

ELIANE VIANA MANCUZO

**TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR
NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Belo Horizonte
2010

ELIANE VIANA MANCUZO

**TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR
NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Tese apresentada ao Programa Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto - Área de Concentração: Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicina.

Orientadores: Prof. Dr. Nilton Alves de Rezende

Belo Horizonte
2010

Mancuzo, Eliane Viana.
M269t Testes de função pulmonar no transplante de células-tronco hematopoiéticas [manuscrito]. / Eliane Viana Mancuzo. - - Belo Horizonte: 2010.
134f.: il.
Orientador: Nilton Alves de Rezende.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Testes de Função Respiratória. 2. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas/efeitos adversos. 3. Pneumopatias/complicações. 4. Pneumopatias/prevenção&controle. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Rezende, Nilton Alves de. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WF 141



REITOR

Professor Clélio Campolina Diniz

VICE-REITORA

Professora Rocksane de Carvalho Norton

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Ricardo Santiago Gomez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Professor Renato de Lima dos Santos

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Professor Francisco José Penna

VICE-DIRETOR

Professor Tarcizo Afonso Nunes

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

SUBCOORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Professora Anelise Impeliziere Nogueira

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS
À SAÚDE DO ADULTO**

Professora Teresa Cristina Abreu Ferrari

**SUBCOORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO

Professor Carlos Faria Santos Amaral
Professora Tereza Cristina Abreu Ferrari
Professor Luiz Gonzaga Vaz Coelho
Professor Nilton Alves Resende
Professora Suely Meireles Rezende
Professora Valéria Maria Azeredo Passos
Elizabete Rosária de Miranda (Disc. Titular)



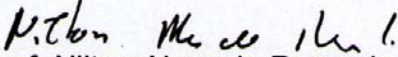
**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

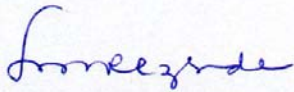
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640

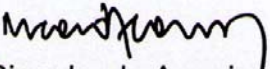


DECLARAÇÃO

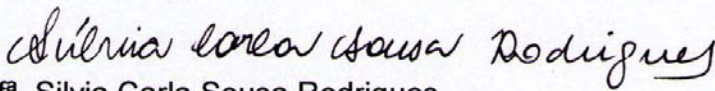
A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Nilton Alves de Rezende, Suely Meireles Rezende, Ricardo de Amorim Corrêa, Ricardo Marques Dias e Silvia Carla Sousa Rodrigues, aprovou a defesa de tese intitulada: **“TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS”** apresentada pela doutoranda **ELIANE VIANA MANCUZO** para obtenção do título de Doutor em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 28 de junho de 2010.


Prof. Nilton Alves de Rezende
Orientador


Profª. Suely Meireles Rezende


Prof. Ricardo de Amorim Corrêa


Prof. Ricardo Marques Dias


Profª. Silvia Carla Sousa Rodrigues

À Tais, o maior presente da minha vida.

Ao Ricardo, pelo amor e companheirismo que me dedica.

*Aos meus pais, irmãos
e D. Zizinha pelo amor incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Nomear pessoas neste momento é muito difícil, mas não posso deixar de mencionar e tornar conhecido de todos a minha gratidão e o reconhecimento àqueles que tornaram este trabalho possível.

Aos pacientes do serviço de transplante de medula, que na intimidade de sua doença, me permitiram realizar os testes de função pulmonar.

Ao professor Nilton Alves Rezende, por ter me aceitado como orientanda e pelo brilhantismo como orientador.

À equipe de transplante de medula óssea, principalmente nas pessoas do professor Henrique Bittencourt por permitir que este estudo fosse realizado no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da UFMG e aos Doutores Fernanda, Simone, Ana Karine e Antônio pelos ensinamentos, e paciência na elucidação das minhas dúvidas.

À FAPEMIG, pela ajuda financeira que me proporcionou durante o estudo.

Aos meus colegas dos Hospitais Semper e Madre Teresa por dividirem comigo as responsabilidades cotidianas, proporcionando-me assim tempo para que pudesse cursar as disciplinas do curso.

Ao Dr. Ricardo de Amorim Corrêa e Dra. Nara Sulmonett, Chefes cuidadosos e amorosos, por me propiciarem condições para a realização deste estudo no Serviço de Pneumologia do HC-UFMG.

Ao Roberto, Mara e Amorim do Laboratório de Função pulmonar do HC-UFMG pelo carinho e atenção.

*“...de todas as ciências que o homem pode e deve saber,
a principal é a ciência de viver fazendo o mínimo possível
de mal e o máximo possível de bem.”*

Tolstoi

RESUMO

Justificativa: os testes de função pulmonar (TFP) são utilizados na avaliação antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e no acompanhamento após o TCTH. Além de identificar complicações pulmonares não infecciosas (CPNI) após TCTH, podem permitir a adoção de medidas preventivas e terapêuticas precoces em pacientes de risco. Embora a realização dos TFP seja uma diretriz internacionalmente adotada na avaliação desses pacientes, o benefício real desses testes não está bem estabelecido. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi analisar, de forma prospectiva, as alterações obtidas nos TFP em pacientes submetidos ao TCTH no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) entre 2007 e 2008. Verificar as possíveis associações entre os resultados desses testes com a mortalidade e a importância deles no diagnóstico de CPNI após o procedimento e ainda ponderar sobre a utilidade dos TFP na avaliação antes do TCTH. **Metodologia:** trata-se de estudo em que foram incluídos pacientes maiores de 15 anos, que se submeteram ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008 no Hospital das Clínicas da UFMG. Esses pacientes foram submetidos à espirometria, medida de volumes pulmonares absolutos e difusão de monóxido de carbono antes do TCTH, 100 dias, seis meses, um ano e dois anos após o TCTH. **Resultados:** inicialmente, 54 pacientes realizaram os TFP antes do TCTH, 34 após 100 dias, 27 após seis meses, 28 após um ano e 21 após dois anos. Os resultados desses testes mostraram que a maioria dos pacientes (74%) apresentou TFP normais antes do TCTH e que mesmo aqueles que apresentaram alterações desses testes não foram impedidos de receberem o transplante. E ainda foi constatado que apenas o tempo, após dois anos quando se analisou a espirometria isoladamente e aos 100 dias e dois anos, na análise de todos os TFP, esteve associado às alterações da função pulmonar. Houve diferença significativa entre os resultados dos TFP quando foram avaliados apenas pela espirometria e pela espirometria associada à medida dos volumes pulmonares e da difusão de monóxido de carbono. A incidência de CPNI neste estudo foi de 15% em dois anos. Os resultados deste estudo mostraram associação significativa entre mortalidade e pacientes com alterações na espirometria antes do TCTH (RR = 3,2, IC 95% = 1,3-7,9, $p < 0,012$), doadores não aparentados (RR = 11,0, IC 95% = 3,2 - 38, $p = 0,001$) e com doença pulmonar pré-existente (RR = 3,0, IC 95% = 1,04 - 8,8, $p = 0,042$) e uma tendência de associação (RR = 2,3, IC 95% = 0,95 - 5,5, $p = 0,058$) quando a análise foi realizada com todos os TFP. **Conclusão:** os TFP devem ser realizados antes do TCTH para se ter um valor de referência para uma comparação com testes após o TCTH mesmo que os resultados dos TFP antes do TCTH não contra-indiquem a realização do transplante.

Palavras-chaves: transplante de células-tronco hematopoiéticas, testes de função pulmonar, complicações pulmonares não infecciosas.

ABSTRACT

Background: The pulmonary function tests (PFT) are used in the assessment before hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) and follow-up after HSCT. In addition to identifying non-infectious pulmonary complications (NIPC) after HSCT, may allow the adoption of preventive measures and early treatment in patients at risk. Although the achievement of the PFT is a guideline adopted internationally in the evaluation of these patients, the real benefit of these tests is not well established.

Objectives: The purpose of this study was to evaluate prospectively the changes obtained in the PFT in HSCT patients at the Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). To check the possible associations between the results of these tests with mortality and their importance in the diagnosis of NIPC after the procedure and still weigh about the usefulness of PFT in the assessment before HSCT.

Methodology: It is a study that included patients older than 15 years, who underwent allogeneic hematopoietic stem cells transplantation from January 2007 to December 2008 at Hospital das Clínicas. These patients were submitted to spirometry, measurement of absolute lung volumes and carbon monoxide diffusion before HSCT, six months, one year and two years after HSCT.

Results: Initially, 54 patients performed the PFT prior to HSCT, 34 after 100 days, 27 after one year and 21 after two years. The results of these tests showed that most patients (74%) had normal PFT before HSCT and even those who had changes of these tests were not prevented from receiving the transplant. And it was found still that only the time after two years when spirometry was analyzed separately and in 100 days and two years, in the analysis of all the PFT, was associated with changes in lung function. There was significant difference between the results of PFT when they were assessed only by spirometry and by spirometry associated with measurement of lung volumes and carbon monoxide diffusion. The incidence of NIPC in this study was 15% in two years. The results of this study showed a significant association between mortality and patients with abnormal spirometry before HSCT (RR = 3.2, 95% CI = 1.3 to 7.9, $p < 0.012$), unrelated donor (RR = 11.0 95% CI = 3.2 to 38, $p = 0.001$) and with pre-existing lung disease (RR = 3.0, 95% CI = 1.04 to 8.8, $p = 0.042$) and a trend of association (RR = 2.3, 95% CI = 0.95 to 5.5, $p = 0.058$) when the analysis was performed with all the PFT.

Conclusion: The PFT should be performed before HSCT to have a benchmark for comparison with tests after HSCT even the results of PFT before HSCT did not indicate against the transplantation procedure.

Keywords: hematopoietic stem cells transplantation, pulmonary function tests, non-infectious pulmonary complications.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1:	Evolução do transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e alguns avanços desta tecnologia no período de 1957-2006.	22
FIGURA 2:	Complicações pulmonares após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	25
FIGURA 3:	Algoritmo para abordagem de complicações não infecciosas no transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).	26
FIGURA 4:	Fluxograma para a inclusão e/ou exclusão de pacientes.....	44
FIGURA 5:	Volumes e capacidades pulmonares.	51
FIGURA 6:	Variáveis avaliadas na evolução para óbito.	54
FIGURA 7:	Variáveis avaliadas em relação às alterações na função pulmonar.	55
FIGURA 8:	Fluxograma para a constituição final da amostra.....	57
FIGURA 9:	<i>Box-plots</i> da idade dos pacientes.	60
FIGURA 10:	<i>Box-plots</i> da duração entre diagnóstico e o transplante	60
FIGURA 11:	Curva de sobrevida dos pacientes em relação ao desfecho óbito.	63

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1:	Principais estudos sobre complicações não infecciosas no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).	27
QUADRO 2:	Complicações pulmonares não infecciosas (CPNI) após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).	28
QUADRO 3:	Estudos de testes de função pulmonar (TFP) no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).	39

LISTA DE TABELAS

TABELA 1:	Descrição das características relacionadas ao paciente e ao transplante.	58
TABELA 2:	Descrição da idade e tempo entre o diagnóstico da doença e o transplante.	59
TABELA 3:	Descrição dos distúrbios ventilatórios e alteração na difusão de monóxido de carbono (DLCO) nos pacientes medidos ao longo do tempo.	61
TABELA 4:	Descrição das alterações da função pulmonar medidas ao longo do tempo.	61
TABELA 5:	Descrição da complicação pulmonar não-infecciosa medido ao longo do tempo.	62
TABELA 6:	Descrição das manifestações clínicas medidas ao longo do tempo.	62
TABELA 7:	Estimativas de Kaplan-Meier.	63
TABELA 8:	Resultados da análise univariada em relação ao evento óbito.	64
TABELA 9:	Resultados do ajuste do modelo com apenas os valores da espirometria.	65
TABELA 10:	Resultados do ajuste do modelo final com todos os testes de função pulmonar (TFP).	66
TABELA 11:	Influência das covariáveis na alteração da espirometria de acordo com o tempo.	67
TABELA 12:	Modelo final para alteração na função pulmonar utilizando apenas a espirometria (*).	68
TABELA 13:	Influência das covariáveis na alteração nos TFP de acordo com o tempo.	69
TABELA 14:	Modelo final para alteração na função pulmonar utilizando todos os testes de função pulmonar (TFP) (*).	70
TABELA 15:	Comparação do resultado da alteração na função pulmonar utilizando todos os testes (Sim <i>versus</i> Não) com o resultado da espirometria antes do transplante.	71
TABELA 16:	Comparação do resultado da alteração na função pulmonar utilizando todos os testes (Sim <i>versus</i> Não) com o resultado da espirometria após 100 dias do transplante.	71

TABELA 17:	Comparação do resultado da alteração na função pulmonar utilizando todos os testes (Sim <i>versus</i> Não) com o resultado da espirometria após seis meses do transplante.....	71
TABELA 18:	Comparação do resultado da alteração na função pulmonar utilizando todos os testes (Sim <i>versus</i> Não) com o resultado da espirometria após um ano de transplante.....	72
TABELA 19:	Comparação do resultado da alteração na função pulmonar utilizando todos os testes (Sim <i>versus</i> Não) com o resultado da espirometria após dois anos de transplante.....	72

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1° Q	primeiro quartil
3° Q	terceiro quartil
AA	anemia aplásica
Alo	alogênico
Ara-C	citossina arabinosídeo
Aut	autólogo
BCNU	Carmustine
BO	bronquiolite obliterante
BOOP	<i>bronchiolitis obliterans organizing pneumonia</i> (bronquiolite obliterante com pneumonia em organização)
CI	capacidade inspiratória
CMV	citomegalovírus
CO	monóxido de carbono
COEP/UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
CPNI	complicação pulmonar não infecciosa
CPT	capacidade pulmonar total
CRF	capacidade residual funcional
CTP	células-tronco periféricas
CV	capacidade vital
CVF	capacidade vital forçada
CVL	capacidade vital lenta
DECH	doença do enxerto contra o hospedeiro
DECHa	doença do enxerto contra o hospedeiro aguda
DECHc	doença do enxerto contra o hospedeiro crônica
DLCO	difusão de monóxido de carbono

DPL	distúrbios pulmonares linfoproliferativos
DVO	distúrbio ventilatório obstrutivo
DVOP	doença veno-oclusiva pulmonar
EP	edema pulmonar
FEF ₂₅₋₇₅	fluxo expiratório forçado médio na faixa intermediária da capacidade vital forçada, entre 25 e 75% da curva de capacidade vital forçada
G.CFS	fator estimulador de colônias
He	hélio
HAD	hemorragia alveolar difusa
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
IC	intervalo de confiança
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
ICT	irradiação corporal total
l	litros
LLA	leucemia linfocítica aguda
LMA	leucemia mielóide aguda
LMC	leucemia mielóide crônica
mín	mínimo
min	minutos
ml	mililitros
mmHg	milímetros de mercúrio
MTX	metotrexato
n	número de observações
OR	<i>Odds Ratio</i> (razão de chances)
OFA	obstrução ao fluxo aéreo
PFE	pico de fluxo expiratório
RR	risco relativo

s	segundos
SCT	superfície corporal total
Sin	singênico
SPE	Síndrome da "pega" do enxerto
SPI	Síndrome da Pneumonia Idiopática
STPD	Síndrome da toxicidade pulmonar por droga
TCP	trombo citolítico pulmonar
TCTH	transplante de células-tronco hematopoiéticas
TFP	testes de função pulmonar
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VAC	volume de ar corrente
VEF ₁	volume expiratório forçado do primeiro segundo
VER	volume expiratório de reserva
VIR	volume inspiratório de reserva
VR	volume residual
VSR	vírus sincicial respiratório

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1	HISTÓRICO	22
2.2	COMPLICAÇÕES GERAIS DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS	23
2.3	COMPLICAÇÕES PULMONARES APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS	24
2.3.1	Complicações pulmonares não infecciosas (CPNI) após transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	25
2.3.1.1	Edema pulmonar (EP).....	26
2.3.1.2	Bronquiolite obliterante (BO).....	29
2.3.1.3	Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP).....	31
2.3.1.4	Obstrução ao fluxo aéreo (OFA).....	32
2.3.1.5	Síndrome da pneumonia idiopática (SPI).....	32
2.3.1.6	Hemorragia alveolar difusa (HAD).....	33
2.3.1.7	Doença veno-oclusiva pulmonar (DVOP).....	34
2.3.1.8	Distúrbios pulmonares linfoproliferativos (DPL).....	35
2.3.1.9	Síndrome da "pega" do enxerto (SPE).....	35
2.3.1.10	Síndrome da toxicidade pulmonar por droga (STPD).....	36
2.3.1.11	Trombo citolítico pulmonar (TCP).....	36
2.4	TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)	37
3	OBJETIVOS	43
4	MÉTODOS	44
4.1	SELEÇÃO DOS PACIENTES	44
4.2	TIPO DE ESTUDO	45
4.3	DADOS CLÍNICOS DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)	45
4.3.1	Doenças onco-hematológicas	45
4.3.2	Quimioterapia antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	45
4.3.3	Fonte de células tronco-hematopoiéticas	46
4.3.4	Classificação do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	46
4.3.5	Regime de condicionamento	46
4.3.6	Profilaxia para doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)	46

4.3.7	Ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)	46
4.3.8	Doença pulmonar prévia ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).....	47
4.3.9	Complicações pulmonares não infecciosas (CPNI) após o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	47
4.3.10	Tabagismo	47
4.3.11	Manifestações clínicas respiratórias.....	47
4.4	TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR (TFP)	48
4.4.1	Espirometria	48
4.4.2	Medida de volumes pulmonares absolutos	49
4.4.3	Difusão de monóxido de carbono (DLCO).....	51
4.5	ÓBITOS	52
4.6	ANÁLISE DOS DADOS	53
4.6.1	Análise preliminar	53
4.6.2	Análise univariada e multivariada para o desfecho óbito	53
4.6.3	Análise univariada e multivariada para alterações na função pulmonar.....	55
4.6.4	Análises complementares	56
4.7	COMITÊS DE ÉTICA	56
5	RESULTADOS	57
5.1	ANÁLISE DESCRITIVA	58
5.2	EVOLUÇÃO PARA ÓBITO	62
5.2.1	Análise univariada	62
5.2.2	Análise multivariada	65
5.3	ALTERAÇÃO NA FUNÇÃO PULMONAR UTILIZANDO OS RESULTADOS DA ESPIROMETRIA	66
5.4	ALTERAÇÃO NA FUNÇÃO PULMONAR UTILIZANDO TODOS OS TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR	68
5.5	ANÁLISES COMPLEMENTARES	70
6	DISCUSSÃO	73
7	CONCLUSÕES	79
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
	APÊNDICE A QUESTIONÁRIO PARA COLETA DOS DADOS	90
	APÊNDICE B PROTOCOLO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO BFM90	93

APENDICE C PROTOCOLO PARA TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO GRUPO BRASILEIRO TRATAMENTO LEUCEMIA INFANTIL-99 (GBTLI- 99).....	94
APÊNDICE D APARELHOS COLLINS RESPIRATORY SYSTEM.....	95
APENDICE E CRITÉRIOS PARA ESPIROMETRIA DE QUALIDADE	96
APÊNDICE F MEDIDA DE VOLUMES PULMONARES ABSOLUTOS	98
APÊNDICE G DIFUSÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO.....	100
<i>CRITÉRIOS PARA ACEITAÇÃO.....</i>	100
APÊNDICE H TABELAS E FIGURAS ILUSTRATIVAS DOS RESULTADOS.....	103
<i>CURVAS DE SOBREVIDA.....</i>	106
ANEXO A CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (COEP/UFMG)	112
ANEXO B TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	113
ANEXO C ARTIGO ENCAMINHADO PARA A REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA.....	114
ANEXO D CARTA DE SUBMISSÃO À REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA.....	134
ANEXO E CARTA DE ACEITE DE PUBLICAÇÃO.....	135

1 INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, autólogo ou singênico é hoje uma opção de tratamento importante para as doenças hematológicas e oncológicas o qual se encontra disponível em mais de 500 centros distribuídos em mais de 50 países (APPELBAUM, 2007).

As complicações pulmonares constituem considerável causa de morbidade e de mortalidade após o TCTH e isso ocorre em cerca de 30 a 60% dos receptores. Com o avanço na profilaxia e tratamento de complicações infecciosas tem aumentado, de forma significativa, a parcela de complicações pulmonares não infecciosas (CPNI) (KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004). O diagnóstico e o tratamento precoces dessas complicações podem mudar o prognóstico dos receptores de TCTH (SOUBANI; UBERTI, 2007; AFESSA; PETERS, 2005; KOTLOFF; SIRITHANAKUL *et al.*, 2005; MARRAS *et al.*, 2004; AHYA; CRAWFORD, 2004; MARRAS *et al.*, 2002).

Os testes de função pulmonar (TFP) utilizados na avaliação e seguimento de pacientes submetidos ao TCTH incluem medidas de volumes pulmonares com espirometria e capacidade de difusão de monóxido do carbono (DLCO) (RIZZO *et al.*, 2006; MANCUSO; REZENDE, 2006; CHIEN; MADTES; CLARK, 2005; MARRAS *et al.*, 2002).

Embora a realização desses TFP seja uma diretriz, internacionalmente adotada na avaliação antes do TCTH e no acompanhamento após o TCTH, existe incerteza se eles são realmente necessários e quando devem ser realizados (MARTIN *et al.*, 2006; MARRAS *et al.*, 2004). A recomendação atual para esses testes é que eles sejam realizados antes e após um ano do TCTH (RIZZO *et al.*, 2006). Alguns especialistas sugerem que os TFP deveriam ser realizados em intervalos menores nos primeiros dois anos, principalmente em pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc) (MARTIN *et al.*, 2006; MANCUSO; REZENDE, 2006; RIZZO *et al.*, 2006; CHIEN; MADTES; CLARK, 2005). Acredita-se que a sua utilização, ou seja, o uso desses TFP na avaliação após o TCTH, realizados mais freqüentemente, além de identificar complicações não infecciosas, podem permitir a adoção de medidas preventivas e terapêuticas precoces em pacientes de risco (RIZZO *et al.*, 2006; MANCUSO; REZENDE, 2006).

O objetivo deste estudo foi analisar, de forma prospectiva, as alterações obtidas em TFP em pacientes submetidos ao TCTH, no Hospital das Clínicas da UFMG antes do TCTH, 100 dias, seis meses, um ano e dois anos após o transplante. Verificar também possíveis associações entre os resultados desses testes com a mortalidade e a importância deles no diagnóstico de CPNI após o procedimento e ainda se as alterações encontradas neles, isto é, nos testes antes do TCTH seria fator para contra indicar ou adiar a realização do transplante.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

Em 12 de setembro de 2007, comemoraram-se 50 anos do relato inicial feito pelo Dr. E. Donnall Thomas de uma nova modalidade de tratamento das doenças neoplásicas ou seja, a utilização de radioterapia e quimioterapia seguidas pela infusão de medula óssea. Em seu artigo, descreveu a primeira experiência com transplante de medula óssea alogênico em seres humanos (THOMAS *et al.*, 1957).

Desde então, o TCTH alogênico, autólogo ou singênico tornou-se uma opção de tratamento para doenças hematológicas e oncológicas. Em 2006, o TCTH foi realizado em aproximadamente 50.000 pacientes em todo o mundo, em mais de 500 centros distribuídos e localizados em mais de 50 países (APPELBAUM, 2007). Esse aumento expressivo do número de transplantes se deveu em parte aos progressos realizados para a obtenção de diferentes fontes de enxerto, especialmente os de células-tronco e da incorporação de novas tecnologias na área da Saúde. Alguns dos marcos da evolução do transplante de medula óssea e o aumento do número de transplantes no tempo são ilustrados na FIGURA 1.

