1214-21.
38. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H, Halter J, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Oct;46(10):1283-95.
39. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, Al Dammas S, Zeitouni M, Al Mobeireek A, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J.* 2005 Mar;25(3):490-3.

## APÊNDICE

### Fatores de risco para DECH-C em pacientes submetidos a TCTH com sobrevida $\geq 100$ dias, excluídos os pacientes com BO – análise univariada

Variável	Número de Casos		Incidência	P	RR (IC 95%)
	Total	-Com DECH-C			
Todos os pacientes	1233	396	32,1%		
<b>Sexo (receptor)</b>					
Masculino	770	245	31,8%	-	1
Feminino	463	151	32,6%	0,772	1,03 (0,80 – 1,33)
<b>Sexo (doador)</b>					
Masculino	710	211	29,7%	-	1
Feminino	521	185	35,5%	0,037	1,30 (1,01 – 1,66)
<b>Idade (receptor) – anos</b>					
0 – 9	340	63	18,5%	-	1
10-19	341	89	26,1%	0,022	1,55 (1,06 – 2,27)
$\geq 20$	552	244	44,2%	< 0,001	3,47 (2,50 – 4,80)
<b>Idade (doador) – anos</b>					
0 – 9	260	47	18,1%	-	1
10-19	271	62	22,9%	0,206	1,34 (0,87 – 2,10)
$\geq 20$	692	284	41,0%	< 0,001	3,15 (2,20 – 4,57)
<b>CMV</b>					
Receptor e doador negativos	55	14	25,5%	-	1
Receptor negativo, doador positivo	57	23	40,4%	0,139	1,96 (0,82 – 4,83)
Receptor positivo	759	233	30,7%	0,512	1,29 (0,67 – 2,62)
<b>Diagnóstico</b>					
AAS	387	83	21,4%	-	1
Anemia de Fanconi	145	49	33,8%	0,005	1,86 (1,19 – 2,90)
LMC	249	133	53,4%	< 0,001	4,18 (2,92 – 6,03)
LMA	151	52	34,4%	0,003	1,92 (1,24 – 2,96)
LLA	103	29	28,2%	0,193	1,43 (0,84 – 2,40)
SMD	60	23	38,3%	0,009	2,27 (1,21 – 4,03)
Outros	138	27	19,6%	0,738	0,89 (0,52 – 1,47)
<b>Tipo de Doador</b>					
Não Aparentado	220	66	30,0%	-	1
Aparentado	1013	330	32,6%	0,510	1,12 (0,81 – 1,57)
<b>Compatibilidade</b>					
Compatível	1091	358	32,8%	0,171	1,33 (0,89 – 2,03)
Com incompatibilidade	142	38	26,8%	-	1

Fonte de Células					
Medula Óssea	1086	360	33,1%	< 0,001	2,34 (1,39 – 4,14)
Sangue Periférico	38	17	44,7%	0,002	3,79 (1,57 – 9,26)
Cordão Umbilical	109	19	17,4%	-	1
Ano do TCTH					
79 – 89	113	57	50,4%	< 0,001	2,80 (1,81 – 4,34)
90 – 99	586	197	33,6%	0,012	1,39 (1,07 – 1,82)
00 – 09	534	142	26,6%	-	1
Condicionamento					
ICT	203	80	39,4%	0,001	1,89 (1,27 – 2,83)
BU/CY	629	214	34,0%	0,010	1,50 (1,09 – 2,08)
CY	298	76	25,5%	-	1
Outros	103	26	25,2%	>0,999	0,98 (0,56 – 1,69)
Imunoprofilaxia					
CSA + MTX ± outro	1036	336	32,4%	0,279	1,27 (0,84 – 1,95)
CSA ± outro (sem MTX)	135	37	27,4%	-	1
MTX ± outro (sem CSA)	44	20	45,5%	0,043	2,19 (1,02 – 4,71)
Outro	18	3	16,7%	0,504	0,53 (0,09 – 2,03)
DECH-A					
Sim	359	205	57,1%	< 0,001	4,73 (3,60 – 6,22)
Não	871	191	21,9%	-	1

Fatores de risco para DECH-C em pacientes submetidos a TCTH com sobrevida  $\geq 100$  dias ,  
excluídos os pacientes com BO ou com AAS – análise univariada.