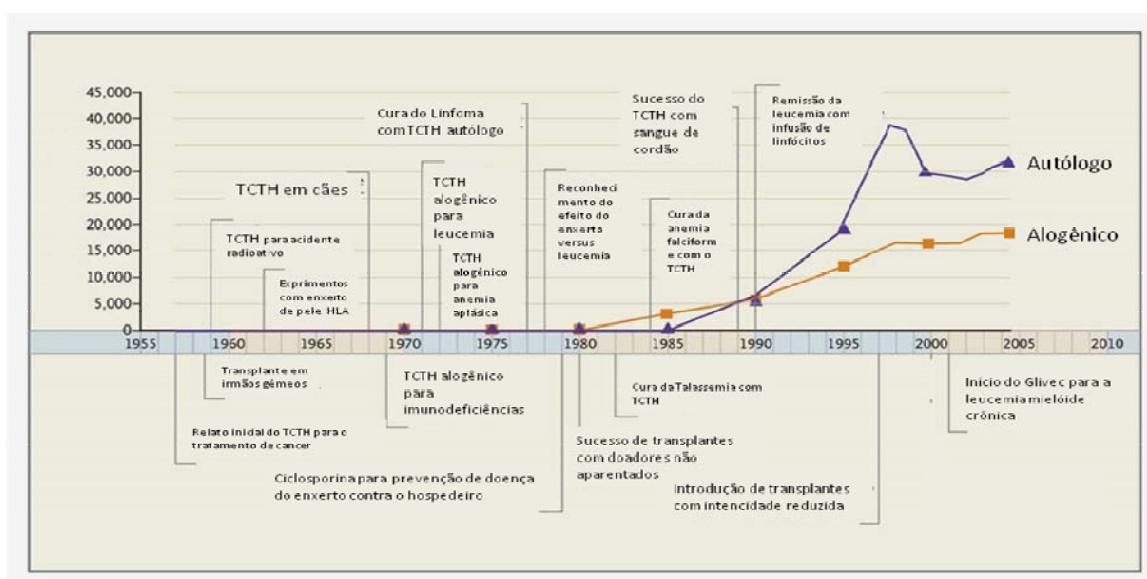


FIGURA 1: Evolução do transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e alguns avanços desta tecnologia no período de 1957-2006.

Fonte: Appelbaum (2007).

As células-tronco hematopoiéticas são células com a capacidade única de produzir progenitores celulares mais diferenciados e podem ser obtidas a partir da própria medula, do sangue periférico ou do cordão umbilical (DEVETTEN; ARMITAGE, 2007; ROCHA *et al.*, 2000; THOMAS *et al.*, 1957).

E esse sangue periférico mobilizado tem substituído a medula óssea como fonte de células-tronco hematopoiéticas em transplante autólogo e sua utilização está também aumentando em TCTH alogênico. O fator estimulador de colônias é usado freqüentemente para aumentar o número de células progenitoras hematopoiéticas circulantes (DEVETTEN; ARMITAGE, 2007; COTTLER-FOX *et al.*, 2003; DUNCOMBE, 1997).

Mais recentemente, o sangue de cordão umbilical surgiu como outra fonte importante de células-tronco hematopoiéticas para a utilização em transplante. Os riscos mínimos para o doador e a rápida disponibilidade do sangue do cordão umbilical são grandes vantagens dessa fonte de células-tronco. Além disso, a incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), tanto aguda como crônica após transplante de sangue de cordão de irmãos doadores idênticos é menor quando comparada com o transplante de medula óssea também utilizando doadores idênticos (ROCHA *et al.*, 2000).

Em que pese os avanços em pesquisas realizadas, as várias complicações que os receptores de TCTH apresentam hoje são ainda semelhantes às descritas pelos pesquisadores nos primeiros transplantes (DEVETTEN; ARMITAGE, 2007).

2.2 COMPLICAÇÕES GERAIS DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS.

As complicações pós-transplantes podem ser divididas em dois grandes grupos: 1- as relacionadas ao procedimento, como a DECH, imunodeficiência, complicações infecciosas e síndromes autoimunes (SIRITHANAKUL *et al.*, 2005; ROCHA *et al.*, 2000; DUNCOMBE, 1997); 2- aquelas relacionadas ao regime de condicionamento pré-transplante ou terapia anti-neoplásica prévia como esterilidade, alopecia, comprometimento dos sistemas cardiovascular, respiratório e renal, dificuldades no desenvolvimento e distúrbios cognitivos (ROCHA *et al.*, 2000; DUNCOMBE, 1997). As complicações pulmonares podem estar presentes em

quaisquer desses dois grupos (AFESSA; PETERS, 2005; SIRITHANAKUL *et al.*, 2005).

2.3 COMPLICAÇÕES PULMONARES APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Antes da infusão de células doadoras, altas doses de quimioterapia com ou sem irradiação corporal total (ICT) são rotineiramente administradas para a ablação da medula com o objetivo de induzir a morte de células tumorais e, no caso do transplante alogênico, reduzir o risco de rejeição. Esse regime de condicionamento, similar tanto para transplantes autólogos como alogênicos é responsável pela maior parte das complicações observadas após o TCTH (AFESSA; PETERS, 2005; PETERS; AFESSA, 2005; KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004; MIELCAREK *et al.*, 2002). Complicações pulmonares, infecciosas ou não, ocorrem em cerca de 30 a 60% dos receptores de TCTH. Elas acontecem precocemente em um terço dos pacientes e, na maioria das vezes, necessitam de cuidados intensivos para o seu tratamento (SOUBANI; UBERTI, 2007; SIRITHANAKUL *et al.*, 2005; KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004). As complicações infecciosas são mais comuns em transplantes alogênicos em decorrência da imunossupressão para a prevenção da DECH (KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004). Com o avanço na profilaxia e no tratamento de complicações infecciosas, tem aumentado de forma significativa a parcela de CPNI (DEVETTEN; ARMITAGE, 2007; SOUBANI; UBERTI, 2007; RIZZO *et al.*, 2006; MARTIN *et al.*, 2006; MANCUSO; REZENDE, 2006; CHIEN; MADTES; CLARK, 2005; PETERS; AFESSA, 2005; AFESSA; PETERS, 2005; SIRITHANAKUL *et al.*, 2005; MARRAS *et al.*, 2004; COTTLER-FOX *et al.*, 2003; MIELCAREK *et al.*, 2002; MARRAS *et al.*, 2002; ROCHA *et al.*, 2000; DUNCOMBE, 1997; THOMAS *et al.*, 1957). O diagnóstico e o tratamento precoces dessas complicações podem mudar o prognóstico dos receptores de TCTH (PATRIARCA *et al.*, 2006; DUNCAN; WILKES, 2005; AFESSA; PETERS, 2005; AFESSA; LITZOW; TEFFERI, 2001). A FIG. 2 ilustra a prevalência de complicações pulmonares de acordo com o tempo, em meses, após o TCTH.

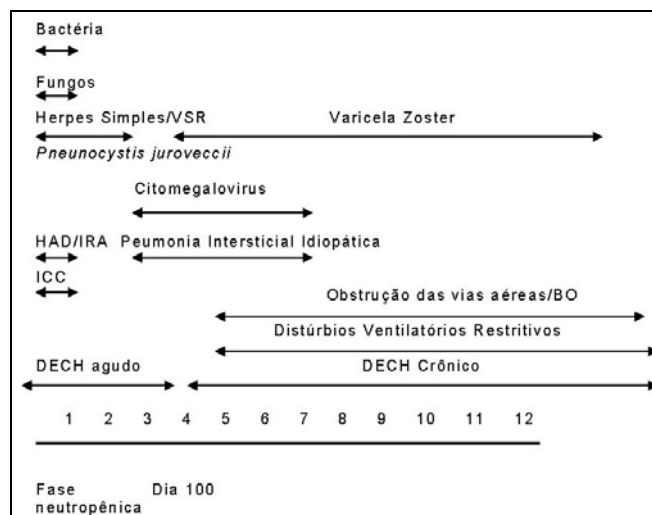


FIGURA 2: Complicações pulmonares após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

Legenda: VSR: vírus sincicial respiratório, HAD: hemorragia alveolar difusa, ICC: insuficiência cardíaca congestiva, DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro, BO: bronquiolite obliterante, IRA: insuficiência respiratória aguda.

2.3.1 Complicações pulmonares não infecciosas (CPNI) após transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

As principais CPNI incluem síndromes clínicas com destaque para edema pulmonar (EP), bronquiolite obliterante (BO), bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP), obstrução ao fluxo aéreo (OFA), lesão pulmonar por drogas, doença pulmonar relacionada com a transfusão de hemoderivados, pneumonia idiopática, hemorragia alveolar difusa (HAD), doença veno-oclusiva pulmonar (DVOP) e trombo citolítico pulmonar (TCP) (LIM *et al.*, 2006; PATRIARCA *et al.*, 2006; AFESSA; PETERS, 2005; SIRITHANAKUL *et al.*, 2005; KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004; AFESSA; LITZOW; TEFFERI, 2001). Uma revisão da literatura com os principais estudos sobre CPNI estão listados no QUADRO 1.

O espectro clínico inicial dessas complicações é variável podendo se apresentar apenas com dispnéia leve e tosse seca a quadros de insuficiência respiratória grave com necessidade de ventilação mecânica invasiva. Nessa última eventualidade a mortalidade aproxima-se dos 80% (KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004).

A partir da história clínica e do exame físico uma seqüência de exames diagnósticos podem auxiliar na definição etiológica do comprometimento pulmonar

nesse grupo de pacientes (FIG. 3) (PATRIARCA *et al.*, 2006; MANCUSO; REZENDE, 2006; CHIEN; MADTES; CLARK, 2005; SIRITHANAKUL *et al.*, 2005; MARRAS *et al.*, 2002; AFESSA; LITZOW; TEFFERI, 2001). As principais complicações não infecciosas observadas após o TCTH estão mostradas no QUADRO 2.

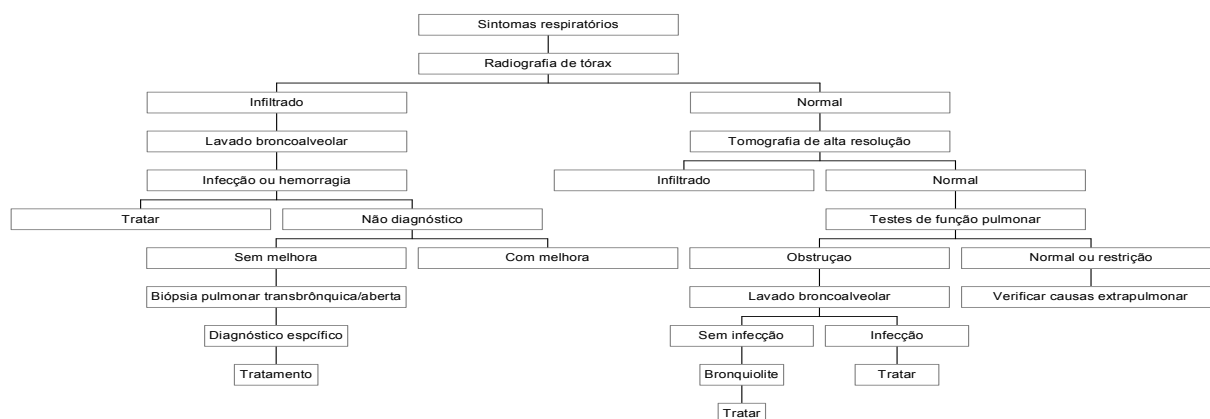


FIGURA 3: Algoritmo para abordagem de complicações não infecciosas no transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

2.3.1.1 Edema pulmonar (EP)

O EP é a CPNI mais precoce após o TCTH. Os principais fatores de risco são a infusão de grande quantidade de fluidos intravenosos e irradiação utilizada no condicionamento, ambos associados a edema hidrostático. Edema pulmonar não cardiogênico pode estar relacionado à toxicidade pulmonar induzida por drogas, sepsis, aspiração, transfusão de hemoderivados e DECHa e cardiopatia após irradiação corporal total (ICT) (PETERS; AFESSA, 2005; KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004). A radiografia de tórax e o ecocardiograma são exames complementares importantes para o diagnóstico. O tratamento consiste no uso de diuréticos e de oxigenioterapia (PETERS; AFESSA, 2005).

QUADRO 1: Principais estudos sobre complicações não infecciosas no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

Primeiro autor	Ano	País	n	Tipo TCTH	Acompanhamento (meses)	Tipo de artigo	Complicação pulmonar descrita
Bunte <i>et al.</i>	2008	EUA				Revisão literatura	DVOP
Soubani e Uberti	2007	EUA				Revisão literatura	Bronquiolite obliterante
Ditschkowski <i>et al.</i>	2007	Alemanha	197	Alo	30	Estudo retrospectivo	Bronquiolite obliterante BOOP
Wanko <i>et al.</i>	2006	EUA	115	Alo	Desconhecido	Estudo retrospectivo	Hemorragia alveolar
Lim <i>et al.</i>	2006	Coréia				Revisão da literatura	
Patriarca <i>et al.</i>	2006	Itália	599	Alo	24	Estudo retrospectivo	BO, BOOP, pneumonia idiopática
Afessa e Peters	2005	EUA				Revisão da literatura	BO, BOOP, pneumonia idiopática, Síndrome Toxicidade Pulmonar por droga, trombo citolítico, doença veno-oclusiva
Sirithanaku <i>et al.</i>	2005	EUA				Revisão da literatura	Abordagem diagnóstica
Yoshirahara <i>et al.</i>	2005	EUA	144	Alo	28	Estudo retrospectivo	Bronquiolite obliterante
Chien, Madtes e Clark	2005	EUA				Revisão literatura	Alterações de TFP
Peters e Afessa	2005	EUA				Revisão da literatura	Complicações agudas
Tomas <i>et al.</i>	2005	EUA	6.275			Estudo retrospectivo	Bronquiolite obliterante
Chien <i>et al.</i>	2004	EUA	915	Alo	12	Estudo retrospectivo	Obstrução ao fluxo aéreo
Marras <i>et al.</i>	2004	Canadá	593	Alo	60	Estudo retrospectivo	Obstrução ao fluxo aéreo
Kotloff, Ahya e Crawford	2004	EUA				Revisão da literatura	Complicações agudas e crônicas
Fukuda <i>et al.</i>	2003	EUA	1.100	Alo		Estudo retrospectivo	Pneumonia idiopática
Morales <i>et al.</i>	2003	EUA	1	Alo	2	Relato de caso e revisão literatura	Trombo citolítico pulmonar
Chien <i>et al.</i>	2003	EUA	1.131	Alo	144	Estudo retrospectivo	Obstrução ao fluxo aéreo
Afessa <i>et al.</i>	2002	EUA				Revisão da literatura	Hemorragia alveolar
Afessa, Litzow e Tefferi	2001	EUA				Revisão da literatura	BO, BOOP, síndrome da pneumonia idiopática, hemorragia alveolar difusa, toxicidade pulmonar
Spitzer	2001	EUA				Revisão da literatura	Síndrome do enxerto
Woodard <i>et al.</i>	2000	EUA	13	Alo	1,3 a 29	Estudo retrospectivo	Trombo citolítico pulmonar
Curtis <i>et al.</i>	1999	EUA	18.014	Alo		Estudo retrospectivo	Desordens linfoproliferativas
Palmas <i>et al.</i>	1998	EUA	5	Alo	1 a 17	Estudo retrospectivo	BO
Williams <i>et al.</i>	1996	EUA				Relato de caso e revisão da literatura	DVOP
Curtis <i>et al.</i>	1995	Austrália	49	Alo	3 a 60	Estudo retrospectivo	Obstrução ao fluxo aéreo

Primeiro autor	Ano	País	n	Tipo TCTH	Acompanhamento (meses)	Tipo de artigo	Complicação pulmonar descrita
Carlson <i>et al.</i>	1994	Suécia	102	Auto	6 a 60	Estudo retrospectivo	Pneumonia intersticial idiopática
Ghalie <i>et al.</i>	1992	EUA	163	Alo Auto	6	Estudo retrospectivo	Hemorragia pulmonar, BO, pneumonia intersticial
Robins <i>et al.</i>	1989	EUA	41	Aut		Estudo retrospectivo	HAD
Clark <i>et al.</i>	1987	EUA	281	Alo Auto	12	Estudo retrospectivo	Obstrução ao fluxo aéreo

Legenda: Abreviações: Alo = alogênico; Auto = autólogo; BO = bronquiolite obliterante; BOOP = bronquiolite obliterante com pneumonia em organização.

Fonte: Dados da pesquisa.

QUADRO 2: Complicações pulmonares não infecciosas (CPNI) após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

Complicações pulmonares	Tempo após o transplante	Fatores de risco associado
Edema pulmonar	Dias	DECHa, toxicidade
Bronquiolite obliterante	6-12 meses	DECHa e DECHc
Bronquiolite obliterante com pneumonia	3-4 meses	DECHa e DECHc
Obstrução ao fluxo aéreo	3-6 meses	DECHa e DECHc
Pneumonia intersticial idiopática	0-4 meses	DECHa, ICT*
Hemorragia alveolar difusa	0-2 meses	ICT
Doença veno-oclusiva	Semanas a meses	BCNU**
Distúrbios pulmonares linfoproliferativos	0-6 meses	Depleção de células T, incompatibilidade do doador
Síndrome da "pega" do enxerto	Dias	Desconhecido
Toxicidade pulmonar por drogas	Primeiros meses	Agentes quimioterápicos***
Trombo citolítico pulmonar	Primeiros meses	Desconhecido

Legenda: (*) - ICT: irradiação corporal total; (**) - BCNU: Carmustine; (***) - Agentes quimioterápicos: BCNU, ciclofosfamida, bussulfano e fludarabina.

Fonte: Modificado de Chien, Madtes e Clark (2005) e Afessa e Peters (2005).

2.3.1.2 Bronquiolite obliterante (BO)

A BO é a manifestação tardia não infecciosa mais comum após o TCTH. Descrita inicialmente por Beschorner *et al.* (1978), sua incidência varia de 0 a 48% (SOUBANI; UBERTI, 2007). Em uma revisão de 2.152 de TCTH alogênicos relatados em nove estudos a incidência de BO foi de 8,3% (LIM *et al.*, 2006). Em um estudo recente, Chien *et al.* (2003) demonstraram a incidência de 26% de BO em 1.131 receptores de TCTH, com incidência de 32% em pacientes com DECH. Há poucos relatos de BO após o TCTH autólogo (FRANKOVICH *et al.*, 2001; PAZ *et al.*, 1992).

Os principais fatores de risco para a ocorrência de BO são: TCTH alogênico e DECHc progressivo. Outros fatores também relacionados à sua ocorrência são a DECHc quiescente, idade mais avançada do receptor, obstrução ao fluxo aéreo antes do TCTH, infecção viral precoce, DECHa, regime de condicionamento com bussulfano ou irradiação corporal total, profilaxia DECH com metotrexato, hipogamaglobulinemia, infecção por citomegalovirus (CMV), idade mais avançada do doador e doença do refluxo gastro-esofágico (SOUBANI; UBERTI, 2007; TOMAS *et al.*, 2005; MARRAS *et al.*, 2004; CHIEN *et al.*, 2003; MARRAS *et al.*, 2002; PALMAS *et al.*, 1998; CURTIS *et al.*, 1995; CLARK *et al.*, 1987). Tomas *et al.* analisaram incidência e fatores de risco para BO em uma grande série de pacientes submetidos ao TCTH. De 6.275 pacientes transplantados, entre 1989 e 1997, 66 (1,7%) pacientes tiveram BO dois anos após o TCTH. A avaliação histológica foi realizada em 36 pacientes e, em 28, o diagnóstico foi realizado com TFP, tomografia do tórax ou a combinação de ambos. Os fatores de risco descritos para o desenvolvimento de BO nessa série foram: regime de condicionamento com bussulfano, intervalo entre o diagnóstico e a realização do transplante superior a 14 meses, doador feminino para receptor masculino, pneumonia intersticial e DECHa (TOMAS *et al.*; 2005).

A BO geralmente ocorre após 100 dias do TCTH, sendo que aproximadamente 80% dos casos ocorrendo entre seis meses e 12 meses após o procedimento. A apresentação clínica geralmente é insidiosa. O principal sintoma é tosse seca (60-100%) e dispnéia (50-70%). Sibilos e sinusite também são achados frequentes. Febre é rara, a menos que esteja associada com quadro infeccioso. Aproximadamente 20% dos pacientes são assintomáticos e o diagnóstico é

suspeitado na avaliação da função pulmonar (DITSCHKOWSKI *et al.*, 2007; LIM *et al.*, 2006; CURTIS *et al.*, 1995; CLARK *et al.*, 1989).

A avaliação radiológica do tórax nos estágios iniciais é normal na maioria dos casos. Nos quadros mais avançados podem aparecer sinais de hiperinsuflação pulmonar. A tomografia computadorizada de alta resolução é sensível para detectar as alterações relacionadas a BO e é considerada o procedimento de escolha. Inicialmente pode ser normal com áreas de hiperinsuflação com redução da atenuação. O achado tomográfico mais comum é a presença de *air trapping* (aprisionamento de ar) durante a fase expiratória. Consiste na presença de áreas de hipoatenuação que corresponde à obstrução de vias aéreas intercaladas com áreas de “vidro fosco”. Essa apresentação em “mosaico” é altamente sugestiva de BO e tem sensibilidade e especificidade de 74-91% e 67-94%, respectivamente (WILLIAMS *et al.*, 2009; SOUBANI; UBERTI, 2007; LIM *et al.*, 2006; KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004). Os TFP são largamente utilizados no diagnóstico e acompanhamento desses pacientes (WILLIAMS *et al.*, 2009; KOTLOFF; SOUBANI; UBERTI, 2007; MANCUSO; REZENDE, 2006; LIM *et al.*, 2006; AHYA; CRAWFORD, 2004; CHIEN *et al.*, 2003). A espirometria, principal método utilizado, mostra a redução do volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF₁) e da relação volume expiratório forçado do primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF₁/CVF) (WILLIAMS *et al.*, 2009; MANCUSO; REZENDE, 2006).

O diagnóstico de BO deve ser considerado na presença de: 1- TCTH alogênico, DECHc, dispnéia, tosse e sibilos após 100 dias do transplante; 2- Provas de função pulmonar evidenciando obstrução ao fluxo aéreo com VEF₁/CVF < 0,70 e VEF < 75% do previsto; 3- Tomografia de alta resolução com cortes em inspiração e expiração mostrando “air trapping” ou espessamento de pequenas vias aéreas ou bronquiectasias, volume residual > 120% do previsto ou confirmação patológica de bronquiolite constrictiva; 4- Ausência de infecção no trato respiratório demonstrado por exame radiológico, microbiológico e sorológico (WILLIAMS *et al.*, 2009; RIZZO *et al.*, 2006; AFESSA; PETERS, 2005). Embora os fatores etiológicos da BO não estejam completamente esclarecidos, suspeita-se de que a quimioterapia utilizada no regime de condicionamento, infecção assim como reação imune estejam relacionados na patogênese dessa condição. É possível que a combinação de diferentes mecanismos possa levar ao desenvolvimento da BO após o TCTH (PANOSKALTSIS-MORTARI *et al.*, 2007; YOSHIHARA *et al.*, 2005; MARRAS *et al.*,

2002). Em linhas gerais, o tratamento é semelhante ao da DECHc, que consiste no uso de corticóide e reintrodução ou aumento da dose dos imunossupressores. No acompanhamento desses pacientes deve-se afastar a presença de infecção pulmonar aguda (através de exame radiológico, sorológico e lavado bronco alveolar). O tratamento de escolha é a prednisona na dose de 1-1,5 mg/kg/dia deve ser gradualmente reduzido em seis a 12 meses. Devem-se realizar precauções para infecção (*Pseudomonas*, *P. jirovecii*, fungos e CMV), medidas anti-refluxo e considerar corticóide inalatório e broncodilatador na presença de variação significativa de fluxo na espirometria. Pode ser considerado ainda o uso de imunoglobulinas (PANOSKALTSIS-MORTARI *et al.*, 2007; SOUBANI; UBERTI, 2007; LIM *et al.*, 2006; AFESSA; PETERS, 2005).

O tratamento da BO resulta em melhora da função pulmonar em 8 a 20% dos pacientes (SCHULTZ *et al.*, 1994; CLARK *et al.*, 1989). Entretanto, a mortalidade em pacientes com BO após o TCTH é elevada, com uma média de 65% (YOSHIHARA *et al.*, 2005; CHIEN *et al.*, 2003; CLARK *et al.*, 1989).

2.3.1.3 Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP)

A BOOP é uma entidade clínica incomum no TCTH mas é importante que seja diferenciada da bronquiolite obliterante, devido ao melhor prognóstico. Pode ser idiopática ou associada a infecções, drogas, radiações ou doença do tecido conjuntivo (DITSCHKOWSKI *et al.*, 2007; EPLER, 2001). Em revisão da literatura, quatro de 296 pacientes submetidos ao TCTH tiveram BOOP (ALASALY *et al.*, 1995). Na Clínica Mayo nos Estados Unidos a incidência de BOOP foi de 1,7% em 179 TCTH alogênicos que sobreviveram três ou mais meses (AFESSA; PETERS, 2005). A BOOP ocorre quase que exclusivamente em TCTH alogênicos (ALASALY *et al.*, 1995) e deve ser incluída no diagnóstico diferencial das doenças com alteração do espaço aéreo que não respondem aos antibióticos. Apresenta-se geralmente com tosse seca, dispnéia e febre. Raramente é uma doença assintomática. O exame físico pode demonstrar crepitações inspiratórias. A tomografia de tórax revela consolidação do espaço aéreo, aspecto de vidro fosco e opacidades nodulares. Testes de função pulmonar mostram redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono e da capacidade pulmonar total (SOUBANI; UBERTI, 2007; RIZZO *et al.*, 2006; AFESSA; PETERS, 2005). A confirmação do

diagnóstico se faz por biópsia transbrônquica ou cirúrgica (AFESSA; PETERS, 2005; ALASALY *et al.*, 1995). A histologia mostra presença de fibrose intraluminal consistindo de “plugs” de fibroblastos imaturos semelhante a tecido de granulação obliterando a via aérea distal, ducto alveolar e espaço alveolar (AFESSA; PETERS, 2005). O tratamento de escolha é o uso de prednisona na dose de 0,75 a 1,5 mg/kg/dia por um a três meses, seguido de 40 mg/dia por três meses com redução progressiva em um ano (APPELBAUM, 2007). Aproximadamente 80% dos pacientes respondem rapidamente ao tratamento (SOUBANI; UBERTI, 2007; AFESSA; PETERS, 2005).

2.3.1.4 Obstrução ao fluxo aéreo (OFA)

A OFA é uma anormalidade funcional caracterizada por uma razão VEF₁/CVF reduzida associada a VEF₁ também reduzido, nem sempre associada a sintomas respiratórios (MANCUSO; REZENDE, 2006). Chien *et al.* (2004), em estudo retrospectivo envolvendo 915 pacientes mostraram que o declínio do VEF₁ 100 dias após o TCTH esteve associado com um risco aumentado para alterações obstrutivas fixas do fluxo aéreo (RR : 2,6/IC 95%; 2,1 - 3,1), mas não com o aumento de mortalidade (RR : 0,86/*p* = 0,05). Pacientes com rápido declínio do VEF₁ entre 100 dias e um ano tiveram risco aumentado de mortalidade (*p* < 0,001) (CHIEN *et al.*, 2004). Os principais fatores de risco descritos para OFA são DECHc, uso de metotrexato e bussulfano (MARRAS *et al.*, 2004; CARLSON *et al.*, 1994; GHALIE *et al.*, 1992; CLARK *et al.*, 1987). O uso de corticóide inalatório e broncodilatador está indicado para aqueles que apresentam resposta positiva nos TFP (MARRAS *et al.*, 2004; CHIEN *et al.*, 2004; CLARK *et al.*, 1987).

2.3.1.5 Síndrome da pneumonia idiopática (SPI)

A pneumonia idiopática ocorre geralmente nos primeiros quatro meses pós-transplante e com uma incidência média de 7,6% nos transplantes alogênicos e 5,7% nos autólogos (LIM *et al.*, 2006). Os fatores de risco incluem DECH, diagnóstico primário de leucemia, idade mais avançada do receptor, ICT, quimioterapia pré-transplante e sorologia do doador positiva para citomegalovirus (LIM *et al.*, 2006; FUKUDA *et al.*, 2003). A SPI se caracteriza por um infiltrado pulmonar difuso, de origem não infecciosa com os seguintes critérios diagnósticos:

1- Evidência de infiltrado alveolar difuso, multilobar, evidenciado na radiografia simples ou tomografia computadorizada do tórax, sinais e sintomas de pneumonia, evidências de alterações fisiológicas pulmonares como aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, presença de distúrbio ventilatório restritivo novo ou piora de distúrbio pré-existente nos TFP; 2- Ausência de evidências de infecção do trato respiratório ativa evidenciado pela cultura negativa do lavado bronco alveolar para bactérias, fungos e vírus, citologia negativa para inclusões de CMV, fungos e *Pneumocystis jiroveci* no lavado bronco alveolar e biópsia transbrônquica, caso as condições do paciente permitam a sua realização (LIM *et al.*, 2006; AFESSA; PETERS, 2005; KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004). O tratamento é apenas suportivo. O uso de corticóide parece ser ineficaz. As infecções são complicações comuns nesses casos (KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004).

2.3.1.6 Hemorragia alveolar difusa (HAD)

A HAD é uma complicação não infecciosa descrita inicialmente por Robbins e colaboradores (ROBBINS *et al.*, 1989). A incidência em transplante autólogo e alogênico varia de 5% a 21% e 2% a 17%, respectivamente (RIZZO *et al.*, 2006). São descritos os seguintes fatores de risco para HAD: idade superior a 40 anos, ICT, transplante em portadores de tumores sólidos, presença de febre alta, mucosite grave, insuficiência renal aguda e trombocitopenia (RIZZO *et al.*, 2006; WANKO *et al.*, 2006; PETERS; AFESSA, 2005; ROBBINS *et al.*, 1989). A HAD é mais comum no primeiro mês após o transplante, mas também pode aparecer na fase pré-transplante. A evidência de sangue no lavado broncoalveolar, na ausência de infecção, é fortemente sugestiva dessa síndrome (WANKO *et al.*, 2006; PETERS; AFESSA, 2005; ROBBINS *et al.*, 1989). O quadro clínico geralmente se apresenta com dispnéia, tosse, febre, infiltrado pulmonar difuso e hemoptise (AFESSA; PETERS, 2005; KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004; ROBBINS *et al.*, 1989). Os critérios diagnósticos para HAD são: 1- Injúria alveolar difusa manifestada por: infiltrado pulmonar multilobar, sinais e sintomas de pneumonia, aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e doença pulmonar restritiva; 2- Ausência de infecção; 3- Lavado broncoalveolar mostrando sangramento de retorno de três brônquios subsegmentares ou presença de 20% ou mais de macrófagos com hemossiderina (PETERS; AFESSA, 2005; KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004). A

patogênese permanece desconhecida. Dados de necropsia demonstram que a maioria dos pacientes apresenta dano alveolar difuso (ROBBINS *et al.*, 1989). Há descrição de que lesão pulmonar, células e citocinas inflamatórias, e células T do doador podem estar associados à sua patogênese (WANKO *et al.*, 2006; AFESSA *et al.*, 2002). O tratamento é realizado com altas doses de corticóide, geralmente 500 a 1 g de metilprednisolona diários (DUNCOMBE, 1997). Cuidados intensivos e ventilação mecânica são geralmente necessários. Na ausência de cuidados suportivos a mortalidade aproxima-se de 100% (WANKO *et al.*, 2006; AFESSA *et al.*, 2002).

2.3.1.7 Doença veno-oclusiva pulmonar (DVOP)

A DVOP é uma complicação rara após o TCTH. É caracterizada por proliferação e fibrose da camada íntima de vênulas e veias pulmonares, ocasionando obstrução vascular progressiva com aumento da pressão arterial pulmonar (KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004). A real incidência da doença é desconhecida. Wingard *et al.* (1989) descreveram a síndrome em 19 de 154 necropsias de TCTH halogênio. Entretanto, em outra revisão de 71 necrópsias da Clínica Mayo não foi encontrado nenhum caso de DVOP. A doença é mais freqüente em transplantes alogênicos embora também tenham sido publicados casos em transplante autólogo (AFESSA; PETERS, 2005). A doença é mais freqüente em receptores alogênicos que têm concomitantemente pneumonia intersticial e doença veno-oclusiva hepática (HOLCOMB *et al.*, 2000). A patogênese da doença é desconhecida. Infecção, irradiação e quimioterapia prévia (Carmustina[®]) são citados como possivelmente associados a DVOP (AFESSA; PETERS, 2005). Dano endotelial pode ser a base da fisiopatologia dessa síndrome (BUNTE *et al.*, 2008). Apresenta-se com sintomas inespecíficos como dispnéia, fraqueza e tosse crônica. Com a piora da hipertensão pulmonar podem ser observados ortopnéia, cianose, dor torácica, dor abdominal causada por congestão hepática e síncope (AFESSA; PETERS, 2005). O exame físico pode revelar sinais associados à hipertensão pulmonar como crepitações bibasais, segunda bulha hiperfonética, edema de membros inferiores e pressão venosa jugular elevada (WILLIAMS *et al.*, 1996). A radiografia de tórax é inespecífica e o ecocardiograma revela presença de hipertensão pulmonar. A tríade composta de hipertensão pulmonar, sinais de EP na

radiografia de tórax e pressão de oclusão da artéria pulmonar normal sugerem fortemente o diagnóstico de DVOP (MANDEL; MARK; HALES, 2000). Não há um consenso para o tratamento da DVOP. O uso de anticoagulantes oral está associado à melhora da sobrevida (MANDEL; MARK; HALES, 2000). Há relatos de caso que sugerem que terapia com prednisona na dose de 0,75 a 1 mg/kg/dia pode ser benéfica (AFESSA; PETERS, 2005; WILLIAMS *et al.*, 1996). Em virtude das limitações terapêuticas e da natureza progressiva da doença geralmente os pacientes evoluem para óbito após dois anos do diagnóstico (MANDEL; MARK; HALES, 2000).

2.3.1.8 Distúrbios pulmonares linfoproliferativos (DPL)

Os DPL pós-transplante, embora infreqüentes, representam uma complicação grave ocasionada pela perda da imunidade celular T citotóxica. Os fatores de risco relatados são: doadores HLA não compatíveis, depleção de células T do enxerto, uso de anticorpos anti-células T monoclonais e globulina anti-timócitos para o tratamento ou prevenção da DECH. Embora sua incidência seja de 1%, quando dois fatores de risco estão associados esta incidência pode chegar a 8% e aumentar para 22% quando três ou mais fatores de risco estão presentes (KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004; CURTIS *et al.*; 1999). O diagnóstico definitivo depende de comprovação histológica (STEVENS *et al.*, 2002). O tratamento inclui anticorpos monoclonais anti-linfócitos B (anti-CD20) e redução da imunossupressão (KAGE *et al.*, 2008; BENKERROU *et al.*, 1998).

2.3.1.9 Síndrome da "pega" do enxerto (SPE)

A SPE é uma entidade clínica caracterizada pela associação de febre, *rash* eritematoso e EP não-cardiogênico que ocorre geralmente no período de recuperação dos neutrófilos após o TCTH. Essa síndrome tem sido descrita principalmente após o TCTH autólogo com uma incidência de 7 a 11%. Sua etiologia ainda é desconhecida. O uso de fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos parece aumentar a incidência e gravidade dessa entidade. Os corticóides estão indicados quando ocorre envolvimento pulmonar com desenvolvimento de insuficiência respiratória (KOTLOFF; AHYA; CRAWFORD, 2004; SPITZER, 2001).

2.3.1.10 Síndrome da toxicidade pulmonar por droga (STPD)

A STPD corresponde a um comprometimento pulmonar de leve a moderada intensidade observada inicialmente após altas doses de quimioterapia em pacientes com câncer de mama que receberam transplante autólogo (PEDRAZZOLI *et al.*, 2003; WILCZYNSKI *et al.*, 1998). Os sintomas são inespecíficos e incluem dispnéia ao exercício, tosse não produtiva e febre (CHAP *et al.*, 1997). Os TFP revelam redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono e distúrbio ventilatório restritivo leve a moderado. Opacidades tipo “vidro fosco” podem ser observadas na tomografia do tórax. Outros achados incluem opacidades lineares, nodulares e consolidação (CHAP *et al.*, 1997). Ao contrário da pneumonia idiopática, geralmente a STPD responde bem ao tratamento com corticóide e tem bom prognóstico (AFESSA; PETERS, 2005).

2.3.1.11 Trombo citolítico pulmonar (TCP)

A síndrome do TCP é uma CPNI de origem desconhecida. Ocorre exclusivamente em receptores de TCTH alogênico com DECH (CASTELLANO-SANCHEZ; POPPITI, 2001). A maioria dos pacientes apresenta DECH ativo na época do diagnóstico. Nos estudos avaliados, os pacientes apresentavam febre e tosse, sem descrição de dispnéia (MORALES *et al.*, 2003; WOODARD *et al.*, 2000). A radiografia de tórax é normal em 25% dos casos (WOODARD *et al.*, 2000). As alterações mais comumente observadas são nódulos, infiltrado intersticial e atelectasia (AFESSA; PETERS, 2005; MORALES *et al.*, 2003; WOODARD *et al.*, 2000). A tomografia mostra, muitas vezes múltiplos nódulos periféricos (WOODARD *et al.*, 2000). A broncoscopia é necessária para afastar infecção, mas o diagnóstico definitivo é histológico (MORALES *et al.*, 2003; WOODARD *et al.*, 2000). A histologia mostra lesões vasculares oclusivas e infarto hemorrágico causado por trombo (GULBAHCE; MANIVEL; JESSURUN, 2000). Embora infartos hemorrágicos sejam similares àqueles vistos em infecções fúngicas, em biópsias de nódulos pulmonares relatadas não foi identificado infecção (MORALES *et al.*, 2003; GULBAHCE; MANIVEL; JESSURUN, 2000). Ainda não há um consenso sobre tratamento. Em estudo recente, o uso de corticóide associado à ciclosporina resultou em melhora significativa em uma a duas semanas (MORALES *et al.*, 2003). Em decorrência da prevalência de doença infecciosa em achados de nódulos pulmonares nessa

categoria de pacientes, antibióticos de largo espectro, antifúngicos e corticóide sistêmico são preconizados (EPLER, 2001). Os relatos da literatura descrevem melhora em uma a duas semanas (AFESSA; PETERS, 2005).

No ANEXO C, encontra-se o artigo de revisão das principais CPNI encaminhado para a Revista Portuguesa de Pneumologia (ANEXO D) e o respectivo aceite para publicação (ANEXO E).

2.4 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

Os TFP são utilizados na avaliação antes do TCTH e no acompanhamento após o TCTH. Além de identificar complicações não infecciosas após o TCTH, podem permitir a adoção de medidas preventivas e terapêuticas precoces em pacientes de risco (RIZZO *et al.*, 2006; MANCUSO; REZENDE, 2006; MARRAS *et al.*, 2002).

Os principais TFP utilizados na avaliação e seguimento desses pacientes incluem medidas dos volumes pulmonares com espirometria e DLCO. A recomendação atual é que sejam realizados antes e após um ano do TCTH. Alguns especialistas sugerem que os TFP deveriam ser realizados mais freqüentemente nos primeiros dois anos, principalmente em pacientes com DECHc (RIZZO *et al.*, 2006; MARTIN *et al.*, 2006).

As principais alterações funcionais pulmonares verificadas após o TCTH são: 1) **Distúrbio ventilatório obstrutivo**, que se caracteriza por redução do volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF_1) e redução da relação VEF_1/CVF ou redução da relação VEF_1/CVF ou $FEF_{25-75\%}/CVF$ em indivíduos sintomáticos respiratórios; 2) **Distúrbio ventilatório restritivo**, que é definido como redução da capacidade pulmonar total (CPT) e da capacidade vital (CV) com uma relação VEF_1/CVF e $FEF_{25-75\%}/CVF$ preservados ou elevados.; 3) **distúrbio ventilatório combinado (obstrutivo-restritivo)**: obstrução associada a capacidade pulmonar total reduzida abaixo do nível esperado para obstrução (CPT menor que 90%); 4) **redução da DLCO**, anormalidade funcional mais comum, ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes transplantados (MANCUSO; REZENDE, 2006; CHIEN; MADTES; CLARK, 2005; MARRAS *et al.*, 2004; MARRAS *et al.*, 2002; RATANATHARATHORN *et al.*, 2001; CERVERI *et al.*, 1999; NENADOV BECK *et al.*, 1995).

Embora a realização dos TFP seja uma diretriz internacionalmente adotada na avaliação antes do TCTH e no acompanhamento após o TCTH, o benefício real desses testes não está bem estabelecido. Os principais estudos sobre o papel desses testes no TCTH estão relacionados no QUADRO 3.

O regime de condicionamento utilizado na maioria dos estudos foi ciclofosfamida, bussulfano e irradiação corporal total (ICT). O tempo de acompanhamento dos pacientes variou de três meses a 12 anos. Houve uma tendência a deterioração dos parâmetros da função pulmonar na maioria dos estudos. A alteração funcional mais comumente relatada foi a redução da DLCO. Entretanto, na maioria dos estudos, a DLCO teve uma recuperação precoce e não esteve associada com aumento da mortalidade (CHIEN *et al.*, 2005; PARIMON *et al.*, 2005; LUND *et al.*, 2004; MARRAS *et al.*, 2002; CERVERI *et al.*, 2001; LENEVEU *et al.*, 1999; KREUZFELDER *et al.*, 1998; MATUTE-BELLO *et al.*, 1998; CRAWFORD *et al.*, 1995; CARLSON *et al.*, 1994; QUIGLEY; YEAGER; LOUGHLIN, 1994; ARVIDSON *et al.*, 1994; SCHWARER *et al.*, 1992; CRAWFORD; FISHER, 1992; PRINCE *et al.*, 1989; SUTEDJA *et al.*, 1988; DEPLEDGE; BARRETT; POWLES, 1983). Alteração restritivas foram observadas em 14 dos estudos analisados (MANCUZO; SILVA; REZENDE, 2007; SAVANI *et al.*, 2006; CERVERI *et al.*, 2001; FANFULLA *et al.*, 1997; BEINERT *et al.*, 1996; GORE *et al.*, 1996; CRAWFORD *et al.*, 1995; CARLSON *et al.*, 1994; KAPLAN *et al.*, 1994; ADIER *et al.*, 1993; CRAWFORD; FISHER, 1992; BTAIT *et al.*, 1991; SUTEDJA *et al.*, 1988; DEPLEDGE; BARRETT; POWLES, 1983). Em 18 estudos foram relatados distúrbios obstrutivos persistentes (QUADRO 3).

QUADRO 3: Estudos de testes de função pulmonar (TFP) no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

Estudo, ano, local	Tipo de TCTH*	Pacientes (adulto/criança)	Regime de condicionamento	Acompanhamento (meses)	DECHc** n (%)	TFP
Depledge <i>et al.</i> , 1983, EUA	Alo	48 (crianças e adultos)	Ciclofosfamida e ICT***	12	Não relatado	Alteração DLCO + Restrição
Link <i>et al.</i> , 1986, Suécia	Alo	26 (crianças e adultos)	Ciclofosfamida e ICT	6	9 (35)	Obstrução
Clark <i>et al.</i> , 1987, EUA	Alo, Aut e Sin	281 (adultos)	Ciclofosfamida e ICT	12	185 (66)	Obstrução
Sutedja <i>et al.</i> , 1988, Inglaterra	Alo	33 (crianças e adultos)	Daunorubicina, ciclofosfamida e ICT	12 a 24	16 (47)	Alteração DLCO Redução da CVF++
Prince <i>et al.</i> , 1989, EUA	Alo	34 (adultos)	Ciclofosfamida, bussulfano e ICT	6 a 36	9 (35)	Obstrução Alteração DLCO
Tait <i>et al.</i> , 1991, Escócia	Alo e Aut	98 (idade não relatada)	Variados	6 a 48	16 (30)	Obstrução Restrição
Crawford e Fisher, 1992, EUA	Alo e Aut	1.297 (adultos e crianças)	ICT, ciclofosfamida e bussulfano	6	Não relatado	Alteração DLCO Restrição
Ghalie <i>et al.</i> , 1992, EUA	Alo e Aut	163 (adultos)	Variados	6	Não relatado	Alteração VEF ₁ +++
Schwarer <i>et al.</i> , 1992, Inglaterra	Alo e Aut	150 (crianças e adultos)	Ciclofosfamida, ICT, bussulfano	3 a 72	56 (41)	Obstrução Alteração DLCO
Badier <i>et al.</i> , 1993, França	Alo e Aut	70 (adultos)	Variados	12	31 (70)	Restrição Alteração DLCO
Kaplan <i>et al.</i> , 1994, EUA	Alo	40 (crianças)	ICT, Ciclofosfamida e Ara-C	84	Não relatado	Restrição
Schultz <i>et al.</i> , 1994, Canadá	Alo	67 (crianças)	Variados	3 a 12	35 (52)	Obstrução
Quigley, Yeager e Loughlin, 1994, USA	Alo e Aut	25 (crianças)	Bussulfano e outros	15	Não relatado	Alteração DLCO
Carlson <i>et al.</i> , 1994, Suécia	Aut	102 (adultos)	Ciclofosfamida e bussulfano	6 a 60	Não relatado	Alteração DLCO Restrição
Arvidson <i>et al.</i> , 1994, Suécia	Aut	42 (crianças)	Não relatado	60	Não relatado	Alteração DLCO
Crawford <i>et al.</i> , 1995, EUA	Alo e Aut	615 (crianças e adultos)	ICT e quimioterapia não especificada	12 a 60	Não relatado	Restrição Alteração DLCO
Curtis <i>et al.</i> , 1995, Austrália	Alo	49 (adultos)	Ciclofosfamida, ICT e bussulfano	3 a 60	15 (31)	Obstrução
Lund <i>et al.</i> , 1995, Noruega	Alo	43 (adultos)	Ciclofosfamida e bussulfano	12	8 (19)	Alteração DLCO Obstrução
Beinert <i>et al.</i> , 1996, Alemanha	Alo	88 (adultos)	Ciclofosfamida, bussulfano e ICT	18 a 60	39 (44)	Obstrução Restrição
Gore <i>et al.</i> , 1996, EUA	Alo e Aut	111 (adultos)	Variados	6 a 24	78 (69)	Obstrução Restrição
Nysom <i>et al.</i> , 1996, Dinamarca	Alo	25 (crianças)	Ciclofosfamida e ICT	48 a 156	Não relatado	Alteração DLCO
Fanfulla <i>et al.</i> , 1997, Itália	Alo e Aut	39 (crianças)	Variados	3 a 18	7 (24)	Alteração DLCO Restrição
Kreuzfelder <i>et al.</i> , 1998, Alemanha	Alo	49 (adultos)	Ciclofosfamida, ICT e bussulfano	6 a 12	Não relatado	Obstrução
Matute-Bello <i>et al.</i> , 1998, EUA	Alo e Aut	307 (crianças e adultos)	Ciclofosfamida e ICT	12	Não relatado	Alteração DLCO

Estudo, ano, local	Tipo de TCTH*	Pacientes (adulto/criança)	Regime de condicionamento	Acompanhamento (meses)	DECHc** n (%)	TFP
Leneveu <i>et al.</i> , 1999, França	Aut e Alo	39 (crianças)	Variados	3	Não relatado	Obstrução Alteração DLCO
Cerveri <i>et al.</i> , 2001, Itália	Alo e Aut	75 (crianças)	ICT	60	Sim, número não relatado	Alteração DLCO Restrição
Chien <i>et al.</i> , 2003, EUA	Alo	1.131 (adultos e crianças)	Não relatado	144	Sim, número não relatado	Obstrução
Frisk <i>et al.</i> , 2004, Suécia	Aut	26 crianças	Variados	120	Não relatado	Alteração DLCO
Marras <i>et al.</i> , 2004, Canadá	Alo	593 (adultos e crianças)	ICT, ciclofosfamida e bussulfano	60	Sim, número não relatado	Obstrução
Chien <i>et al.</i> , 2004, EUA	Alo	915 (adultos e crianças)	Não relatado	12	Sim, número não relatado	Obstrução
Lund <i>et al.</i> , 2004, Noruega	Alo	43 (adultos)	Bussulfano + ciclofosfamida	60	8 pacientes em um ano	Alteração DLCO e CPT após um ano
Chien, Madtes e Clark, 2005, EUA	Alo	646 (adultos)	Mieloablativo e não mieloablativo	12	135	Declínio do VEF ₁
Parimon <i>et al.</i> , 2005, EUA	Alo	2.852 (adultos)	Mieloablativo e não ablativo	11 anos	1.574	Alterações antes e mortalidade por insuficiência respiratória após
Savani <i>et al.</i> , 2006, EUA	Alo	69	Irradiação corporal total + ciclofosfamida Ciclofosfamida + fludarabina	60	43	31 com alterações TFP, 25 restrição e 6 obstrução
Mancuzo, Silva e Rezende, 2007, Brasil	Alo	120	Bussulfano + ciclofosfamida	80	12	Obstrução e Restrição
Lee <i>et al.</i> , 2008, EUA	Alo e Auto	526 (adultos e crianças)	Variado	variado	variado	Varição da prática de acompanhamento funcional após o TCTH

Legenda: (*) Tipo de TCTH: Alo = alogênico; Aut = autólogo; Sin = singênico; (**) DECHc - doença do enxerto contra o hospedeiro crônica; (***) ICT - irradiação corporal total; + difusão de monóxido de carbono; ++ capacidade vital forçada; +++ volume expiratório forçado do primeiro segundo.