Variável	Número de Casos		Incidência	P	RR (IC 95%)
	Total	Com DECH-C			
Todos os pacientes	846	313	37,0%		
<b>Sexo (receptor)</b>					
Masculino	519	195	37,6%	0,717	1,06 (0,79 – 1,43)
Feminino	327	118	36,1%	-	1
<b>Sexo (doador)</b>					
Masculino	470	162	34,5%	-	1
Feminino	374	151	40,4%	0,090	1,28 (0,96 – 1,72)
<b>Idade (receptor) – anos</b>					
0 – 9	284	57	20,1%	-	1
10-19	195	65	33,3%	0,001	1,98 (1,28 – 3,08)
$\geq 20$	367	191	52,0%	$< 0,001$	4,31 (2,98 – 6,28)
<b>Idade (doador) – anos</b>					
0 – 9	212	40	18,9%	-	1
10-19	136	42	30,9%	0,007	2,02 (1,19 – 3,45)
$\geq 20$	490	228	46,5%	$< 0,001$	3,95 (2,66 – 5,97)
<b>CMV</b>					
Receptor e doador negativos	43	11	25,6%	-	1
Receptor negativo, doador positivo	51	23	45,1%	0,079	2,36 (0,91 – 6,40)
Receptor positivo	515	194	37,7%	0,152	1,75 (0,83 – 3,95)
<b>Diagnóstico</b>					
Anemia de Fanconi	145	49	33,8%	0,422	1,30 (0,72 – 2,35)
LMC	249	133	53,4%	$< 0,001$	2,91 (1,73 – 4,99)
LMA	151	52	34,4%	0,359	1,33 (0,75 – 2,41)
LLA	103	29	28,2%	-	1
SMD	60	23	38,3%	0,242	1,58 (0,76 – 3,28)
Outros	138	27	19,6%	0,160	0,62 (0,32 – 1,18)
<b>Tipo de Doador</b>					
Não Aparentado	207	62	30,0%	-	1
Aparentado	639	251	39,3%	0,018	1,51 (1,06 – 2,15)
<b>Compatibilidade</b>					
Compatível	710	276	38,9%	0,011	1,70 (1,11 – 2,63)
Com incompatibilidade	136	37	27,2%	-	1
<b>Fonte de Células</b>					
Medula Óssea	702	278	39,6%	$< 0,001$	3,23 (1,93 – 5,63)
Sangue Periférico	37	17	45,9%	0,001	4,15 (1,69 – 10,31)
Cordão Umbilical	107	18	16,8%	-	1
<b>Ano do TCTH</b>					

79 – 89	47	29	61,7%	< 0,001	3,76 (1,93 – 7,48)
90 – 99	388	161	41,5%	< 0,001	1,66 (1,22 – 2,24)
00 – 09	411	123	29,9%	-	1
<b>Condicionamento</b>					
ICT	189	76	40,2%	0,349	1,30 (0,77 – 2,22)
BU/CY	472	179	37,9%	0,517	1,18 (0,74 – 1,90)
CY	106	36	34,0%	-	1
Outros	79	22	27,8%	0,468	0,75 (0,37 – 1,48)
<b>Imunoprofilaxia</b>					
CSA + MTX ± outro	688	270	39,2%	0,012	1,71 (1,13 – 2,63)
CSA ± outro (sem MTX)	128	35	27,3%	-	1
MTX ± outro (sem CSA)	15	5	33,3%	0,826	1,32 (0,33 – 4,63)
Outro	15	3	20,0%	0,793	0,66 (0,11 – 2,67)
<b>DECH-A</b>					
Sim	285	161	56,5%	< 0,001	3,46 (2,54 – 4,73)
Não	558	152	27,2%	-	1

## Fatores de risco para BO em pacientes com DECH-C – análise univariada

Variável	Número de Casos		Incidência	P	RR (IC 95%)
	Total	- Com BO			
Todos os pacientes	449	53			
<b>Sexo (receptor)</b>					
Masculino	280	35	12,5%	0,667	1,19 (0,63 – 2,33)
Feminino	169	18	10,7%	-	1
<b>Sexo (doador)</b>					
Masculino	230	19	8,3%	-	1
Feminino	219	34	15,5%	0,024	2,03 (1,08 – 3,92)
<b>Idade (receptor) – anos</b>					
0 – 9	71	8	11,3%	-	1
10-19	102	13	12,7%	0,964	1,14 (0,41 – 3,4)
≥ 20	276	32	11,6%	>0,999	1,03 (0,43 – 2,35)
<b>Idade (doador) – anos</b>					
0 – 9	55	8	14,5%	0,570	1,38 (0,52 – 3,27)
10-19	72	10	13,9%	0,602	0,54 (0,54 – 2,88)
≥ 20	319	35	11,0%	-	1
<b>CMV</b>					
Receptor e doador negativos	17	3	17,6%	0,634	2,41 (0,24 – 32,22)
Receptor negativo, doador positivo	25	2	8,0%	-	1
Receptor positivo	276	43	15,6%	0,487	2,11 (0,49 – 19,2)
<b>Diagnóstico</b>					
AAS	85	2	2,4%	-	1
Anemia de Fanconi	55	6	10,9%	0,081	5,02 (0,85 – 52,77)
LMC	156	23	14,7%	0,002	7,13 (1,69 – 64,03)
LMA	60	8	13,3%	0,025	6,30 (1,19 – 63,22)
LLA	34	5	14,7%	0,039	7,01 (1,07 – 77,46)
SMD	27	4	14,8%	0,058	7,05 (0,94 – 82,56)
Outros	32	5	15,6%	0,032	7,52 (1,15 – 83,28)
<b>Tipo de Doador</b>					
Não Aparentado	75	9	12,0%	>0,999	1,02 (0,41 – 2,25)
Aparentado	374	44	11,8%	-	1
<b>Compatibilidade</b>					
Compatível	399	41	10,3%	-	1
Com incompatibilidade	50	12	24,0%	0,015	2,74 (1,21 – 5,91)
<b>Fonte de Células</b>					
Medula Óssea	405	45	11,1%	-	1
Sangue Periférico	22	5	22,7%	0,201	2,34 (0,64 – 7,05)
Cordão Umbilical	22	3	13,6%	0,918	1,26 (0,23 – 4,54)