Fonte: Dados da pesquisa.

Foi também observado que os distúrbios restritivos e de DLCO estiveram menos relacionados com sintomas respiratórios do que os distúrbios obstrutivos (MARRAS *et al.*, 2002). Constataram-se que as seguintes complicações após o TCTH estiveram mais associados ao risco de deterioração dos TFP: **1- Alterações obstrutivas:** DECHc (CHIEN *et al.*, 2004; CHIEN *et al.*, 2003; PRINCE *et al.*, 1989; TAIT *et al.*, 1991; SCHWARER *et al.*, 1992), idade avançada (CHIEN *et al.*, 2003; LENEVEU *et al.*, 1999; SCHULTZ *et al.*, 1994; CLARK *et al.*, 1987), regime de condicionamento com bussulfano (MARRAS *et al.*, 2004; NYSOM *et al.*, 1996) e tabagismo (LUND *et al.*, 1995). **2- Alterações restritivas:** quimioterapia tóxica para o pulmão antes do transplante (FRISK *et al.*, 2004), maior duração da doença hematológica antes do TCTH, irradiação ou doença pulmonar prévia, transplantes alogênicos, ICT, uso de ciclofosfamida na prevenção da DECH, ocorrência de DECHc e DECHa (BEINERT *et al.*, 1996; GORE *et al.*, 1996; BADIÉ *et al.*, 1993; SUTEDJA *et al.*, 1988; DEPLEDGE; BARRETT; POWLES, 1983), infecção (MANCUSO; REZENDE, 2006) ou pneumonia intersticial idiopática (SIRITHANAKUL *et al.*, 2005), regime de condicionamento com bussulfano (BEINERT *et al.*, 1996), sorologia positiva para citomegalovirus (FANFULLA *et al.*, 1997) e aumento da idade em pacientes pediátricos (LENEVEU *et al.*, 1999); **3- Alterações da DLCO:** DECH (GORE *et al.*, 1996; SCHWARER *et al.*, 1992; SUTEDJA *et al.*, 1988; DEPLEDGE; BARRETT; POWLES, 1983), ICT (SUTEDJA *et al.*, 1988), idade avançada e sexo feminino (NYSOM *et al.*, 1996), infecções (DEPLEDGE; BARRETT; POWLES, 1983), sorologia positiva para citomegalovirus (FANFULLA *et al.*, 1997) e linfocitopenia (SUTEDJA *et al.*, 1988). A DECH foi o único fator de risco para alterações obstrutivas, restritivas e de DLCO.

Clark *et al.* em 1987 avaliaram 506 pacientes após o TCTH entre 1977 e 1985 com acompanhamento de 12 meses. Duzentos e oito pacientes tiveram TFP antes e após o TCTH. Esses autores identificaram a associação entre DECH e metotrexate como fator de risco para a ocorrência de alterações obstrutivas com risco relativo (RR) de 4,6 para DECH e 4,4 para o metotrexate. Quando ambos os fatores estiveram presentes o RR aumentou para 12,4 (CLARK *et al.*, 1987).

Marras *et al.*, em 2004, analisaram 593 pacientes após o TCTH. Em cinco anos observaram redução de 4% na relação VEF₁/CVF, 7% da CPT e 17% da DLCO. Nesse estudo foi observado um aumento da mortalidade quando estavam presentes alterações obstrutivas (OR = 2,0, IC 95% = 1,04 - 3,95), mas não

estaticamente significativo para alterações restritivas (OR = 1,6, IC 95% = 0,95 - 2,75) ou da DLCO (OR = 0,99, IC 95% = 0,65 - 1,50). DECHc (OR = 16,7, IC 95% = 2,2 - 129,8) e bussulfam (OR = 4,9, IC 95% = 2,2 - 10,7) estiveram associados com mortalidade aumentada por alterações obstrutivas neste estudo (MARRAS *et al.*, 2004).

Pode-se constatar que a DECHc é a maior causa de mortalidade em pacientes submetidos a TCTH alogênio. A causa mais importante para o desenvolvimento da DECHc é a ocorrência de DECHa (RATANATHARATHORN *et al.*, 2001; NENADOV BECK *et al.*, 1995). Nos estudos analisados, a DECH esteve associada a alterações de todos os distúrbios ventilatórios (obstrução, restrição e alteração na DLCO). Apesar de haver alta frequência dos distúrbios restritivos e de alterações da DLCO em dois estudos com grande número de pacientes, não foi relatado aumento significativo da mortalidade (MARRAS *et al.*, 2002; CRAWFORD *et al.*, 1995).

Embora se tenha um vasto conhecimento sobre as alterações pulmonares que ocorrem após o TCTH, os estudos analisados são heterogêneos, a maioria realizados retrospectivamente, com tempo de acompanhamento pós-transplante e regimes de condicionamento diferentes, analisando pacientes com TCTH autólogos e alogênicos conjuntamente.

3 OBJETIVOS

1. Identificar as alterações dos TFP antes, 100 dias, seis meses, um ano e dois anos após o TCTH alogênicos e ainda comparar os resultados dos TFP utilizando a espirometria simples e a espirometria associada à medida de volumes pulmonares absolutos e DLCO;
2. Verificar a associação entre os resultados dos TFP com manifestações clínicas, mortalidade e CPNI antes e após o TCTH;
3. Ponderar sobre a utilidade dos TFP como exame antes do TCTH.

4 MÉTODOS

4.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Neste estudo, foram incluídos todos os pacientes que se submeteram ao TCTH, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Os pacientes submetidos a transplantes autólogos, menores de 15 anos e os que realizaram apenas espirometria antes do TCTH foram excluídos. O fluxograma para inclusão desses pacientes pode ser observado na FIG. 4.

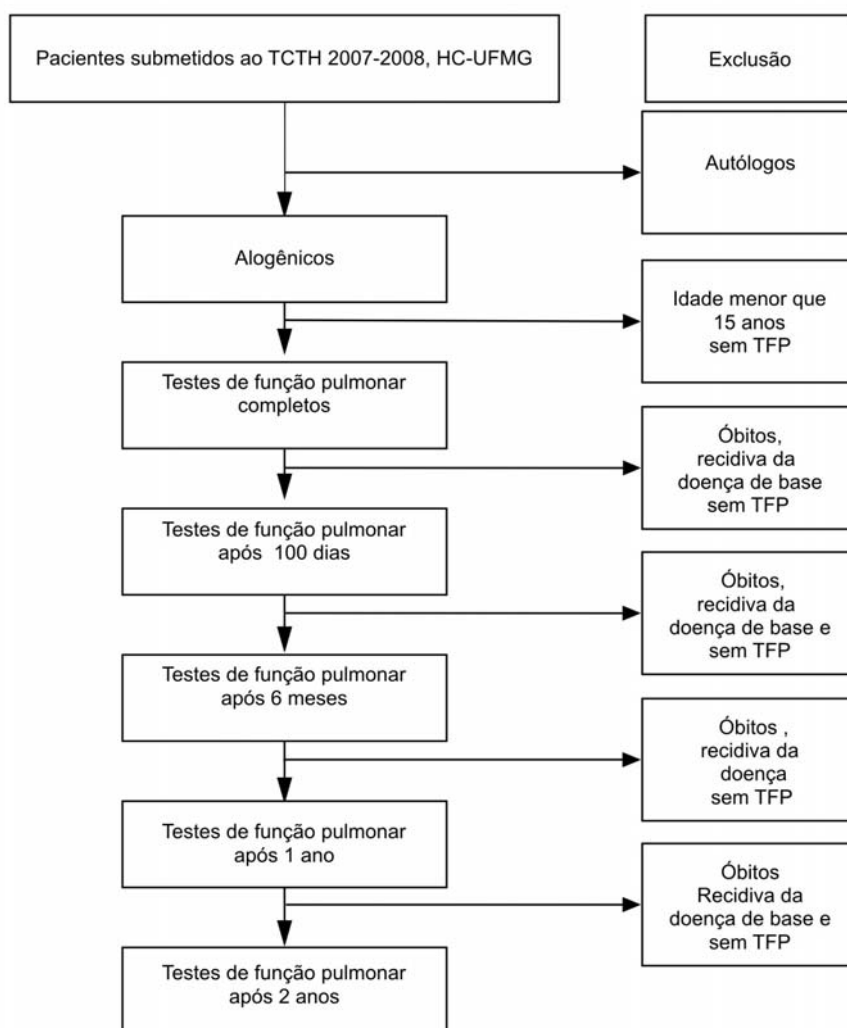


FIGURA 4: Fluxograma para a inclusão e/ou exclusão de pacientes.

Fonte: Dados da pesquisa.

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram submetidos a avaliação de função pulmonar através da espirometria, medidas de volumes pulmonares absolutos e difusão de monóxido de carbono (itens 4.4.1 a 4.4.3). Todos os dados demográficos, clínicos assim como os resultados de exames complementares foram registrados em formulário especificamente desenvolvido para esta pesquisa (APÊNDICE A).

4.2 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo e concorrente. Por definição e ainda neste estudo os doentes foram recrutados de acordo com os critérios definidos no protocolo, ficando sujeitos a tratamento(s) e procedimento(s) específicos independentes dos desfechos esperados.

4.3 DADOS CLÍNICOS DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

4.3.1 Doenças onco-hematológicas

A doença onco-hematológica que motivou a realização do transplante foi inicialmente identificada. Essas doenças foram então classificadas nos seguintes grupos: anemia aplásica (AA), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), linfoma Hodgkin, linfoma não-Hodgkin e mielodisplasia.

4.3.2 Quimioterapia antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

Em todos os pacientes foi verificado se receberam tratamento quimioterápico antes do transplante. Os principais tratamentos identificados foram: citarabina associado a daunorrubicina, BFM90 (APÊNDICE B), CHOP (ciclofosfamida, hidroxirrubicina, vincristina e prednisona) e o protocolo GBTLI 99-LLA (APÊNDICE C).

4.3.3 Fonte de células tronco-hematopoiéticas

As fontes de células-tronco hematopoiéticas utilizadas foram classificadas em: medula óssea, células-tronco periféricas (CTP) e sangue de cordão umbilical.

4.3.4 Classificação do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

Apenas os pacientes submetidos a transplante alogênico foram incluídos.

Nos TCTH alogênicos, as células-tronco hematopoiéticas provêm de um doador selecionado por testes de compatibilidade (HLA - antígeno maior de histocompatibilidade). Os doadores são classificados em **aparentados** (normalmente identificados entre familiares) e **não aparentados** (doadores identificados em bancos de medula óssea). O *status* doador foi então dividido em aparentado e não aparentado.

4.3.5 Regime de condicionamento

Em geral, os pacientes candidatos ao TCTH são submetidos ao chamado regime de condicionamento. Esse regime consiste no uso de quimioterápicos associados ou não à radioterapia (APPELBAUM, 2007). Neste estudo foram identificados os principais regimes de condicionamento utilizados e agrupados em: bussulfano associado a ciclofosfamida, ciclofosfamida como monoterapia, bussulfano associado ao alentuzumabe, fludarabina e metilprednisolona e ciclofosfamida associado ao alentuzumabe. Nenhum paciente foi submetido à irradiação corporal total.

4.3.6 Profilaxia para doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

A profilaxia farmacológica para DECH foi dividida nos seguintes grupos: primeiramente, o grupo da ciclosporina associada a metotrexato e o grupo da ciclosporina como monoterapia.

4.3.7 Ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

A doença do enxerto contra o hospedeiro foi classificada em aguda (DECHa) e crônica (DECHc). A DECH foi definida como aguda se verificada antes de 100 dias do transplante e crônica quando diagnosticada após 100 dias. Assim, o seu

diagnóstico de DECH se estabeleceu de acordo com critérios clínicos, histológicos e laboratoriais estabelecidos por Sullivan (2004).

4.3.8 Doença pulmonar prévia ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

A identificação da ocorrência de doença pulmonar antes do transplante foi realizada por meio de entrevista clínica no momento da realização do primeiro teste de função pulmonar e também mediante dados eventualmente descritos nos prontuários. Foi verificada especialmente a ocorrência de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença pulmonar intersticial. O relato ou descrição de infecção pulmonar de qualquer natureza não foi considerado como doença pulmonar prévia para efeito deste estudo. Os diagnósticos dessas patologias obedeceram os critérios estabelecidos por Cukier, Nakatani e Morrone (1997).

4.3.9 Complicações pulmonares não infecciosas (CPNI) após o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

As principais CPNI investigadas após o TCTH foram: bronquiolite obliterante, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, obstrução ao fluxo aéreo nova, fibrose pulmonar e HAD. Os critérios para diagnóstico dessas complicações foram clínicos, radiológicos e funcionais como descrito no item 2.3.1. Neste estudo, nenhum paciente foi submetido à biópsia pulmonar.

4.3.10 Tabagismo

Como tabagista, foi considerado todo paciente que fez uso de cigarro nos últimos 12 meses, em qualquer quantidade, expresso em maços/ano (quantidade de cigarraos fumados por dia multiplicado pelo número de anos fumados/20).

4.3.11 Manifestações clínicas respiratórias

Também durante a entrevista para a realização dos TFP, os pacientes foram interrogados sobre a presença dos seguintes sinais e sintomas respiratórios: tosse, expectoração, “chieira no peito” e dispnéia. A dispnéia foi classificada, de acordo com a intensidade em graus (0 a 4) e segundo escala proposta pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (PEREIRA; NEDER; SBPT, 2002).

- **Grau 0** (esperada) - com atividades extraordinárias, tais como correr, carregar cargas pesadas no plano ou cargas leves subindo escadas.
- **Grau 1** (leve) - com atividades maiores, tais como subir ladeira muito inclinada, dois ou mais andares ou carregando pacote pesado de compras no plano.
- **Grau 2** (moderada) - com atividades moderadas, tais como: subir um andar, caminhar depressa no plano, ou carregar cargas leves no plano.
- **Grau 3** (acentuada) - com atividades leves, tais como: tomar banho, andar uma quadra em passo regular.
- **Grau 4** (muito acentuada) - em repouso ou para se vestir ou caminhar poucos passos devagar.

4.4 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR (TFP)

Os TFP foram realizados em equipamento da marca *Collins Respiratory System*, modelo GSII até junho de 2009 e no *CPL Respiratory System* também da marca *Collins* de julho de 2009 a fevereiro de 2010 (APENDICE D). Todos esses testes foram realizados de acordo com as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (PEREIRA; NEDER; SBPT, 2002). E ainda todos esses exames foram realizados exclusivamente pela autora deste trabalho. Os equipamentos fornecem resultados semelhantes.

4.4.1 Espirometria

A espirometria permite medir o volume de ar inspirado e expirado e os fluxos respiratórios. Foram respeitados os critérios de aceitação e reprodutibilidade para um exame de boa qualidade, com pelo menos duas manobras aceitáveis com variação do pico de fluxo expiratório (PFE) < 10% ou 0,5 L e os dois maiores valores de CVF e VEF₁ diferindo menos que 0,15 L (APENDICE E).

As seguintes variáveis foram estudadas na espirometria:

- **Capacidade vital (CV):** volume medido entre as posições de inspiração plena e expiração completa. Representa o maior volume de ar mobilizado. Corresponde a cerca de 70-75% da CPT;

- **Capacidade vital forçada (CVF):** volume de ar eliminado em uma manobra expiratória forçada desde a CPT até o VR;
- **Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁):** quantidade de ar eliminada no primeiro segundo da manobra expiratória forçada;
- **Fluxo expiratório forçado médio (FEF₂₅₋₇₅):** o fluxo expiratório forçado médio na faixa intermediária da CVF, isto é, entre 25 e 75% da curva de CVF;
- **VEF₁/CVF:** razão entre volume expiratório forçado do primeiro segundo e capacidade vital forçada;
- **FEF₂₅₋₇₅/CVF:** razão entre fluxo expiratório forçado médio e capacidade vital forçada.

Os exames foram considerados alterados quando os parâmetros medidos encontravam-se abaixo do limite inferior do previsto de acordo com Pereira e colaboradores para a população brasileira na faixa etária de 25 a 78 anos para o sexo masculino e 20 a 74 anos para o sexo feminino (PEREIRA; NEDER; SBPT, 2002; PEREIRA *et al.*, 1992). Os valores de Mallozi (1996) para CVF, VEF₁, FEF₂₅₋₇₅ foram utilizados para o sexo feminino na faixa de 15 a 19 anos e sexo masculino entre 15 e 24 anos. Nessa faixa etária valores normais e limites inferiores para VEF₁/CVF foram considerados 94% e 82% para o sexo masculino e 97% e 88% para o sexo feminino e para FEF₂₅₋₇₅/CVF, 94% e 82% para o sexo masculino e 124% e 100% para o sexo feminino (MALLOZI, 1996).

4.4.2 Medida de volumes pulmonares absolutos

Os volumes pulmonares podem ser classificados como estáticos (absolutos) e dinâmicos. Os volumes pulmonares estáticos são os resultantes da complementação de manobras respiratórias, consistindo em compartimentos pulmonares. Os volumes dinâmicos são decorrentes de manobras respiratórias forçadas, expressam variáveis e parâmetros de fluxo aéreo e são medidos através da espirometria. Esses volumes pulmonares estáticos são constituídos por quatro volumes (compartimentos individuais) e quatro capacidades (compartimentos compreendendo dois ou mais volumes) que correspondem a: volume de ar corrente, volume expiratório de reserva (VER), volume inspiratório de reserva (VIR), volume residual (VR), capacidade vital, capacidade residual funcional (CRF), capacidade

inspiratória (CI) e capacidade pulmonar total (CPT) (PEREIRA; NEDER; SBPT, 2002), representados na FIG. 5. Para a realização das medidas desses volumes utilizou-se o método de diluição do hélio (He) por múltiplas respirações (APÊNDICE F). Através desse método, foram obtidas as seguintes variáveis:

- **Volume de ar corrente (VAC):** volume de ar inspirado e expirado espontaneamente em cada ciclo respiratório. Embora seja uma subdivisão da CPT, é um volume dinâmico, variando com o nível da atividade física. Corresponde a cerca de 10% da CPT;
- **Volume inspiratório de reserva (VIR):** volume máximo que pode ser inspirado voluntariamente ao final de uma inspiração espontânea, isto é, uma inspiração além do nível inspiratório corrente. Corresponde a cerca de 45 a 50% da CPT;
- **Volume expiratório de reserva (VER):** volume máximo que pode ser expirado voluntariamente a partir do final de uma expiração espontânea, isto é, uma expiração além do nível de repouso expiratório. Corresponde a cerca de 15-20% da CPT;
- **Capacidade vital (CV):** volume medido na boca entre as posições de inspiração plena e expiração completa. Representa o maior volume de ar mobilizado. Compreende três volumes primários: VAC, VIR, VER. Corresponde a cerca de 70-75% (80) da CPT;
- **Capacidade inspiratória (CI):** é o volume máximo inspirado voluntariamente a partir do final de uma expiração espontânea (do nível expiratório de repouso). Compreende o VAC e o VIR. Corresponde a cerca de 50-55% da CPT e a cerca de 60 a 70% da CV;
- **Capacidade residual funcional (CRF):** volume contido nos pulmões ao final de uma expiração espontânea. Compreende o VR e o VER. Corresponde a cerca de 40-50% da CPT;
- **Capacidade pulmonar total (CPT):** volume contido nos pulmões após uma inspiração plena. Compreende todos os volumes pulmonares e é obtido pela soma da CRF com a CI. Foi considerada reduzida quando estivesse menor do que 80% do valor de referência previsto;

- **Volume residual (VR):** representa o volume de ar que permanece no pulmão após uma expiração máxima. Foi considerado aumentado quando estivesse acima de 120% do valor de referência previsto;
- **VR/CPT:** razão entre VR e CPT.

Os valores de referência foram os de Crapo (1994) para pacientes menores de 20 anos e os de Neder *et al.* (1999) para pacientes acima de 20 anos.

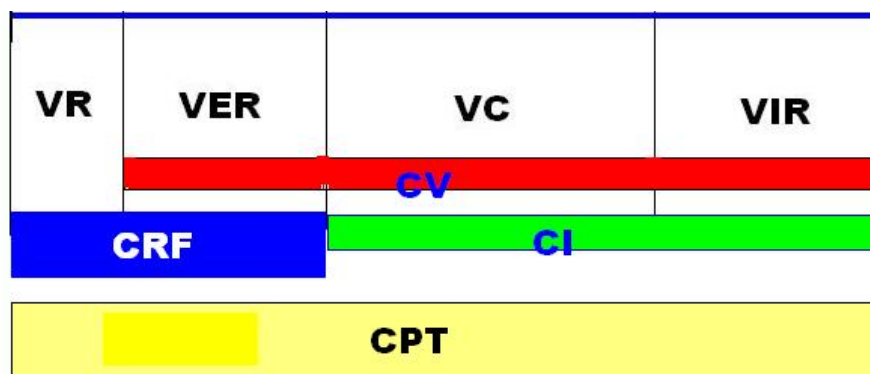


FIGURA 5: Volumes e capacidades pulmonares.

Fonte: Dados da pesquisa.

4.4.3 Difusão de monóxido de carbono (DLCO)

A difusão de monóxido de carbono consiste na medida de transferência do CO (monóxido de carbono) do gás inspirado até o capilar pulmonar (PEREIRA; NEDER; SBPT, 2002). Para sua medida foi utilizada a técnica de respiração única de 10 segundos, com respiração sustentada. Os valores da DLCO foram corrigidos de acordo com os níveis de hemoglobina (APÊNDICE G). Foi considerada reduzida quando estivesse menor do que 75% do valor previsto, de acordo com os valores de referências de Gaensler e Smith (1973).

De acordo com os resultados da espirometria, da medida de volumes pulmonares absolutos e da DLCO, as alterações da função pulmonar foram classificados em:

- **Distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO):** caracterizado pela redução do VEF_1 e da relação VEF_1/CVF com CV (CVF) preservados, redução isolada da relação VEF_1/CVF ou FEF_{25-75}/CVF nos pacientes com sintomas respiratórios;

- **Distúrbio ventilatório restritivo:** a redução da CPT com relação VEF_1/CVF e FEF_{25-75}/CVF preservados ou aumentados é o critério que caracteriza distúrbio ventilatório restritivo. Quando a CV e a CVF estão reduzidas na presença de VEF_1/CVF e FEF_{25-75}/CVF preservados ou aumentados também foi caracterizado como distúrbio ventilatório restritivo;
- **Distúrbio ventilatório combinado:** definido pela presença de obstrução associada à capacidade pulmonar total reduzida abaixo do nível esperado para obstrução (CPT menor que 90%). Na espirometria o distúrbio combinado pode ser inferido quando o distúrbio ventilatório obstrutivo estiver presente e com diferença entre os valores percentuais previstos para CVF e VEF_1 for menor ou igual a 12;
- **DLCO reduzida:** valores inferiores a 75% do previsto de acordo com as diretrizes para TFP 2002;
- **Aumento de VR e VR/CPT:** quando o VR se encontrava acima de 120% com a relação VR/CPT também aumentada foi considerado significativo em decorrência da importância desta alteração quando associado à obstrução nova nos pacientes após o transplante.

Para as análises descritivas e analíticas as alterações na função pulmonar foram classificadas em dois grupos: grupo 1: alterações da função pulmonar baseadas nas variáveis obtidas apenas na espirometria e grupo 2: alterações mensuradas quando se incluíam além da espirometria, medida de volumes pulmonares absolutos e da DLCO.

Os resultados de todos os TFP foram registrados também no prontuário médico do paciente.

4.5 ÓBITOS

As causas de óbito foram identificadas através de consulta aos prontuários. As principais causas foram: septicemia, septicemia associada a HAD, insuficiência respiratória aguda associada a insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória aguda associada a insuficiência hepática.

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

4.6.1 Análise preliminar

As informações coletadas sobre as variáveis categóricas (óbito, recidiva da doença de base, tabagismo, quimioterapia antes do TCTH, doenças pulmonares pré-existentes, DECHa, DECHc, sexo, regime de condicionamento, *status* do doador, profilaxia para DECH, doença hematológica, fonte de células e tempo até a CPNI, assim como aquelas medidas antes do transplante, após 100 dias, após seis meses, após um ano e após dois anos: dispnéia, tosse, expectoração, chieira, distúrbio ventilatório obstrutivo, distúrbio ventilatório restritivo baseado CV (CVF), distúrbio ventilatório restritivo baseado CPT, distúrbio ventilatório combinado e redução da difusão de monóxido de carbono foram digitadas em um banco de dados desenvolvido no Excel®. As covariáveis quantitativas CPT, VR, VR/CPT, capacidade vital (CV), CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, FEF_{25-75%}, FEF_{25-75%}/CVF e DLCO, também medidas ao longo do tempo, também foram digitadas nesse mesmo banco de dados. A idade e o tempo entre o diagnóstico da doença de base e o transplante, covariáveis quantitativas, também foram digitadas nesse mesmo banco de dados. Os resultados descritivos foram apresentados sob a forma de frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e da obtenção de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as quantitativas.

4.6.2 Análise univariada e multivariada para o desfecho óbito

Em todas as análises, o tempo de sobrevida foi considerado entre a data do transplante e a data da avaliação da função pulmonar nos diversos tempos para os pacientes sem o evento óbito, e entre a data do transplante até a data do óbito (evento óbito).

As seguintes características foram avaliadas se influenciam no desfecho óbito: fonte de células, *status* do doador, profilaxia para DECH, sexo, tipo de condicionamento, DECHa, doença pulmonar pré-existente, doença hematológica de base, quimioterapia antes do TCTH, idade e função pulmonar (espirometria e TFP), como apresentado na FIG. 6.

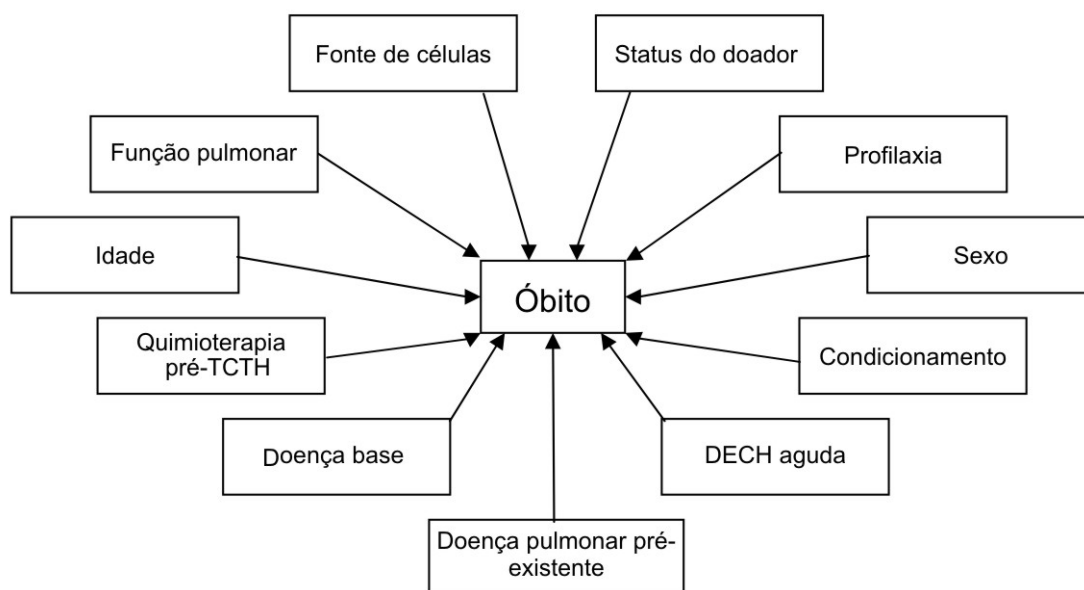


FIGURA 6: Variáveis avaliadas na evolução para óbito.

Fonte: Dados da pesquisa.

Essa avaliação foi conduzida em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada uma análise univariada através do método de Kaplan-Meier (1958) para identificar quais variáveis estavam associadas ao desfecho óbito dos pacientes. Juntamente a estas informações, os valores de p da TAB. 8 são correspondentes aos valores dos testes de *log-rank* bi-caudal, cujo objetivo foi comparar as curvas de sobrevivência. A quantificação do risco relativo (RR) e do intervalo de confiança (IC) foi feita por meio do ajuste do modelo de riscos proporcionais de Cox. Na segunda etapa, utilizou-se um modelo de regressão de Cox para verificar quais variáveis estavam associadas de maneira independente com a evolução para o óbito (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Todas as covariáveis com valor $-p \leq 0,25$ para o teste *log-rank* na análise univariada foram incluídas no modelo inicial. As covariáveis que isoladamente possuíam valor de $p \leq 0,05$ permaneceram para a próxima etapa, que consistiu em investigar se estas eram significativas. Adotando o mesmo critério, foram realizadas diversas análises até que restassem somente aquelas com valor de $p \leq 0,05$ indicando que elas apresentavam associação com significância estatística e independente.

As análises foram feitas através do *Software R*® e *Epi-Info*®, ambos de domínio públicos.

4.6.3 Análise univariada e multivariada para alterações na função pulmonar

Por se tratar de dados longitudinais, as análises univariadas consistiram em desenvolver modelos preliminares que tentaram explicar a variação de cada uma das variáveis respostas em função do momento, ou seja, as medições de cada uma das covariáveis separadamente (tempo).

As seguintes variáveis foram avaliadas se influenciam na alteração da função pulmonar: fonte de células, *status* do doador, profilaxia para DECH, sexo, condicionamento, DECHa, DECHc, doença pulmonar pré-existente, doença hematológica de base, quimioterapia, idade e tabagismo, como apresentado na FIG. 7.

Neste estudo, o tempo foi tratado da forma categórica. Foram considerados os momentos antes do transplante, após 100 dias, após seis meses, após um ano e após dois anos, respeitando apenas a ordem destas medidas e ignorando a diferença de tempo entre elas para cada paciente. O tempo de referência em todas as análises foi aquele antes do TCTH.

Para a comparação das variáveis respostas da alteração na função pulmonar utilizando todos os TFP e alteração na função pulmonar utilizando apenas a espirometria, foi desenvolvido modelo de regressão logística com efeitos aleatórios.

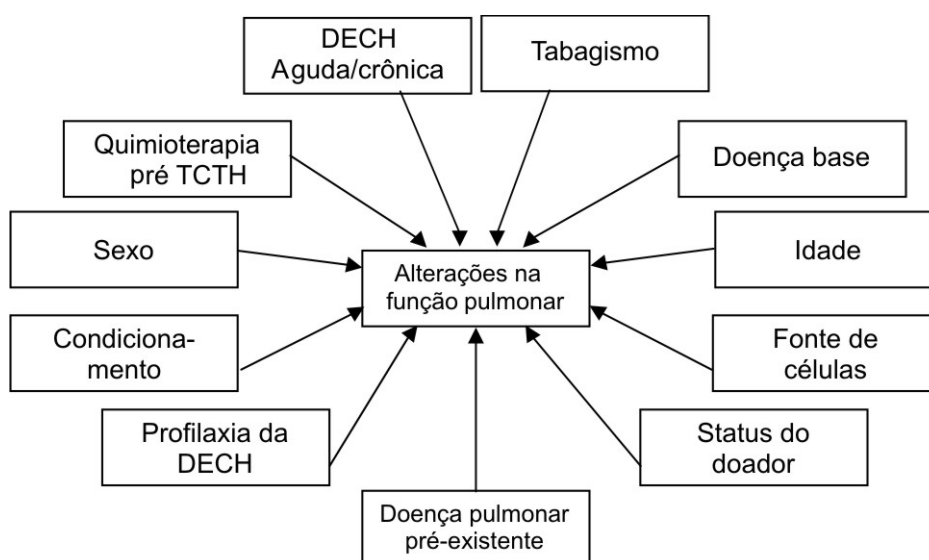


FIGURA 7: Variáveis avaliadas em relação às alterações na função pulmonar.

Fonte: Dados da pesquisa.

Todas as análises foram feitas através do *software* R, de domínio público.

4.6.4 Análises complementares

Compararam-se também os resultados das alterações da função pulmonar utilizando todos os TFP e somente espirometria. Para essa comparação foi utilizado o teste de *McNemar* e para quantificar essa associação foi realizado o cálculo das diferenças de proporções (SNEDECOR; COCHRAN, 1980).

4.7 COMITÊS DE ÉTICA

O projeto desta pesquisa, assim como o termo de consentimento livre e esclarecido, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) através do parecer número: ETIC 244/06, em 22 de setembro de 2006 (ANEXO A e B).

5 RESULTADOS

Entre janeiro de 2007 e dezembro de 2008, foram realizados 91 TCTH no Hospital das Clínicas UFMG-MG. Desses, 18 transplantes foram autólogos, 10 em pacientes abaixo de 15 anos e nove não tinham os TFP completos antes do transplante. Dessa forma, a amostra inicial se constituiu de 54 pacientes (FIG. 8).

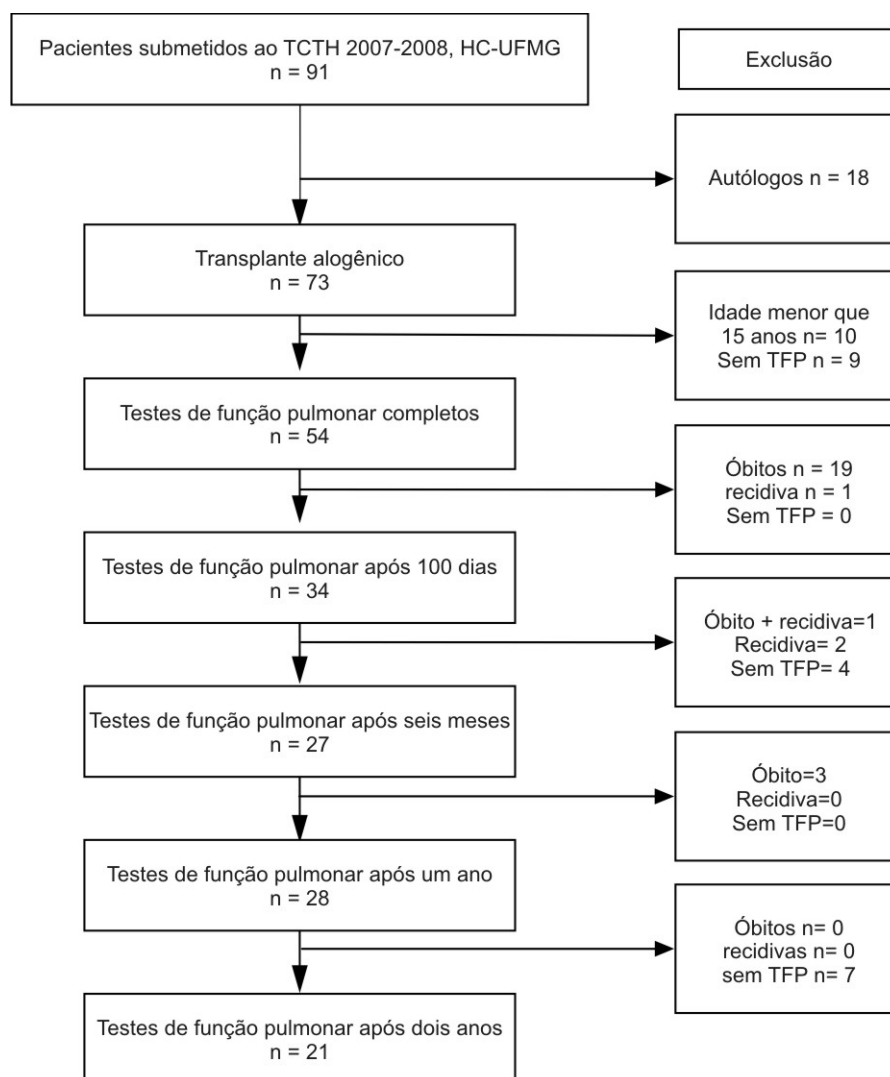


FIGURA 8: Fluxograma para a constituição final da amostra.

Fonte: Dados da pesquisa.

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA

A TAB. 1 apresenta a frequência das variáveis categóricas estudadas. As seguintes variáveis foram mais frequentes nesta amostra: sexo masculino (59%), aqueles que não evoluíram para óbito (57%), diagnóstico prévio de LMC ou outros diagnósticos (68%), a não recidiva (93%), os não fumantes (87%), aqueles que fizeram quimioterapia antes do TCTH (54%), a ausência de doença pulmonar pré-existente (98%) e os que não apresentaram CPNI (85%). Dos pacientes submetidos ao transplante, apenas 23% tiveram DECHa e 47% tiveram DECHc. O regime de condicionamento mais freqüente foi sem o anticorpo monoclonal alentuzumabe (72%), com profilaxia para DECH com ciclosporina e metotrexato (65,0%), com fonte de células proveniente da medula óssea (57%) e com doadores aparentados (91%). Observa-se ainda que quatro pacientes tiveram CPNI antes de seis meses sendo que a etiologia em dois foi HAD, um com BOOP e um com o obstrução ao fluxo aéreo (OFA) nova. Todos evoluíram para o óbito, exceto aquele com OFA nova. Após seis meses, três (6%) pacientes desenvolveram OFA e após dois anos não foi observado nenhum evento novo. Dentre aqueles que desenvolveram OFA nova, dois melhoraram durante o acompanhamento.

TABELA 1: Descrição das características relacionadas ao paciente e ao transplante.

	Características	Frequência	
		n	%
Sexo	Masculino	32	59,3
	Feminino	22	40,7
Óbito	Sim	23	42,6
	Não	31	57,4
Doença hematológica	LMC e outros diagnósticos*	37	68,5
	Anemia aplásica	17	31,5
Recidiva	Sim	4	7,4
	Não	50	92,6
Tabagismo	Sim	7	13,0
	Não	47	87,0
Quimioterapia	Sim	29	53,7
	Não	25	46,3
Doença pulmonar pré-existente	Sim	1	1,9
	Não	53	98,1
CPNI	Sim	7	15,0
	Não	47	85,0
DECHa	Sim	18	33,3
	Não	36	66,7

Características	Frequência	
	n	%
DECHc	Sim	14 46,7
	Não	16 53,3
	Não se aplica	24 -
Regime de condicionamento	Com alentuzumabe	15 27,8
	Sem alentuzumabe	39 72,2
Profilaxia da DECH	Ciclosporina + metotrexato	35 64,8
	Ciclosporina	19 35,2
Fonte de células	Medula óssea	31 57,4
	Células tronco	22 40,7
	Cordão	1 1,9
Status do doador	Aparentado	49 90,7
	Não aparentado	5 9,3
Tempo até a CPNI	Antes de 100 dias (HAD)	2 4,3
	Após 100 dias (BOOP, OFA)	2 4,3
	Após seis meses (OFA)	1 2,1
	Após um ano (OFA)	2 4,3
	Após dois anos	0 0,0
	Não tiveram	47 85,0

Legenda: (*) Leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica aguda, mielodisplasia, linfoma Hodgkin e linfoma não Hodgkin.

Fonte: Dados da pesquisa.

A TAB. 2 apresenta a descrição da idade e tempo entre o diagnóstico da doença e o transplante. Nota-se que em média a idade dos pacientes é de 31,6 anos e o tempo entre o diagnóstico da doença e o transplante foi de 14,6 meses.

TABELA 2: Descrição da idade e tempo entre o diagnóstico da doença e o transplante.

Característica	n	Média	D.P.	Mínimo	1º Q	Mediana	3º Q	Máximo
Idade (anos)	54	31,6	12,3	15,0	21,5	29,0	41,3	58,0
Duração (meses)	54	14,6	17,9	1,0	4,0	7,0	18,0	94,0

Fonte: Dados da pesquisa.

Os “*Box-plots*” das características descritas na TAB. 2 são apresentados nas Figuras 9 e 10.

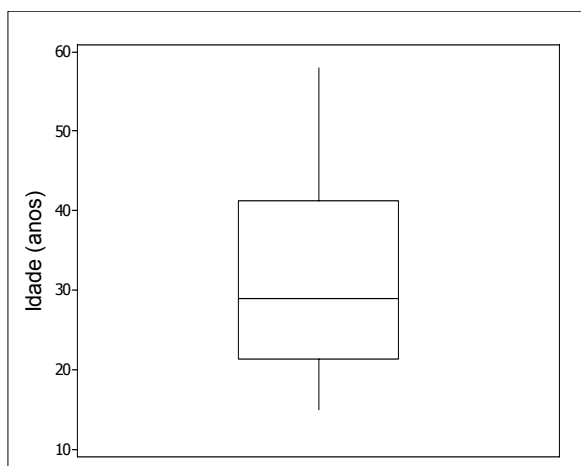


FIGURA 9: *Box-plots* da idade dos pacientes.

Fonte: Dados da pesquisa.

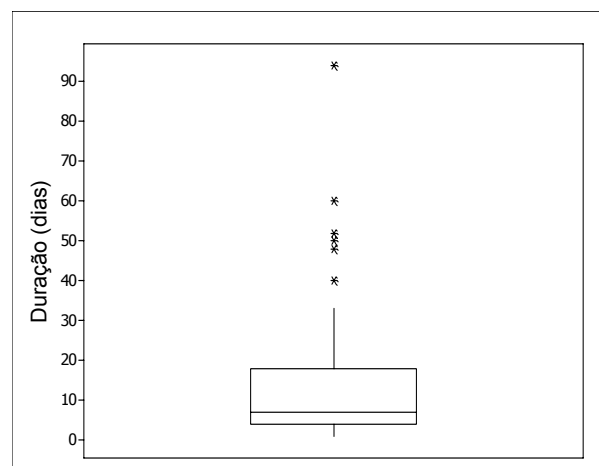


FIGURA 10: *Box-plots* da duração entre diagnóstico e o transplante

Fonte: Dados da pesquisa.

A TAB. 3 apresenta a frequência dos distúrbios ventilatórios medidos ao longo do tempo. Observou-se para todas as características maior frequência de pacientes que não apresentam distúrbios ao longo do tempo. Destaca-se que o aumento do VR e da relação VR/CPT não esteve associada a distúrbio ventilatório obstrutivo antes e nem após o TCTH. Deve-se ressaltar que apenas um paciente com OFA antes do TCTH sobreviveu após 100 dias e que a maioria dos pacientes não apresentam alteração ao longo do tempo. Todos os resultados alterados antes e após o TCTH foram informados aos médicos assistentes. Entre os cinco pacientes em que se constatou OFA nova, em três houveram intervenção específica: um paciente com BOOP que evoluiu para óbito e dois com obstrução ao fluxo aérea nova que melhoraram. Todos os pacientes com capacidade vital reduzida apresentaram CPT também reduzida.

A TAB. 4 apresenta a frequência das alterações na função pulmonar medidas ao longo do tempo apenas pela espirometria e pelos TFP (medida de volumes, espirometria e DLCO). Observou-se maior frequência de pacientes que não apresentam alteração ao longo do tempo.

A TAB. 5 apresenta a frequência da CPNI mediada ao longo do tempo. Observou-se maior frequência de pacientes que não tiveram complicação pulmonar ao longo do tempo.

A TAB. 6 apresenta a frequência das manifestações clínicas medidas ao longo do tempo. Percebeu-se que para dispnéia antes do transplante, 16,7% dos

pacientes apresentavam dispnéia grau 0, após 100 dias 44,1%, após seis meses 50%, após um ano 59,3% e após dois anos para 57,3%. Para tosse e expectoração nota-se maior frequência de pacientes que não apresentam estas manifestações clínicas ao longo do tempo.

TABELA 3: Descrição dos distúrbios ventilatórios e alteração na difusão de monóxido de carbono (DLCO) nos pacientes medidos ao longo do tempo.

Características		Antes do transplante		Após 100 dias		Após seis meses		Após um ano		Após dois anos	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Distúrbio ventilatório obstrutivo	Sim	5	9,3	3	8,8	2	7,4	3	10,7	2	9,5
	Não	49	90,7	31	91,2	25	92,6	25	89,3	19	90,5
Distúrbio ventilatório restritivo baseado capacidade vital	Sim	5	9,3	3	8,8	3	11,1	2	7,1	2	9,5
	Não	49	90,7	31	91,2	24	88,9	26	92,9	19	90,5
Distúrbio ventilatório baseado capacidade pulmonar total	Sim	5	9,3	3	8,8	3	11,1	2	7,1	2	9,5
	Não	49	90,7	31	91,2	24	88,9	26	92,9	19	90,5
Distúrbio ventilatório combinado	Sim	0	0,0	0	0,0	1	3,7	1	3,6	1	4,8
	Não	54	100,0	34	100,0	26	96,3	27	96,4	20	95,2
Volume residual aumentado e VR/CPT aumentada	Sim	4	7,4	4	11,8	2	7,4	2	7,1	4	19,0
	Não	50	92,6	30	88,2	25	92,6	26	92,9	17	81,0
Difusão monóxido de carbono reduzida	Sim	2	3,7	5	14,7	2	7,4	0	0,0	2	9,5
	Não	52	96,3	29	85,3	25	92,6	28	100,0	19	90,5

Legenda: DLCO: difusão de monóxido de carbono, VR: volume residual, CPT: capacidade pulmonar total.

Fonte: Dados da pesquisa.

TABELA 4: Descrição das alterações da função pulmonar medidas ao longo do tempo.

Características	Antes do transplante		Após 100 dias		Após seis meses		Após um ano		Após dois anos	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alteração na função pulmonar										
1) Testes de função pulmonar										
Sim	14	25,9	14	41,2	9	33,3	8	28,6	9	42,9
Não	40	74,1	20	58,8	18	66,7	20	71,4	12	57,1
2) Apenas com valores de espirometria										
Sim	10	18,5	6	17,6	6	22,2	6	21,4	5	23,8
Não	44	81,5	28	82,4	21	77,8	22	78,6	16	76,2

Fonte: Dados da pesquisa.

TABELA 5: Descrição da complicação pulmonar não-infecciosa medido ao longo do tempo.

Características		Antes de 100 dias		Após 100 dias		Após seis meses		Após um ano		Após dois anos	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Complicação pulmonar não-infecciosa	Sim	2	3,70	2	6,6	1	3,7	2	7,1	0	0,0
	Não	52	96,3	32	93,4	26	96,3	26	92,9	21	100,0

Fonte: Dados da pesquisa.

TABELA 6: Descrição das manifestações clínicas medidas ao longo do tempo.

Características		Antes do transplante		Após 100 dias		Após seis meses		Após um ano		Após dois anos	
		N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dispneia	Grau 0	9	16,7	15	44,1	13	50,0	16	57,1	12	57,1
	Grau 1	21	38,9	15	44,1	9	34,6	10	35,7	5	23,8
	Grau 2	19	35,2	3	8,8	3	11,5	2	7,2	4	19,1
	Grau 3	5	9,3	1	2,9	1	3,9	0	0,0	0	0,0
	Grau 4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tosse	Sim	4	7,4	4	13,3	6	22,2	6	21,4	0	0,0
	Não	50	92,6	30	86,7	21	77,8	22	78,6	21	100,0
Expectoração	Sim	1	1,9	0	0,0	3	11,1	1	3,6	1	4,8
	Não	53	98,1	34	100,0	24	88,9	27	96,4	20	95,2
Chieira	Sim	1	1,9	1	3,0	0	0,0	2	7,1	1	4,8
	Não	53	98,1	33	97,0	27	100,0	26	92,9	20	95,2

Fonte: Dados da pesquisa.

A descrição das características quantitativas dos TFP medidas ao longo do tempo encontra-se na TAB. 1 do APÊNDICE H.

5.2 EVOLUÇÃO PARA ÓBITO

5.2.1 Análise univariada

O óbito ocorreu em 42,6% dos pacientes. A curva de sobrevivência dos pacientes que evoluíram ou não para óbito é apresentada na FIG. 11. A linha mais escura indica a curva de sobrevivência e as duas linhas, mais claras, pontilhadas os respectivos limites do intervalo a 95% de confiança. Os traços perpendiculares à linha contínua escura são as censuras (pacientes que não evoluíram para óbito ou

tiveram perda de acompanhamento). Na TAB. 7 são apresentadas as probabilidades de sobrevivência para os tempos em que ocorreram óbitos.

TABELA 7: Estimativas de Kaplan-Meier.