<b>Ano do TCTH</b>					
79 – 89	60	3	5,0%	-	1
90 – 99	220	23	10,5%	0,296	2,21 (0,63 – 11,92)
00 – 09	169	27	16,0%	0,040	3,59 (1,04 – 19,25)
<b>Condicionamento</b>					
ICT	90	10	11,1%	0,131	3,14 (0,77 – 18,47)
BU/CY	250	36	14,4%	0,011	4,24 (1,28 – 22,18)
CY	79	3	3,8%	-	1
Outros	30	4	13,3%	0,178	3,83 (0,60 – 27,97)
<b>Imunoprofilaxia</b>					
CSA + MTX ± outro	380	44	11,6%	-	1
CSA ± outro (sem MTX)	45	8	17,8%	0,334	1,64 (0,62 – 3,90)
MTX ± outro (sem CSA)	21	1	4,8%	0,584	0,38 (0,00 – 2,51)
Outro	3	0	0,0%		
<b>DECH-A</b>					
Sim	240	35	14,6%	0,047	1,91 (1,00 – 3,77)
Não	208	17	8,2%	-	1

Fatores de risco para BO em pacientes com DECH-C, excluídos pacientes com AAS – análise univariada

Variável	Número de Casos		Incidência	P	RR (IC 95%)
	Total	- Com BO			
Todos os pacientes	334	51	15,3%		
<b>Sexo (receptor)</b>					
Masculino	229	34	14,8%	0,664	1,21 (0,62 – 2,41)
Feminino	135	17	12,6%	-	1
<b>Sexo (doador)</b>					
Masculino	179	17	9,5%	-	1
Feminino	151	34	18,4%	0,001	2,76 (1,42 – 5,53)
<b>Idade (receptor) – anos</b>					
0 – 9	64	7	10,9%	-	1
10-19	77	12	15,6%	0,581	1,49 (0,50 – 4,81)
≥ 20	223	32	14,3%	0,636	1,36 (0,55 – 3,85)
<b>Idade (doador) – anos</b>					
0 – 9	47	7	14,9%	0,919	1,14 (0,39 – 2,84)
10-19	51	9	17,6%	0,535	1,39 (0,54 – 3,24)
≥ 20	263	35	13,3%	-	1
<b>CMV</b>					
Receptor e doador negativos	14	3	21,4%	0,473	3,03 (0,30 – 41,36)
Receptor negativo, doador positivo	25	2	8,0%	-	1
Receptor positivo	235	41	17,4%	0,358	2,42 (0,56 – 22,03)
<b>Diagnóstico</b>					
Anemia de Fanconi	55	6	10,9%	-	1
LMC	156	23	14,7%	0,645	1,41 (0,51 – 4,49)
LMA	60	8	13,3%	0,914	1,25 (0,35 – 4,72)
LLA	34	5	14,7%	0,829	1,40 (0,30 – 6,07)
SMD	27	4	14,8%	0,857	1,41 (0,26 – 6,65)
Outros	32	5	15,6%	0,747	1,50 (0,33 – 6,55)
<b>Tipo de Doador</b>					
Não Aparentado	71	9	12,7%	-	1
Aparentado	293	42	14,3%	0,866	1,15 (0,51 – 2,83)
<b>Compatibilidade</b>					
Compatível	315	39	12,4%	-	1
Com incompatibilidade	49	12	24,5%	0,050	2,28 (0,99 – 4,96)
<b>Fonte de Células</b>					
Medula Óssea	321	43	13,4%	-	1
Sangue Periférico	22	5	22,7%	0,358	1,89 (0,52 – 5,72)
Cordão Umbilical	21	3	14,3%	>0,999	1,07 (0,19 – 3,92)
<b>Ano do TCTH</b>					

79 – 89	32	3	9,4%	-	1
90 – 99	183	22	12,0%	0,939	1,31 (0,36 – 7,32)
00 – 09	149	26	17,4%	0,393	2,03 (0,56 – 11,22)
<b>Condicionamento</b>					
ICT	86	10	11,6%	0,748	1,57 (0,37 – 9,43)
BU/CY	213	34	16,0%	0,268	2,27 (0,65 – 12,19)
CY	39	3	7,7%	-	1
Outros	26	4	15,4%	0,560	2,15 (0,33 – 16,12)
<b>Imunoprofilaxia</b>					
CSA + MTX ± outro	312	42	13,5%	-	1
CSA ± outro (sem MTX)	43	8	18,6%	0,485	1,46 (0,55 – 3,51)
MTX ± outro (sem CSA)	6	1	16,7%	>0,999	1,28 (0,02 – 11,89)
Outro	3	0	0,0%	-	-
<b>DECH-A</b>					
Sim	195	34	17,4%	-	1
Não	168	16	9,5%	0,040	2,00 (1,02 – 4,05)