Tempo (dias)	Nº de indivíduos sob risco	Nº de falhas	Probabilidade de sobrevivência	Desvio-padrão	IC 95%	
					Limite inferior	Limite superior
11	54	1	0,98	0,02	0,95	1,00
14	53	1	0,96	0,03	0,91	1,00
17	52	1	0,94	0,03	0,89	1,00
18	51	1	0,93	0,04	0,86	1,00
19	50	2	0,89	0,04	0,81	0,98
22	48	1	0,87	0,05	0,79	0,97
28	47	1	0,85	0,05	0,76	0,95
31	46	2	0,82	0,05	0,72	0,93
37	44	2	0,78	0,06	0,67	0,90
46	42	1	0,76	0,06	0,65	0,88
48	41	1	0,74	0,06	0,63	0,87
66	39	1	0,72	0,06	0,61	0,85
69	38	1	0,70	0,06	0,59	0,84
76	37	1	0,68	0,06	0,57	0,82
85	36	1	0,67	0,06	0,55	0,80
100	35	1	0,65	0,07	0,53	0,79
123	32	1	0,63	0,07	0,51	0,77
236	31	1	0,61	0,07	0,49	0,75
241	30	1	0,59	0,07	0,47	0,74
353	29	1	0,57	0,07	0,45	0,72

Fonte: Dados da pesquisa.

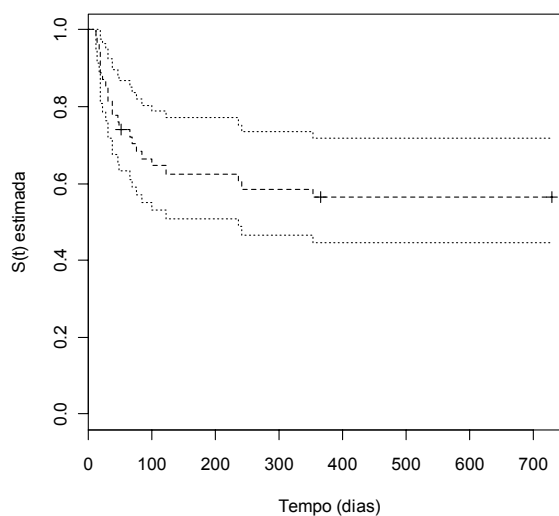


FIGURA 11: Curva de sobrevivência dos pacientes em relação ao desfecho óbito.

Fonte: Dados da pesquisa.

A TAB. 8 apresenta o teste de *log-rank* para comparação entre aqueles que evoluíram para óbito ou não e as variáveis do estudo. Os resultados ilustrados na TAB. 8 estão presentes nas Figuras 1 a 11 (APÊNDICE H) que são as curvas de sobrevivência estimadas por meio do estimador de Kaplan-Meier. Observa-se que o *status* do doador, profilaxia para DECH, doença pulmonar pré-existente, e alteração da função pulmonar utilizando todos os TFP e os resultados apenas da espirometria, são as variáveis possíveis para comporem um modelo preliminar para explicar o tempo até o óbito (valor *-p* inferior a 0,25).

Deve ser ressaltado que para a característica fonte de células, não foi incluído o único paciente submetido ao transplante por cordão umbilical.

TABELA 8: Resultados da análise univariada em relação ao evento óbito.

Características		Evento	Sem evento	Estatística de teste	Valor <i>-p</i>	
Gênero	Masculino	15	17	1,1	0,285 ¹	
	Feminino	8	14			
Quimioterapia	Sim	9	16	0,5	0,467 ¹	
	Não	14	15			
Fonte de células	Medula óssea	11	20	1,1	0,291 ¹	
	Células tronco	11	11			
Status do doador	Aparentado	18	31	26,6	<0,001 ¹	
	Não aparentado	5	0			
Profilaxia	Ciclosporina + outro medicamento	18	17	2,5	0,117 ¹	
	Ciclosporina	5	14			
Doença hematológica	Leucemia ou outros diagnósticos	19	18	3,3	0,697 ¹	
	Anemia aplásica	4	13			
Doença pulmonar pré-existente	Sim	1	0	2,4	0,126 ¹	
	Não	22	31			
Condicionamento	Com alentuzumabe	17	22	0,1	0,789 ¹	
	Sem alentuzumabe	6	9			
Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda	Sim	9	9	0,1	0,772 ¹	
	Não	14	22			
Idade (anos)		31	23	-	0,356 ²	
Alteração na função pulmonar	1) Teste de função pulmonar	Sim	9	5	4,0	0,044 ¹
		Não	14	26		
	2) Apenas com valores da espirometria	Sim	8	2	9,6	0,001 ¹
		Não	15	29		

Legenda: 1: Teste de *log-rank*; 2: Modelo de Cox

Fonte: Dados da pesquisa.

5.2.2 Análise multivariada

O modelo multivariado final é apresentado na TAB. 9, sendo que as características presentes neste modelo foram “status” do doador, doença pulmonar pré-existente e alteração da função pulmonar utilizando apenas os testes espirométricos. Observa-se que o risco de óbito para pacientes com doadores não aparentados é 11 vezes o risco de óbito de pacientes com doadores aparentados. Já o risco de óbito dos pacientes que tiveram algum tipo de doença pulmonar pré-existente é de aproximadamente três vezes o risco de morte daqueles que não apresentaram nenhuma doença pulmonar pré-existente. Nota-se ainda que o risco de óbito dos pacientes com alteração na função pulmonar (utilizando apenas os valores espirométricos) tende a ser cerca de três vezes o risco dos pacientes que não apresentaram alteração na função pulmonar. Os passos de implementação da estratégia de seleção das covariáveis podem ser vistos na TAB. 2 do APÊNDICE H.

TABELA 9: Resultados do ajuste do modelo com apenas os valores da espirometria.

Modelo final		Coefficiente	Erro-padrão	Risco relativo	IC 95%	Valor - <i>p</i>
Status do doador	Não aparentado	2,4	0,6	11,0	3,2 a 38,1	<0,001
	Aparentado					
Doença pulmonar pré-existente	Sim	1,1	0,5	3,0	1,04 a 8,8	0,042
	Não			1,0		
Alteração na função pulmonar (espirometria)	Sim	1,2	0,5	3,2	1,3 a 7,9	0,012
	Não			1,0		

Fonte: Dados da pesquisa.

Um modelo alternativo (TAB. 10) foi ajustado, substituindo a alteração na função pulmonar calculada utilizando apenas os índices espirométricos pela alteração na função pulmonar utilizando todos os TFP. Este ajuste foi realizado devido a similaridade clínica entre as variáveis. Observou-se para a alteração na função pulmonar uma tendência de significância estatística (valor *-p* igual a 0,058), motivo pelo qual essa variável foi mantida no modelo final. Os passos de implementação da estratégia de seleção das covariáveis podem ser vistos na TAB. 3 do APÊNDICE H.

Nessa análise, o risco de óbito nos pacientes que tiveram doadores não aparentados foi aproximadamente 13 vezes o risco dos pacientes que tiveram doadores aparentados. Já o risco de morte dos pacientes que tiveram doença

pulmonar pré-existente foi três vezes o risco dos pacientes que não a tiveram. Pacientes que apresentaram alteração na função pulmonar utilizando todos os TFP apresentaram aproximadamente duas vezes o risco de morte em comparação com os pacientes sem alteração na função pulmonar. A adequação desses modelos para análises são apresentados na TAB. 4 do APÊNDICE H.

TABELA 10: Resultados do ajuste do modelo final com todos os testes de função pulmonar (TFP).

Modelo alternativo		Coefficiente	Erro-padrão	Risco relativo	IC 95%	Valor -p
Status do doador	Não aparentado	2,5	0,6	12,6	3,7 a 42,6	0,005
	Aparentado			1,0		
Doença pulmonar pré-existente	Sim	1,1	0,5	3,0	1,03 a 8,7	0,043
	Não			1,0		
Alteração na função pulmonar (TFP)	Sim	0,8	0,4	2,3	0,97 a 5,5	0,058
	Não			1,0		

Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 ALTERAÇÃO NA FUNÇÃO PULMONAR UTILIZANDO OS RESULTADOS DA ESPIROMETRIA

Os resultados da análise univariada para a alteração na função pulmonar utilizando apenas a espirometria são apresentados na TAB. 11. As covariáveis avaliadas foram: sexo, *status* do doador, quimioterapia, doença hematológica, DECHa, DECHc, regime de condicionamento, fonte de células, profilaxia para DECH, idade e tabagismo. Como a ocorrência de CPNI nos pacientes após o TCTH foi muito baixa essa variável não pode ser utilizada como variável resposta. Essa análise consistiu em comparar as covariáveis separadamente em função do tempo (antes do transplante, após 100 dias, após seis meses, após um ano e após dois anos). Na parte superior da tabela são apresentados os resultados relacionados ao tempo e na parte inferior os resultados para cada uma das covariáveis. Para o tempo considerou-se como referência o momento anterior ao transplante, assim, todos os demais tempos foram comparados com essa categoria.

TABELA 11: Influência das covariáveis na alteração da espirometria de acordo com o tempo.

	Covariável	Sexo	Status do doador	Quimioterapia	Doença hematológica	DECHa	DECHc	Condicionamento	Fonte de células	Profilaxia	Idade (anos)	Tabagismo	
Tempo	Após 100 dias	Valor -p	0,286	0,157	0,312	0,228	0,338	0,218	0,372	0,392	0,522	0,291	0,188
		Coeficiente	1,2	1,8	1,1	1,4	1,0	1,8	0,9	0,9	0,9	1,1	1,6
		OR	3,2	5,9	3,0	4,0	2,6	5,8	2,5	2,5	2,4	3,1	5,0
		IC 95%	0,4 a 27,1	0,5 a 67,7	0,4 a 25,0	0,4 a 38,9	0,4 a 19,0	0,4 a 95,2	0,3 a 19,4	0,3 a 21,5	0,2 a 36,7	0,4 a 24,6	0,5 a 55,9
		Valor -p	0,170	0,106	0,172	0,116	0,180	0,089	0,218	0,250	0,339	0,204	0,117
		Coeficiente	1,6	2,1	1,6	1,9	1,4	2,4	1,3	1,3	1,3	1,4	2,0
		OR	4,8	8,4	4,7	6,8	4,1	11,4	3,8	3,7	3,7	4,1	7,6
		IC 95%	0,5 a 45,1	0,6 a 111,4	0,5 a 44,1	0,6 a 74,9	0,5 a 32,4	0,7 a 190,5	0,5 a 31,9	0,4 a 35,1	0,2 a 54,7	0,5 a 36,6	0,6 a 97,2
		Valor -p	0,062	0,029	0,063	0,033	0,070	0,033	0,085	0,051	0,172	0,079	0,034
		Coeficiente	2,2	3,0	2,2	2,7	2,0	3,2	1,9	2,4	1,9	2,1	2,9
		OR	9,2	20,7	9,1	15,3	7,1	24,0	6,9	10,5	6,8	8,1	17,9
		IC 95%	0,9 a 94,9	1,4 a 315,6	0,9 a 93,4	1,2 a 189,5	0,9 a 59,9	1,3 a 454,0	0,8 a 62,8	0,99 a 110,3	0,4 a 108,7	0,8 a 78,3	1,2 a 262,5
		Valor -p	0,037	0,012	0,035	0,019	0,037	0,021	0,047	0,034	0,123	0,031	0,022
	Coeficiente	2,6	3,4	2,7	3,2	2,4	3,6	2,4	2,7	2,4	14,7	3,3	
	OR	14,1	30,4	14,2	24,3	11,1	37,2	10,7	15,1	10,6	19,8	27,5	
	IC 95%	1,2 a 167,4	1,7 a 539,9	1,2 a 167,8	1,7 a 352,3	1,1 a 106,7	1,7 a 792,8	1,03 a 111,3	1,2 a 185,6	0,5 a 214,1	1,3 a 169,2	1,6 a 470,1	
	Muda com o tempo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	
	Codificação	0: Masculino 1: Feminino	0: Aparentado 1: Não aparentado	0: Não realizado 1: Realizado	0: Leucemia e outros diagnósticos 1: Anemia aplásica	0: Não 1: Sim	0: Não 1: Sim	1: Com alen-tuzumabe 0: Sem alen-tuzumabe	0: Medula óssea 1: Células tronco	0: Ciclosporina + metotrexato 1: Ciclosporina	-	0: Não fumante 1: Fumante	
	Valor -p	0,624	0,491	0,646	0,357	0,456	0,822	0,685	0,795	0,558	0,915	0,891	
	Coeficiente	1,2	4,6	1,1	-3,7	-1,5	-0,6	0,9	0,7	-1,5	0,01	-1,5	
	OR	3,3	95,6	3,0	0,02	0,2	0,5	2,5	1,9	0,2	1,0	0,2	
	IC 95%	0,02 a 419,2	0,001 a 41251,0	0,02 a 354,6	10,0 a 63,6	0,003 a 12,2	0,002 a 137,7	0,03 a 189,1	0,01 a 311,5	0,001 a 37,0	0,9 a 1,2	0,001 a 386344493,6	

Fonte: Dados da pesquisa.

Observou-se diferença com significância estatística (valor $-p \leq 0,05$) para a alteração na função pulmonar dois anos após o transplante considerando a análise com cada uma das covariáveis separadamente exceto para profilaxia da DECH. Nota-se ainda significância estatística (valor $-p \leq 0,05$) ou tendência de significância estatística (valor $-p$ próximo a 0,05) comparando-se as alterações da espirometria antes e após um ano do transplante, exceto para profilaxia da DECH. Essas observações estão detalhadas em negrito. Observou-se também que o sexo, “*status*” do doador, quimioterapia, doença hematológica, DECHa, DECHc, regime de condicionamento, fonte de células, profilaxia para DECH, idade e tabagismo não influenciaram na alteração na função pulmonar utilizando apenas a espirometria.

No modelo final, apresentado na TAB. 12, apenas o tempo de acompanhamento foi um fator associado à alteração na função pulmonar utilizando apenas a espirometria.

TABELA 12: Modelo final para alteração na função pulmonar utilizando apenas a espirometria (*).

Covariável	Coefficiente	Erro padrão	Valor $-p$	OR	IC 95%
Constante	-5,9	1,3	<0,001		
Tempo					
Antes do transplante				1,0	
Após 100 dias	1,1	1,1	0,309	3,0	0,4 a 24,1
Após seis meses	1,5	1,1	0,173	4,6	0,5 a 41,2
Após um ano	2,1	1,2	0,065	8,5	0,9 a 83,1
Após dois anos	2,6	1,2	0,037	13,4	1,2 a 150,0

Legenda: (*) Modelo multivariado de regressão logística com efeitos aleatórios.

Fonte: Dados da pesquisa.

5.4 ALTERAÇÃO NA FUNÇÃO PULMONAR UTILIZANDO TODOS OS TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR

Os resultados da análise univariada para a alteração na função pulmonar utilizando todos os TFP são apresentados na TAB. 13. As covariáveis avaliadas foram: sexo, *status* do doador, quimioterapia, doença hematológica, DECHa, DECHc, condicionamento, fonte de células, profilaxia para DECH, idade e tabagismo. Como a ocorrência de CPNI nos pacientes após o TCTH foi muito baixa essa variável não pode ser utilizada como variável resposta.

TABELA 13: Influência das covariáveis na alteração nos TFP de acordo com o tempo.

	Covariável	Sexo	Status do doador	Quimioterapia	Doença hematológica	DECHa	DECHc	Condicionamento	Fonte de células	Profilaxia	Idade (anos)	Tabagismo		
Tempo	Após 100 dias	Valor - p	0,024	0,019	0,024	0,018	0,023	0,012	0,024	0,017	0,023	0,023	0,014	
		Coefficiente	1,3	1,4	1,3	1,4	1,3	2,0	1,3	1,4	1,3	1,3	2,2	
		OR	3,7	4,0	3,7	4,0	3,7	7,5	3,7	4,1	3,7	3,7	8,6	
		IC 95%	1,2 a 11,8	1,3 a 13,0	1,2 a 11,6	1,3 a 12,8	1,2 a 11,7	1,5 a 37,0	1,2 a 11,5	1,3 a 13,1	1,2 a 11,7	1,2 a 11,7	1,5 a 48,6	
		Após seis meses	Valor - p	0,265	0,216	0,244	0,207	0,253	0,076	0,274	0,204	0,252	0,256	0,093
		Coefficiente	0,7	0,8	0,8	0,8	0,7	1,5	0,7	0,8	0,8	0,7	1,6	
		OR	2,1	2,3	2,1	2,3	2,1	4,4	2,0	2,3	2,1	2,1	4,9	
		IC 95%	0,6 a 7,4	0,6 a 8,3	0,6 a 7,6	0,6 a 8,3	0,6 a 7,5	0,9 a 22,9	0,6 a 7,2	0,6 a 8,5	0,6 a 7,5	0,6 a 7,4	0,8 a 31,5	
		Após um ano	Valor - p	0,368	0,314	0,340	0,286	0,366	0,121	0,383	0,298	0,360	0,361	0,092
		Coefficiente	0,6	0,7	0,6	0,7	0,6	1,3	0,6	0,7	0,6	0,6	1,6	
		OR	1,8	2,0	1,9	2,0	1,8	3,7	1,8	2,0	1,8	1,8	5,2	
		IC 95%	0,5 a 6,6	0,5 a 7,3	0,5 a 6,8	0,6 a 7,6	0,5 a 6,6	0,7 a 19,7	0,5 a 6,4	0,5 a 7,5	0,5 a 6,6	0,5 a 6,6	0,8 a 34,9	
	Após dois anos	Valor - p	0,017	0,014	0,015	0,011	0,016	0,004	0,018	0,012	0,016	0,016	0,018	
	Coefficiente	1,6	1,7	1,6	1,8	1,6	2,4	1,6	1,7	1,6	1,6	2,4		
	OR	5,0	5,4	5,2	5,8	5,0	11,2	4,8	5,6	5,0	5,1	10,8		
	IC 95%	1,3 a 18,7	1,4 a 20,8	1,4 a 19,5	1,5 a 22,4	1,3 a 18,8	2,1 a 60,4	1,3 a 17,9	1,4 a 21,4	1,3 a 18,8	1,4 a 19,0	1,5 a 77,6		
	Muda com o tempo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não		
	Codificação	0: Masculino 1: Feminino	0: aparentado 1: Não aparentado	0: Não realizado 1: Realizado	0: Leucemia e outros diagnósticos 1: Anemia aplásica	0: Não 1: Sim	0: Não 1: Sim	1: Com alen-tuzumabe 0: Sem alen-tuzumabe	0: Medula óssea 1: Células tronco	0: Ciclosporina + metotrexato 1: Ciclosporina	-	0: Não fumante 1: Fumante		
	Valor -p	0,701	0,433	0,354	0,126	0,759	0,366	0,303	0,876	0,835	0,607	0,572		
	Coefficiente	0,3	1,1	1,2	-1,1	-0,2	-0,8	0,8	0,1	-0,2	-0,01	-1,3		
	OR	1,3	3,0	3,4	0,3	0,8	0,5	2,1	1,1	0,9	0,98	0,3		
	IC 95%	0,3 a 5,0	0,2 a 45,8	0,2 a 44,5	0,1 a 1,4	0,2 a 3,3	0,1 a 2,5	0,5 a 8,8	0,3 a 4,5	0,2 a 3,5	0,9 a 1,04	0,002 a 26,9		

Fonte: Dados da pesquisa.

Essa análise consistiu em comparar as covariáveis separadamente em função do tempo (antes do transplante, após 100 dias, após seis meses, após um ano e após dois anos). Na parte superior da tabela são apresentados os resultados relacionados ao tempo e na parte inferior os resultados para cada uma das covariáveis. Para o tempo considerou-se como referência o momento anterior ao transplante, assim, todos os demais tempos foram comparados com essa categoria.

Observou-se diferença com significância estatística (valor $-p \leq 0,05$) para a alteração na função pulmonar utilizando todos os TFP comparando-se 100 dias após e dois anos após o transplante em relação a antes do transplante. Nota-se ainda tendência de significância estatística (valor $-p$ próximo a 0,05) comparando-se após seis meses e após um ano de transplante em relação ao período antes do transplante. O sexo, quimioterapia, *status* do doador, DECHa, DECHc, condicionamento, fonte de células, profilaxia para DECH, idade e tabagismo não influenciaram na alteração da função pulmonar utilizando todos os TFP.

Destaca-se que apenas o tempo após 100 dias e dois anos (TAB. 14) foram fatores associados à alteração na função pulmonar utilizando todos os TFP.

TABELA 14: Modelo final para alteração na função pulmonar utilizando todos os testes de função pulmonar (TFP) (*).

Covariável	Coefficiente	Erro padrão	Valor $-p$	OR	IC 95%
Constante	-1,7	0,5	<0,001		
Tempo					
Antes do transplante					
Após 100 dias	1,3	0,6	0,023	3,8	1,2 a 11,8
Após seis meses	0,8	0,7	0,251	2,1	0,6 a 7,5
Após um ano	0,6	0,7	0,361	1,8	0,5 a 6,6
Após dois anos	1,6	0,7	0,016	5,0	1,3 a 18,8

Legenda: (*): Modelo multivariado de regressão logística com efeitos aleatórios.

Fonte: Dados da pesquisa.

5.5 ANÁLISES COMPLEMENTARES

As Tabelas 15, 16, 17, 18 e 19 apresentam as comparações dos resultados da alteração na função pulmonar (todos os testes de função pulmonar versus testes espirométricos). Nas colunas estão representados os resultados dos testes

espirométricos e nas linhas estão representados os resultados utilizando todos os testes de função pulmonar realizados neste estudo.

Observa-se que, para essas comparações constatou-se diferença estatística significativa (valor $-p \leq 0,05$) entre os testes antes do transplante, após 100 dias e após dois anos do transplante.

TABELA 15: Comparação do resultado da alteração na função pulmonar utilizando todos os testes (Sim versus Não) com o resultado da espirometria antes do transplante.

TFP alterados	Espirometria alterada		Valor $-p$	$\hat{P}_{Esp} - \hat{P}_{Alt}$ (%)	IC 95%
	Sim	Não			
Sim	10	4	0,045	-7,4	-15,3 a 0,5
Não	0	40			

Legenda: $\hat{P}_{Esp} - \hat{P}_{Alt}$: Proporção na espirometria menos proporção utilizando todos os testes.

Fonte: Dados da pesquisa.

TABELA 16: Comparação do resultado da alteração na função pulmonar utilizando todos os testes (Sim versus Não) com o resultado da espirometria após 100 dias do transplante.

TFP alterados	Espirometria alterada		Valor $-p$	$\hat{P}_{Esp} - \hat{P}_{Alt}$ (%)	IC 95%
	Sim	Não			
Sim	6	8	0,004	-23,5	-39,2 a -7,8
Não	0	20			

Legenda: $\hat{P}_{Esp} - \hat{P}_{Alt}$: Proporção na espirometria menos proporção utilizando todos os testes.

Fonte: Dados da pesquisa.

TABELA 17: Comparação do resultado da alteração na função pulmonar utilizando todos os testes (Sim versus Não) com o resultado da espirometria após seis meses do transplante.

TFP alterados	Espirometria alterada		Valor $-p$	$\hat{P}_{Esp} - \hat{P}_{Alt}$ (%)	IC 95%
	Sim	Não			
Sim	6	3	0,083	-29,6	-54,0 a 5,3
Não	0	18			

Legenda: $\hat{P}_{Esp} - \hat{P}_{Alt}$: Proporção na espirometria menos proporção utilizando todos os testes.

Fonte: Dados da pesquisa.

TABELA 18: Comparação do resultado da alteração na função pulmonar utilizando todos os testes (Sim versus Não) com o resultado da espirometria após um ano de transplante.

TFP alterados	Espirometria alterada		Valor - <i>p</i>	$\hat{p}_{Esp} - \hat{p}_{Alt}$ (%)	IC 95%
	Sim	Não			
Sim	6	2	0,157	-7,1	-18,5 a 4,2
Não	0	20			

Legenda: $\hat{p}_{Esp} - \hat{p}_{Alt}$: Proporção na espirometria menos proporção utilizando todos os testes.

Fonte: Dados da pesquisa.

TABELA 19: Comparação do resultado da alteração na função pulmonar utilizando todos os testes (Sim versus Não) com o resultado da espirometria após dois anos de transplante.

TFP alterados	Espirometria alterada		Valor - <i>p</i>	$\hat{p}_{Esp} - \hat{p}_{Alt}$ (%)	IC 95%
	Sim	Não			
Sim	5	4	0,045	-40,0	-71,6 a -8,4
Não	0	12			

Legenda: $\hat{p}_{Esp} - \hat{p}_{Alt}$: Proporção na espirometria menos proporção utilizando todos os testes.

Fonte: Dados da pesquisa.

6 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que a maioria dos pacientes (74%) apresentaram TFP (medida de volumes pulmonares absolutos, espirometria e DLCO) normais antes do TCTH e que mesmo aqueles que apresentaram alterações desses testes antes do TCTH, não foram impedidos de realizar o procedimento.

Em nossos pacientes constatamos que apenas o tempo esteve associado às alterações da função pulmonar. Essas alterações foram notadas após dois anos, quando se analisou apenas a espirometria e aos 100 dias e dois anos, quando na análise foram também incluídos os demais TFP. A frequência das anormalidades funcionais antes do TCTH foi de 26% e após dois anos 43% quando avaliamos todos os TFP e 19% e 24% quando avaliamos somente a espirometria. Após dois anos, a alteração mais significativa se deu em virtude de quatro pacientes que apresentaram aumento do VR e da relação VR/CPT, mas sem associação com distúrbio ventilatório obstrutivo. Em especial, nenhum paciente da nossa casuística apresentou alteração na DLCO após um ano de TCTH. Badier *et al.* (1993), também em estudo prospectivo com 117 transplantados autólogos e alogênicos, verificaram uma redução de 25% na CPT abaixo dos valores normais e 49% tiveram DLCO reduzida antes do TCTH. Nesse estudo, a redução de 5% na CPT e 8% na DLCO foram observadas após 100 dias. A função pulmonar após um ano dos transplante foi normal tanto naqueles que receberam transplante autólogo como nos alogênicos, embora a redução tenha sido maior no grupo de transplante alogênio. Esse autor demonstrou que mudanças na DLCO e CPT após 100 dias foram reversíveis após um ano e mais comuns nos pacientes alogênicos. Não encontraram alteração significativa na CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF após um ano do TCTH. Lund *et al.* (2004), em estudo prospectivo com 43 pacientes, verificaram que os valores basais dos TFP se encontravam acima de 90% do esperado. Após um ano, observou-se declínio nos volumes pulmonares e redução da DLCO. No estudo desses autores, os valores basais foram retornados após cinco anos, exceto nos quatro pacientes que desenvolveram bronquiolite obliterante. Estudo retrospectivo realizado por nosso grupo entre 1995 e 2004 mostrou que apenas 13% dos pacientes submetidos ao TCTH apresentaram alterações da espirometria antes da realização do procedimento (MANCUZO; SILVA; REZENDE, 2007). Marras *et al.* (2002) em revisão da literatura encontraram que a restrição foi observada em 35% e os

distúrbios obstructivos em 23% dos pacientes após o TCTH. Por outro lado, Mancuzo e Rezende (2006), também em revisão da literatura, encontraram que a alteração mais comumente observada foi a redução da DLCO, ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes após o TCTH. Lee *et al.* (2009), em estudo recente, verificaram que somente 26 (22%) de 116 pacientes analisados após um ano de TCTH apresentavam TFP normais.

Os resultados deste estudo mostraram a associação significativa entre mortalidade e pacientes com alterações na espirometria antes do TCTH, receptores de doadores não aparentados e com doença pulmonar pré-existente e uma tendência de associação ($p = 0,058$) quando a análise foi realizada com os outros TFP. Deve ser ressaltado que 83% dos óbitos ocorreram antes de 100 dias após o TCTH, fato que impossibilitou a análise de possível alteração dos TFP após o TCTH com a mortalidade. Patriarca e col. também encontraram uma associação significativa entre mortalidade e doador não aparentado ($p = 0,04$) (PATRIARCA *et al.*, 2006). Parimon e col. demonstraram uma associação significativa entre alteração funcional antes do TCTH e risco de insuficiência respiratória e mortalidade após o TCTH. Nesse estudo apresentaram um *score* de risco e verificaram a associação do VEF₁ com DLCO mais baixos com insuficiência respiratória após o TCTH e maior mortalidade (PARIMON *et al.*, 2005). Crawford e Fisher (1992), em estudo retrospectivo com 1297 pacientes, não encontraram associação entre alterações da espirometria e volumes pulmonares antes e após o TCTH como fatores de risco para mortalidade no primeiro ano do transplante. Nesse estudo a DLCO < 80% antes do TCTH esteve associada com um risco aumentado de mortalidade (RR = 1,43, IC 5% = 1,04-1,55). Esses mesmos autores mostraram em outro estudo que também não houve associação entre DVO e alteração da DLCO com a mortalidade após o TCTH. Entretanto, a presença de restrição ou queda maior de 15% na CPT após o TCTH esteve associada à mortalidade (CRAWFORD *et al.*, 1995). Chien *et al.* (2003), em uma coorte de 12 anos demonstraram uma mortalidade de 9% após três anos, 12% após cinco anos e 18% após 10 anos em pacientes com obstrução ao fluxo aéreo nova, ou seja, alteração que surgiu após o TCTH sem outro fator etiológico definido. Quando essa condição estava associada à DECHc a mortalidade foi de 22% após três anos, 27% após cinco anos e 40% após 10 anos. Em 2004, em outro estudo com 915 pacientes, esses mesmos autores demonstraram que um declínio de 12% no VEF₁ entre 100 dias e um ano esteve associado com

mortalidade (RR = 3,2 $p < 0,001$) (CHIEN *et al.*, 2004). Marras *et al.* (2004) também observaram um risco de mortalidade aumentado naqueles com obstrução após o TCTH (RR = 2,0, IC 95% = 1,04-3,95), mas não com restrição e alteração da DLCO.

A incidência de CPNI neste estudo foi de 15% em dois anos, ressaltando que 15% desses pacientes faleceram antes de 100 dias do TCTH e, portanto, não fizeram os TFP. Esses dados estão de acordo com os 10 a 20% de CPNI em TCTH descritos na literatura (PATRIARCA *et al.*, 2006; YOSHIHARA *et al.*, 2005; PALMAS *et al.*, 1998). Em nossos resultados, não foi possível avaliar, ao longo do tempo, a associação entre a CPNI e alteração nos TFP em virtude da baixa ocorrência dessa característica nesses pacientes, nos diversos tempos avaliados. Existem estudos na literatura que descrevem a associação entre CPNI e alterações na função pulmonar. Por exemplo, Curtis, em 1995, e Palmas, em 1998, verificaram retrospectivamente a associação entre distúrbio ventilatório obstrutivo e CPNI após o TCTH (PALMAS *et al.*, 1998; CURTIS *et al.*, 1995). Chien *et al.* (2004), em estudo com 915 pacientes, demonstraram que um declínio no VEF₁ de 5% após 100 dias está associado à obstrução do fluxo aéreo (OFA) após um ano (RR = 2,6, IC 95% 2,1-3,1), mas não com mortalidade. Ghalie *et al.* (1992) mostraram a associação de VEF₁ reduzido antes do TCTH com CPNI após o TCTH, definidas como infiltrado pulmonar difuso ou localizado, hemorragia pulmonar e insuficiência respiratória aguda.

Nesta pesquisa, optamos por realizar os TFP em intervalos menores aos preconizados internacionalmente e em todos os pacientes após o TCTH, com ou sem sintomas com a finalidade de detectar alterações funcionais precoces, não suspeitadas clinicamente. Apenas 13% (4) dos pacientes não realizaram os TFP aos seis meses, entretanto, o fizeram após um ano. Lee *et al.* (2008), ao pesquisar as variações das práticas de cuidados no TCTH em vários centros observaram que a realização dos TFP após o TCTH foi concluída em apenas 34 a 46% dos pacientes onde era preconizado rotineiramente e em 42 a 51% nos protocolos onde eram preconizados a realização dos TFP em pacientes com sintomas respiratórios.

Durante o trabalho realizado nesta pesquisa, não foi encontrada nenhuma associação entre alteração na função pulmonar após o TCTH com as variáveis estudadas, exceto o tempo. Entretanto, há na literatura revisada, vários estudos que comprovam a associação de diversos fatores de risco como DECHc e DECHa, regime de condicionamento com bussulfano, irradiação pulmonar antes do transplante com alterações na função pulmonar após o TCTH (YOSHIHARA *et al.*,

2005; PARIMON *et al.*, 2005; BEINERT *et al.*, 1996; GORE *et al.*, 1996; CURTIS *et al.*, 1995; BADIÉ *et al.*, 1993; SCHWARER *et al.*, 1992; CLARK *et al.*, 1989; THOMAS *et al.*, 1957).

Deve-se ressaltar que, também nesta pesquisa, o tabagismo, contrariamente ao que tem sido descrito e era de se esperar, não esteve associado a alterações na função pulmonar antes ou depois do TCTH. Lund e colaboradores observaram uma associação significativa entre tabagismo e alteração nos TFP, particularmente a DLCO após o TCTH (LUND *et al.*, 2004; LUND *et al.*, 1995). Savani *et al.* (2006) observaram que 10 de 11 fumantes desenvolveram declínio nos TFP quando comparado com 21 dos 58 não fumantes ($p < 0,001$) após receberem TCTH. Clark *et al.* (1987) também encontraram associação entre tabagismo e alteração nos TFP.

A irradiação corporal total utilizada no regime de condicionamento é descrita como fator de risco importante para alterações dos TFP tanto antes como após o TCTH (GORE *et al.*, 1996; CARLSON *et al.*, 1994; SUTEDJA *et al.*, 1988). Nesta casuística nenhum paciente recebeu ICT antes do TCTH. Esse fato pode ter reduzido a chance de alterações na função pulmonar tanto antes como após o TCTH. Um dos fatores que também pode ter contribuído para a não variação significativa dos TFP após o TCTH foi a utilização do anticorpo monoclonal alentuzumabe no regime de condicionamento. Apesar de não termos encontrado uma associação “protetora” contra alterações da função pulmonar para aqueles que utilizaram esse medicamento no regime de condicionamento, sabe-se que o uso do alentuzumabe é altamente efetivo na prevenção de rejeição e da DECHa e DECHc, fatores reconhecidos de risco para a alteração na função pulmonar (van BESIEEN *et al.*, 2009; DAS-GUPTA *et al.*, 2007).

Após dois anos, não observamos aumento do número de pacientes com alteração na espirometria. Percebemos, inclusive, que houve melhora em dois pacientes que desenvolveram OFA nova na espirometria após o TCTH. Entretanto, ao final do estudo, dos 28 sobreviventes, sete ainda não haviam realizado os TFP e isso pode ter contribuído para um índice maior de alterações nos TFP aos dois anos. O aumento do VR e da relação VR/CPT foi valorizado como alteração na função pulmonar inicialmente pela sua significância quando associado a obstrução ao fluxo aéreo nova. Entretanto, essa associação não foi observada em nosso estudo. Antes do TCTH, essa alteração poderia ser justificada por estar associada a uma restrição extra pulmonar por debilidade dos músculos expiratórios. Pode ser especulado que

a fraqueza muscular observada clinicamente em alguns pacientes pode ser responsabilizada pelo comprometimento do “fole” respiratório e, conseqüentemente, alteração dessa variável. Entretanto, a freqüência da fraqueza muscular não foi averiguada e nem quantificada. Após dois anos, a sua alteração poderia ser atribuída a aprisionamento aéreo como sinal precoce de obstrução ao fluxo aéreo.

Houve uma redução da manifestação funcional dispnéia após o TCTH. Essa melhora pode estar associada à melhora clínica dos pacientes após a realização do transplante.

Rocha *et al.* (2004) observaram que o grau de parentesco e a compatibilidade HLA entre o doador e o receptor desempenham um papel relevante na reconstituição imunológica após o transplante. Assim, os receptores de enxertos não familiares e/ou não compatíveis necessitam de controle mais rigoroso dos mecanismos de rejeição que podem estar associados a estados de imunodeficiência e relacionado a complicações com grande potencial para alterar os TFP.

O trabalho desta pesquisa foi desenvolvido a partir dos exames para avaliação da função pulmonar realizados em intervalos de tempo relativamente curtos no primeiro ano após o TCTH. Todos os exames foram feitos em um laboratório credenciado, por um único profissional, seguindo diretrizes internacionalmente aceitas, respeitando-se os critérios de aceitação e reprodutibilidade, diminuindo assim, a chance de variações metodológicas na realização dos mesmos. Além disso, foram utilizadas equações de referência para os resultados dos exames que melhor se correlacionam para as diferentes faixas de idade e de sexo. Essas premissas também são descritas por Chien, Madtes e Clark (2005) quando se referem à revisão que fizeram dos TFP no TCTH. Em que pese esses aspectos, o estudo tem limitações, e as conclusões devem ser observadas com cautela.

Por exemplo, a limitação da idade (neste estudo avaliamos apenas pacientes maiores de 15 anos) e o número de perdas por óbito antes de 100 dias reduziu significativamente o número de pacientes na pesquisa. A redução do número de TCTH alogênicos em detrimento do aumento do número de autólogos, no ano de 2008 em relação a 2007, também contribuiu para o tamanho da amostra final nos dois anos em que foram incluídos os pacientes, além de dificultar uma confrontação com a maioria dos trabalhos publicados, que foram retrospectivos e incluíram tanto pacientes que receberam transplantes autólogos como alogênicos.

Um aspecto relevante desta pesquisa, em contraponto com suas limitações, foi a comparação dos resultados da alteração na função pulmonar, utilizando apenas a espirometria com os demais TFP. Observaram-se que os resultados da alteração da função pulmonar utilizando todos os TFP e somente espirometria diferem antes do transplante, após 100 dias e dois anos. O aumento isolado do VR e da relação VR/CPT pode ter influenciado na diferença significativa demonstrada quando se compararam as alterações na função pulmonar utilizando todos os TFP e quando se utilizaram apenas as variáveis da espirometria. Não há, na literatura consultada, estudos comparando o uso de TFP completos e aqueles avaliados somente pela espirometria na classificação das alterações da função pulmonar antes e após o TCTH. O que deve ser questionado é se os TFP devem ou não serem realizados rotineiramente na avaliação de pacientes candidatos ao TCTH. Embora os resultados deste estudo devam ser vistos com prudência, como já salientado, pode-se concluir que esses exames não sejam imprescindíveis nessas avaliações, pois a realização ou não dos mesmos não modifica a conduta terapêutica, ou seja, a realização ou não do TCTH. Devem ser ponderadas também as diferenças entre os custos/riscos/benefícios entre a realização de exames relativamente simples e de baixa complexidade com um procedimento de alta complexidade e de alto custo como o TCTH. É de se supor que um centro credenciado a realizar TCTH disponha também de infraestrutura para realização de TFP. Dessa forma, deve ficar a critério de cada serviço a realização ou não de forma rotineira ou em casos selecionados dos TFP antes e após o TCTH. Em que pese os avanços tecnológicos, ainda permanece elevada a mortalidade nos 100 primeiros dias após o TCTH. Esse fato nos autorizaria a sugerir que os TFP, simples e de baixo custo, pudessem continuar a serem realizados antes do TCTH, como parâmetro basal, com o objetivo de comparar com modificações que eventualmente possam ocorrer nesses testes após o TCTH direcionando, assim, a conduta dos médicos assistentes.

7 CONCLUSÕES

- 1- Os resultados deste estudo mostraram que a maioria dos pacientes (74%) apresentaram TFP normais antes do TCTH e que, mesmo aqueles que apresentaram alterações nesses testes antes do TCTH, não foram impedidos de realizar o transplante. E ainda foi constatado que apenas o tempo - após dois anos, quando se analisou a espirometria isoladamente e aos 100 dias e dois anos na análise de todos os TFP – esteve associado às alterações da função pulmonar. Houve diferença significativa entre os resultados das alterações na função pulmonar, quando foram avaliadas apenas pela espirometria e pela espirometria associada à medida dos volumes pulmonares e difusão de monóxido de carbono.
- 2- É importante ressaltar que a mortalidade foi maior nos pacientes com doadores não aparentados, com doença pulmonar pré-existente e com alterações na função pulmonar antes do TCTH.
- 3- A realização dos TFP antes do TCTH é justificada para se ter um valor de referência para uma futura comparação com testes após o TCTH, mesmo que os resultados dos TFP antes do TCTH não contra indiquem a realização do transplante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

AFESSA, B.; PETERS, S. G. Chronic lung disease after hematopoietic stem cell transplantation. **Clin Chest Med.**, v. 26, n. 4, p. 571-586, Dec. 2005.

AFESSA, B.; TEFFERI, A.; LITZOW, M. R.; KROWKA, M. J.; WYLAM, M. E.; PETERS, S. G. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 166, n. 5, p. 641-645, Sep. 2002.

ALASALY, K.; MULLER, N.; OSTROW, D. N.; CHAMPION, P.; FITZGERALD, J. M. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. **Medicine** (Baltimore), v. 74, n. 4, p. 201-211, Jul. 1995.

APPELBAUM, F. R. Hematopoietic cell transplantation at 50. **N Engl J Med.**, v. 357, n. 15, p. 1472-1475, Oct. 2007.

ARVIDSON, J.; BRATTEBY, L. E.; CARLSON, K.; HAGBERG, H.; KREUGER, A.; SIMONSSON, B.; SMEDMYR, B.; TAUBE, A.; OBERG, G.; LÖNNERHOLM, G. Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children. **Bone Marrow Transplant.**, v. 14, n. 1, p. 117-123, Jul. 1994.

BADIER, M.; GUILLOT, C.; DELPIERRE, S.; VANUXEM, P.; BLAISE, D.; MARANINCHI, D. Pulmonary function changes 100 days and one year after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 12, n. 5, p. 457-461, Nov. 1993.

BEINERT, T.; DÜLL, T.; WOLF, K.; HOLLER, E.; VOGELMEIER, C.; BEHR, J.; KOLB, H. Late pulmonary impairment following allogeneic bone marrow transplantation. **Eur J Med Res.**, v. 1, n. 7, p. 343-348, Apr. 1996.

BENKERROU, M.; JAIS, J. P.; LEBLOND, V.; DURANDY, A.; SUTTON, L.; BORDIGONI, P.; GARNIER, J. L.; LE BIDOIS, J.; LE DEIST, F.; BLANCHE, S.; FISCHER, A. Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome. **Blood.**, v. 92, n. 9, p. 3137-3147, Nov. 1998.

BESCHORNER, W. E.; SARAL, R.; HUTCHINS, G. M.; TUTSCHKA, P. J.; SANTOS, G. W. Lymphocytic bronchitis associated with graft-versus-host disease in recipients of bone-marrow transplants. **N Engl J Med.**, v. 299, n. 19, p. 1030-1036, Nov. 1978.

BUNTE, M. C.; PATNAIK, M. M.; PRITZKER, M. R.; BURNS, L. J. Pulmonary veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation: a rare model of endothelial dysfunction. **Bone Marrow Transplant.**, v. 41, n. 8, p. 677-686, Apr. 2008.

CARLSON, K.; BÄCKLUND, L.; SMEDMYR, B.; OBERG, G.; SIMONSSON, B. Pulmonary function and complications subsequent to autologous bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 14, n. 5, p. 805-811, Nov. 1994.

CASTELLANO-SANCHEZ, A. A.; POPPITI, R. J. Pulmonary cytolytic thrombi (PCT). A previously unrecognized complication of bone marrow transplantation (BMT). *Am J Surg Pathol.*, v. 25, n. 6, p. 829-831, Jun. 2001.

CERVERI, I.; FULGONI, P.; GIORGIANI, G.; ZOIA, M. C.; BECCARIA, M.; TINELLI, C.; LOCATELLI, F. Lung function abnormalities after bone marrow transplantation in children: has the trend recently changed? **Chest.**, v. 120, n. 6, p. 1900-1906, Dec. 2001.

CERVERI, I.; ZOIA, M. C.; FULGONI, P.; CORSICO, A.; CASALI, L.; TINELLI, C.; ZECCA, M.; GIORGIANI, G.; LOCATELLI, F. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. **Thorax.**, v. 54, n. 2, p. 131-135, Feb. 1999.

CHAP, L.; SHPINER, R.; LEVINE, M.; NORTON, L.; LILL, M.; GLASPY, J. Pulmonary toxicity of high-dose chemotherapy for breast cancer: a non-invasive approach to diagnosis and treatment. **Bone Marrow Transplant.**, v. 20, n. 12, p. 1063-1067, Dec. 1997.

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

CHIEN, J. W.; MARIS, M. B.; SANDAMAIER, B. M.; MALONEY, D. G.; STORB, R. F.; CLARK, J. G. Comparison of lung function after myeloablative and 2 Gy of total body irradiation-based regimens for hematopoietic stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.**, v. 11, n. 4, p. 288-296, Apr. 2005.

CHIEN, J. W.; MARTIN, P. J.; FLOWERS, M. E.; NICHOLS, W. G.; CLARK, J. G. Implications of early airflow decline after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 33, n. 7, p. 759-764, Apr. 2004.

CHIEN, J. W.; MARTIN, P. J.; GOOLEY, T. A.; FLOWERS, M. E.; HECKBERT, S. R.; NICHOLS, W. G.; CLARK, J. G. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 168, n. 2, p. 208-214, Jul. 2003.

CLARK, J. G.; CRAWFORD, S. W.; MADTES, D. K.; SULLIVAN, K. M. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. Clinical presentation and course. **Ann Intern Med.**, v. 111, n. 5, p. 368-376, Sep. 1989.

CLARK, J. G.; SCHWARTZ, D. A.; FLOURNOY, N.; SULLIVAN, K. M.; CRAWFORD, S. W.; THOMAS, E. D. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. **Ann Intern Med.**, v. 107, n. 5, p. 648-656, Nov. 1987.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de sobrevivência aplicada.** São Paulo. Blücher, 2006. p. 369.

COTTLER-FOX, M. H.; LAPIDOT, T.; PETIT, I.; KOLLET, O.; DiPERSIO, J. F.; LINK, D.; DEVINE, S. Stem cell mobilization. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**, p. 419-437, Jan. 2003.

CRAPO, R. O. Pulmonary-function testing. **N Engl J Med.**, v. 331, n. 1, p. 25-30, Jul. 1994.

CRAWFORD, S. W.; FISHER, L. Predictive value of pulmonary function tests before marrow transplantation. **Chest.**, v. 101, n. 5, p. 1257-1264, May 1992.

CRAWFORD, S. W.; PEPE, M.; LIN, D.; BENEDETTI, F.; DEEG, H. J. Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 152, n. 2, p. 690-695, Aug. 1995.

CUKIER, A.; NAKATANI, J.; MORRONE, N. **Pneumologia: atualização e reciclagem.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1997. v. 2.

CURTIS, D. J.; SMALE, A.; THIEN, F.; SCHWARER, A. P.; SZER, J. Chronic airflow obstruction in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 16, n. 1, p. 169-173, Jul. 1995.

CURTIS, R. E.; TRAVIS, L. B.; ROWLINGS, P. A.; SOCIÉ, G.; KINGMA, D. W.; BANKS, P. M.; JAFFE, E. S.; SALE, G. E.; HOROWITZ, M. M.; WITHERSPOON, R. P.; SHRINER, D. A.; WEISDORF, D. J.; KOLB, H. J.; SULLIVAN, K. M.; SOBOCINSKI, K. A.; GALE, R. P.; HOOVER, R. N.; FRAUMENI, J. F. JR.; DEEG, H. J. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. **Blood**, v. 94, n. 7, p. 2208-2216, Oct. 1999.

DAS-GUPTA, E. P.; RUSSELL, N. H.; SHAW, B. E.; PEARCE, R.; M.; BYRNE, J. L. Long-term outcome of unrelated donor transplantation for AML using myeloablative conditioning incorporating pretransplant Alemtuzumab. **Biol Blood Marrow Transplant.**, v. 13, n. 6, p. 724-733, Jun. 2007.

DEPLEDGE, M. H.; BARRETT, A.; POWLES, R. L. Lung function after bone marrow grafting. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.**, v. 9, n. 2, p. 145-151, Feb. 1983.

DEVETTEN, M.; ARMITAGE, J. O. Hematopoietic cell transplantation: progress and obstacles. **Ann Oncol.**, v. 18, n. 9, p. 1450-1456, Sep. 2007.

DITSCHKOWSKI, M.; ELMAAGACLI, A. H.; TRENSCHEL, R.; PECENY, R.; KOLDEHOFF, M.; SCHULTE, C.; BEELEN, D. W. T-cell depletion prevents from bronchiolitis obliterans and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with related donors. **Haematologica**, v. 92, n. 4, p. 558-561, Apr. 2007.

DUNCAN, M. D.; WILKES, D. S. Transplant-related immunosuppression: a review of immunosuppression and pulmonary infections. **Proc Am Thorac Soc.**, v. 2, n. 5, p. 449-455, 2005.

DUNCOMBE, A. ABC of clinical haematology: bone marrow and stem-cell transplantation. **BMJ.**, v. 314, n. 7088, p. 1179-1182, Apr. 1997.

EPLER, G. R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. **Arch Intern Med.**, v. 161, n. 2, p. 158-64, Jan. 2001.

FANFULLA, F.; LOCATELLI, F.; ZOIA, M. C.; GIORGIANI, G.; BONETTI, F.; SPAGNOLATTI, L.; CERVERI, I. Pulmonary complications and respiratory function changes after bone marrow transplantation in children. **Eur Respir J.**, v. 10, n. 10, p. 2301-2306, Oct. 1997.

FRANKOVICH, J.; DONALDSON, S. S.; LEE, Y.; WONG, R. M.; AMYLN, M.; VERNERIS, M. R. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in children with primary refractory and relapsed Hodgkin's disease: atopy predicts idiopathic diffuse lung injury syndromes. **Biol Blood Marrow Transplant.**, v. 7, n. 1, p. 49-57, 2001.

FRISK, P.; ARVIDSON, J.; BRATTEBY, L. E.; HEDENSTRÖM, H.; LÖNNERHOLM, G. Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children: a long-term prospective study. **Bone Marrow Transplant.**, v. 33, n. 6, p. 645-650, Mar. 2004.

FUKUDA, T.; HACKMAN, R. C.; GUTHRIE, K. A.; SANDMAIER, B. M.; BOECKH, M.; MARIS, M. B.; MALONEY, D. G.; DEEG, H. J.; MARTIN, P. J.; STORB, R. F.; MADTES, D. K. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Blood**, v. 102, n. 8, p. 2777-2785, Oct. 2003.

GAENSLER, E. A.; SMITH, A. A. Attachment for automated single breath diffusing capacity measurement. **Chest.**, v. 63, n. 2, p. 136-145, Feb. 1973.

GHALIE, R.; SZIDON, J. P.; THOMPSON, L.; NAWAS, Y. N.; DOLCE, A.; KAIZER, H. Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pretransplant pulmonary function tests. **Bone Marrow Transplant.**, v. 10, n. 4, p. 359-365, Oct. 1992.

GORE, E. M.; LAWTON, C. A.; ASH, R. C.; LIPCHIK, R. J. Pulmonary function changes in long-term survivors of bone marrow transplantation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.**, v. 36, n. 1, p. 67-75, Aug. 1996.

GULBAHCE, H. E.; MANIVEL, J. C.; JESSURUN, J. Pulmonary cytolytic thrombi: a previously unrecognized complication of bone marrow transplantation. **Am J Surg Pathol.**, v. 24, n. 8, p. 1147-1152, 2000.

HOLCOMB, B. W. JR.; LOYD, J. E.; ELY, E. W.; JOHNSON, J.; ROBBINS, I. M. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. **Chest**, v. 118, n. 6, p. 1671-1679, Dec. 2000.

KAGE, H.; KOHYAMA, T.; KITAGAWA, H.; TAKAI, D.; KANDA, Y.; OHISHI, N.; NAGASE, T. Non-infectious bronchiolitis as an early pulmonary complication of hematopoietic stem cell transplantation. **Intern Med.**, v. 47, n. 1, p. 61-64, 2008

KAPLAN, E. B.; WODELL, R. A.; WILMOTT, R. W.; LEIFER, B.; LESSER, M. L.; AUGUST, C. S. Late effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. **Bone Marrow Transplant.**, v. 14, n. 4, p. 613-621, Oct. 1994.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Am Stat Assoc.**, v. 53, p. 457-481. 1958

KOTLOFF, R. M.; AHYA, V. N.; CRAWFORD, S. W. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 170, n. 1, p. 22-48, Jul. 2004.

KREUZFELDER, E.; SCHEIBER, G.; QUABECK, K.; SCHAEFER, U. W.; BRUCH, J.; COSTABEL, U.; GROSSE-WILDE, H. Alveolo-capillary protein permeability and lung function in patients with late pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. **Lung.**, v. 176, n. 2, p. 99-109, 1998.

LAKS, D.; LONGHI, F.; WAGNER, M. B.; GARCIA, P. R. Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munich. **J Pediatr.**, v. 79, n. 2, p. 149-158, 2003.

LEE, S. J.; ASTIGARRAGA, C. C.; EAPEN, M.; ARTZ, A. S.; DAVIES, S. M.; CHAMPLIN, R.; JAGASIA, M.; KERNAN, N. A.; LOBERIZA, F. R. JR.; BEVANS, M.; SOIFFER, R. J.; JOFFE, S. Variation in supportive care practices in hematopoietic cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.**, v. 14, n. 11, p. 1231-1238, Nov. 2008.

LEE, S. J.; SEABORN, T.; MAO, F. J.; MASSEY, S. C.; LUU, N. Q.; SCHUBERT, M. A.; CHIEN, J. W.; CARPENTER, P. A.; MORAVEC, C.; MARTIN, P. J.; FLOWERS, M. E. Frequency of abnormal findings detected by comprehensive clinical evaluation at 1 year after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.**, v. 15, n. 4, p. 416-420, Apr. 2009

LENEVEU, H.; BRÉMONT, F.; RUBIE, H.; PEYROULET, M. C.; BROUÉ, A.; SUC, A.; ROBERT, A.; DUTAU, G. Respiratory function in children undergoing bone marrow transplantation. **Pediatr Pulmonol.**, v. 28, n. 1, p. 31-38, Jul. 1999.

LIM DO H.; LEE, J.; LEE, H. G.; PARK, B. B.; PECK, K. R.; OH, W. S.; JI, S. H.; LEE, S. H.; PARK, J. O.; KIM, K.; KIM, W. S.; JUNG, C. W.; PARK, Y. S.; IM, Y. H.; KANG, W. K.; PARK, K. Pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. **J Korean Med Sci.**, v. 21, n. 3, p. 406-411. Jun. 2006.

LINK, H.; REINHARD, U.; BLAUROCK, M.; OSTENDORF, P. Lung function changes after allogeneic bone marrow transplantation. **Thorax.**, v. 41, n. 7, p. 508-512, Jul. 1986.

LUND, M. B.; BRINCH, L.; KONGERUD, J.; BOE, J. Lung function 5 yrs after allogeneic bone marrow transplantation conditioned with busulphan and cyclophosphamide. **Eur Respir J.**, v. 23, n. 6, p. 901-905, Jun. 2004.

LUND, M. B.; KONGERUD, J.; BRINCH, L.; EVENSEN, S. A.; BOE, J. Decreased lung function in one year survivors of allogeneic bone marrow transplantation conditioned with high-dose busulphan and cyclophosphamide. **Eur Respir J.**, v. 8, n. 8, p. 1269-1274, Aug. 1995.

MALLOZI, M. D. Espirometria em crianças e adolescentes. Equações em: **J Pneumologia**, v. 22, p. 105-64, 1996.

MANCUSO, E. V.; REZENDE, N. A. Pulmonary function testing in bone marrow transplantation: a systematic review. **Rev Port Pneumol.**, v. 12, n. 1, p. 61-69, 2006.

MANCUZO, E. V.; SILVA, W. E.; REZENDE, N. A. Pre-operative and post-operative spirometry in bone marrow transplant patients. **J Bras Pneumol.**, v. 33, n. 1, p. 36-42, Feb. 2007.

MANDEL, J.; MARK, E. J.; HALES, C. A. Pulmonary veno-occlusive disease. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 162, n. 5, p. 1964-1973, Nov. 2000.

MARRAS, T. K.; CHAN, C. K.; LIPTON, J. H.; MESSNER, H. A.; SZALAI, J. P.; LAUPACIS, A. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 33, n. 5, p. 509-517, Mar. 2004.

MARRAS, T. K.; SZALAI, J. P.; CHAN, C. K.; LIPTON, J. H.; MESSNER, H. A.; LAUPACIS, A. Pulmonary function abnormalities after allogeneic marrow transplantation: a systematic review and assessment of an existing predictive instrument. **Bone Marrow Transplant.**, v. 30, n. 9, p. 599-607, Nov. 2002.

MARTIN, P. J.; WEISDORF, D.; PRZEPIORKA, D.; HIRSCHFELD, S.; FARRELL, A.; RIZZO, J. D.; FOLEY, R.; SOCIE, G.; CARTER, S.; COURIEL, D.; SCHULTZ, K. R.; FLOWERS, M. E.; FILIPOVICH, A. H.; SALIBA, R.; VOGELSANG, G. B.; PAVLETIC, S. Z.; LEE, S. J.; DESIGN OF CLINICAL TRIALS WORKING GROUP. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. Design of Clinical Trials Working Group report. **Biol Blood Marrow Transplant.**, v. 12, n. 5, p. 491-505, 2006.

MATUTE-BELLO, G.; MCDONALD, G. D.; HINDS, M. S.; SCHOCH, H. G.; CRAWFORD, S. W. Association of pulmonary function testing abnormalities and severe veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 21, n. 11, p. 1125-1130, Jun. 1998.

MIELCAREK, M.; SANDMAIER, B. M.; MALONEY, D. G.; MARIS, M.; MCSWEENEY, P. A.; WOOLFREY, A.; CHAUNCEY, T.; FEINSTEIN, L.; NIEDERWIESER, D.; BLUME, K. G.; FORMAN, S.; TOROK-STORB, B.; STORB, R. Nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation: status quo and future perspectives. **J Clin Immunol.**, v. 22, n. 2, p. 70-74, Mar. 2002.

MORALES, I. J.; ANDERSON, P. M.; TAZELAAR, H. D.; WYLAM, M. E. Pulmonary cytolytic thrombi: unusual complication of hematopoietic stem cell transplantation. **J Pediatr Hematol Oncol.**, v. 25, n. 1, p. 89-92, Jan. 2003.

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; CASTELO-FILHO, A.; NERY, L. E. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. **Braz J Med Biol Res**, v. 32, n. 6, p. 703-717, Jun. 1999.

NENADOV BECK, M.; MERESSE, V.; HARTMANN, O.; GAULTIER, C. Long-term pulmonary sequelae after autologous bone marrow transplantation in children without total body irradiation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 16, n. 6, p. 771-775, Dec. 1995.

NYSOM, K.; HOLM, K.; HESSE, B.; ULRIK, C. S.; JACOBSEN, N.; BISGAARD, H.; HERTZ, H. Lung function after allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia or lymphoma. **Arch Dis Child.**, v. 74, n. 5, p. 432-436, May 1996.

PALMAS, A.; TEFFERI, A.; MYERS, J. L.; SCOTT, J. P.; SWENSEN, S. J.; CHEN, M. G.; GASTINEAU, D. A.; GERTZ, M. A.; INWARDS, D. J.; LACY, M. Q.; LITZOW, M. R. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. **Br J Haematol.**, v. 100, n. 4, p. 680-687, Mar. 1998.

PANOSKALTSIS-MORTARI, A.; TRAM, K. V.; PRICE, A. P.; WENDT, C. H.; BLAZAR, B. R. A new murine model for bronchiolitis obliterans post-bone marrow transplant. **Am J Respir Crit Care Med.** 2007 Oct 1;176(7):713-23.

PARIMON, T.; MADTES, D. K.; AU, D. H.; CLARK, J. G.; CHIEN, J. W. Pretransplant lung function, respiratory failure and mortality after stem cell transplantation. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 172, n. 3, p. 384-390, Aug. 2005.

PATRIARCA, F.; SKERT, C.; BONIFAZI, F.; SPEROTTO, A.; FILI, C.; STANZANI, M.; ZAJA, F.; CERNO, M.; GEROMIN, A.; BANDINI, G.; BACCARANI, M.; FANIN, R. Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. **Haematologica**, v. 91, n. 9, p. 1268-1272, Sep. 2006.

PAZ, H. L.; CRILLEY, P.; PATCHEFKY, A.; SCHIFFMAN, R. L.; BRODSKY, I. Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation. **Chest.**, v. 101, n. 3, p. 775-778, Mar. 1992.

PEDRAZZOLI, P.; FERRANTE, P.; KULEKCI, A.; SCHIAVO, R.; DE GIORGI, U.; CARMINATI, O.; MARANGOLO, M.; DEMIRER, T.; SIENA, S.; ROSTI, G.; EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT); SOLID TUMORS WORKING PARTY. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for breast cancer in Europe: critical evaluation of data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry 1990-1999. **Bone Marrow Transplant.**, v. 32, n. 5, p. 489-494, Sep. 2003.

PEREIRA, C. A. C.; BARRETO, S. P.; SIMÕES, J. G.; PEREIRA, F. W. L.; GERSTLER, J. G.; NAKATANI, J. Reference values for spirometry in Brazilian adults. **J Pneumol.**, v. 18, n. 1, p. 10-22, Mar. 1992.

PEREIRA, C. A. C.; NEDER, J. A.; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **J Pneumol.**, v. 28, Supl. 3, p. 1-238, 2002.

PETERS, S. G.; AFESSA, B. Acute lung injury after hematopoietic stem cell transplantation. **Clin Chest Med.**, v. 26, n. 4, p. 561-569, 2005.

PRINCE, D. S.; WINGARD, J. R.; SARAL, R.; SANTOS, G. W.; WISE, R. A. Longitudinal changes in pulmonary function following bone marrow transplantation. **Chest.**, v. 96, n. 2, p. 301-306, Aug. 1989.

QUIGLEY, P. M.; YEAGER, A. M.; LOUGHLIN, G. M. The effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. *Pediatr Pulmonol.*, v. 18, n. 6, p. 361-367, Dec. 1994.

RATANATHARATHORN, V.; AYASH, L.; LAZARUS, H. M.; FU, J.; UBERTI, J. P. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. **Bone Marrow Transplant.**, v. 28, n. 2, p. 121-129, Jul. 2001.

RIZZO, J. D.; WINGARD, JR.; TICHELLI, A.; LEE, S. J.; van LINT, M. T.; BURNS, L. J.; DAVIES, S. M.; FERRARA, J. L.; SOCIÉ, G. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.**, v. 12, n. 2, p. 138-151, 2006.

ROBBINS, R. A.; LINDER, J.; STAHL, M. G.; THOMPSON, A. B. III; HAIRE, W.; KESSINGER, A.; ARMITAGE, J. O.; ARNESON, M.; WOODS, G.; VAUGHAN, W. P.; RENNARD, S. I. Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. **Am J Med.**, v. 87, n. 5, p. 511-518, Nov. 1989.

ROCHA, V.; LABOPIN, M.; SANZ, G.; ARCESE, W.; SCHWERDTFEGGER, R.; BOSI, A.; JACOBSEN, N.; RUUTU, T.; DE LIMA, M.; FINKE, J.; FRASSONI, F.; GLUCKMAN, E.; ACUTE LEUKEMIA WORKING PARTY OF EUROPEAN BLOOD AND MARROW TRANSPLANT GROUP; EUROCORD-NETCORD REGISTRY. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. **N Engl J Med.**, v. 351, n. 22, p. 2276-2285, Nov. 2004.

ROCHA, V.; WAGNER, J. E. JR.; SOBOCINSKI, K. A.; KLEIN, J.; HOROWITZ, M.; GLUCKMAN, A. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. **N Engl J Med.**, v. 342, n. 25, p. 1846-1854, Jun. 2000.

SAVANI, B. N.; MONTERO, A.; SRINIVASAN, R.; SINGH, A.; SHENOY, A.; MIELKE, S.; REZVANI, K.; KARIMPOUR, S.; CHILDS, R.; BARRETT, A. J. Chronic GVHD and pretransplantation abnormalities in pulmonary function are the main determinants predicting worsening pulmonary function in long-term survivors after stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.**, v. 12, n. 12, p. 1261-1269, Dec. 2006.

SCHULTZ, K. R.; GREEN, G. J.; WENSLEY, D.; SARGENT, M. A.; MAGEE, J. F.; SPINELLI, J. J.; PRITCHARD, S.; DAVIS, J. H.; ROGERS, P. C.; CHAN, K. W.; PHILLIPS, G. L. Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation. **Blood**, v. 84, n. 9, p. 3212-3220, Nov. 1994.

SCHWARER, A. P.; HUGHES, J. M.; TROTMAN-DICKENSON, B.; KRAUSZ, T.; GOLDMAN, J. M. A chronic pulmonary syndrome associated with graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. **Transplantation**, v. 54, n. 6, p. 1002-1008, Dec. 1992.

SIRITHANAKUL, K.; SALLOUM, A.; KLEIN, J. L.; SOUBANI, A. O. Pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation: diagnostic approaches. **Am J Hematol.**, v. 80, n. 2, p. 137-146, 2005.

SNEDECOR, G. W.; COCHRAN, W. G. **Statistical methods**. 7. ed. Ames: The Iowa State University, 1980, p. 507.

SOUBANI, A. O.; UBERTI, J. P. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. **Eur Respir J.**, v. 29, n. 5, p. 1007-19, May 2007.

SPITZER, T. R. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 27, n. 9, p. 893-898, May 2001.

STEVENS, S. J.; VERSCHUUREN, E. A.; VERKUUJLEN, S. A.; van den BRULE, A. J.; MEIJER, C. J.; MIDDELDORP, J. M. Role of Epstein-Barr virus DNA load monitoring in prevention and early detection of post-transplant lymphoproliferative disease. **Leuk Lymphoma.**, v. 43, n. 4, p. 831-840, Apr. 2002.

SULLIVAN, K. M. Graft-vs.-Host Disease. In: BLUME, K. G.; FORMAN, S. J.; APPELBAUM, F. R. **Thoma's Hematopoietic Cell Transplantation**. 3rd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2004. Cap. 50, p. 635-664.

SUTEDJA, T. G.; APPERLEY, J. F.; HUGHES, J. M.; ABER, V. R.; KENNEDY, H. G.; NUNN, P.; JONES, L.; HOPPER, L.; GOLDMAN, J. M. Pulmonary function after bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia. **Thorax.**, v. 43, n. 3, p. 163-169, Mar. 1988.

TAIT, R. C.; BURNETT, A. K.; ROBERTSON, A. G.; MCNEE, S.; RIYAMI, B. M.; CARTER, R.; STEVENSON, R. D. Subclinical pulmonary function defects following autologous and allogeneic bone marrow transplantation: relationship to total body irradiation and graft-versus-host disease. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.**, v. 20, n. 6, p. 1219-1227, Jun. 1991.

THOMAS, E. D.; LOCHTE, H. L. JR.; LU, W. C.; FERREBEE, J. W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. **N Engl J Med.**, v. 257, n. 11, p. 491-496, Sep. 1957.

TOMAS, L. H. S.; LOBERIZA, F. R. JR.; KLEIN, J. P.; LAYDE, P. M.; LIPCHIK, R. J.; RIZZO, J. D.; BREDESON, C. N.; HOROWITZ, M. M. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. **Chest**, v. 128, n. 1, p. 153-161, Jul. 2005.

van BESIEN, K.; KUNAVAKKAM, R.; RONDON, G.; DE LIMA, M.; ARTZ, A.; ORAN, B.; GIRALT, S. Fludarabine-melphalan conditioning for AML and MDS: alemtuzumab reduces acute and chronic GVHD without affecting long-term outcomes. **Biol Blood Marrow Transplant.**, v. 15, n. 5, p. 610-617, May 2009.

WANKO, S. O.; BROADWATER, G.; FOLZ, R. J.; CHAO, N. J. Diffuse alveolar hemorrhage: retrospective review of clinical outcome in allogeneic transplant recipients treated with aminocaproic acid. **Biol Blood Marrow Transplant.**, v. 12, n. 9, p. 949-953, 2006.

WILCZYNSKI, S. W.; ERASMUS, J. J.; PETROS, W. P.; VREDENBURGH, J. J.; FOLZ, R. J. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 157, n. 2, p. 565-573, Feb. 1998.

WILLIAMS, K. M.; CHIEN, J. W.; GLADWIN, M. T.; PAVLETIC, S. Z. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **JAMA**, v. 302, n. 3, p. 306-314, Jul. 2009.

WILLIAMS, L. M.; FUSSELL, S.; VEITH, R. W.; NELSON, S.; MASON, C. M. Pulmonary veno-occlusive disease in an adult following bone marrow transplantation. Case report and review of the literature. Case report and review of the literature. **Chest**, v. 109, n. 5, p. 1388-1391, May 1996.

WINGARD, J. R.; MELLITS, E. D.; JONES, R. J.; BESCHORNER, W. E.; SOSTRIN, M. B.; BURNS, W. H.; SANTOS, G. W.; SARAL, R. Association of hepatic veno-occlusive disease with interstitial pneumonitis in bone marrow transplant recipients. **Bone Marrow Transplant.**, v. 4, n. 6, p. 685-689, Nov. 1989.

WOODARD, J. P.; GULBAHCE, E.; SHREVE, M.; STEINER, M.; PETERS, C.; HITE, S.; RAMSAY, N. K.; DEFOR, T.; BAKER, K. S. Pulmonary cytolytic thrombi: a newly recognized complication of stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 25, n. 3, p. 293-300, Feb. 2000.

YOSHIHARA, S.; TATEISHI, U.; ANDO, T.; KUNITOH, H.; SUYAMA, H.; ONISHI, Y.; TANOSAKI, R.; MINEISHI, S. Lower incidence of Bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. **Bone Marrow Transplant.**, v. 35, n. 12, p. 1195-1200, Jun. 2005.

APÊNDICE A

QUESTIONÁRIO PARA COLETA DOS DADOS

I- Identificação:

Registro no HC-UFMG: _____

2- Nome: _____

3- Idade: ____a

4- DN: ____/____/____

5- Sexo: feminino(2) masculino(1)

6- Data do TCTH: ____/____/____

7- Data da alta hospitalar: ____/____/____

8- Data do óbito: ____/____/____, causa: _____

II- História clínica antes e após o TCTH:

9- Diagnóstico: - LMC

- Anemia aplásica

- LMA

- L linfóide Aguda

- outros: _____

Codificação de 10 a 15

1- sim 2- não 9- não sabe informar

10- Tabagismo

se sim, ____ anos-maço

11- Quimioterapia prévia ao transplante

se sim, qual: _____

12- Doença pulmonar prévia

se sim, qual: _____

13- Doença pulmonar após TCTH:

se sim, qual: _____

14- Ocorrência de Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda

se sim, órgãos acometidos: __pele __boca __olhos __fígado __intestino

15- Ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

se sim, órgãos acometidos: __pele __boca __olhos __fígado __intestino

16- Infecção pulmonar antes TCTH

se sim, qual: _____

17- Infecção pulmonar após o TCTH

se sim, qual: _____

18- Duração da doença hematológica antes do transplante: _____ meses

19- Tipo de transplante: alogênico autólogo

20- Regime de condicionamento:

- Bulsulfam + ciclofosfamida - outros: _____

21- Profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro:

- metotrexate + ciclosporina Tempo de uso: _____

- outros _____

Fonte de células: Medula óssea Células tronco cordão

Doador: Aprentado Não aprentado

III- Função Pulmonar:

24- Espirometria Simples:

Parâmetro	LN	LI	Antes TCTH	LN	LI	100 dias	LN	LI	Seis meses após	LN	LI	Um ano	LN	LI	Dois anos
DATA															
CV (L)															
CV pós Bd (L)															
CVF (L)															
CVF pós Bd (L)															
VEF ₁ (L)															
VEF ₁ pós Bd															
FEF _{25-75%} (L/s)															
FEF _{25-75%} pós Bd															
VEF ₁ /CVFx100															
FEF/CVFx100															

Legenda: CV: capacidade vital; Bd: broncodilatador; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado do primeiro segundo; FEF: fluxo expiratório forçado.

25- Medida de volumes pulmonares:

Parâmetro	LN	Antes TCTH	LN	100 dias	LN	Seis meses	LN	Um ano	LN	Dois anos
DATA										
CPT (L)										
VR (L)										
CRF (L)										
VR/CPT										

Legenda: CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; CRF: capacidade residual funcional.

26- Difusão de monóxido de carbono:

Parâmetro	LN	Antes TCTH	LN	100 dias	LN	Seis meses	LN	Um ano	LN	Dois anos
DATA										
DLCO ml/min/mmHg										

27- Sinais e sintomas

	Antes TCTH	Sim	Não	100 dias	Sim	Não	Seis meses	Sim	Não	Um ano	Sim	Não	Dois anos	Sim	Não
Tosse															
Expectoração															
Chieira															
Dispnéia															

Dispnéia, se sim grau, 0 a 4

Escala de dispnéia

- **Grau 0** (esperada) - com atividades extraordinárias, tais como correr, carregar cargas pesadas no plano ou cargas leves subindo escadas.
- **Grau 1** (leve) - com atividades maiores, tais como subir ladeira muito inclinada, dois ou mais andares ou carregando pacote pesado de compras no plano.
- **Grau 2** (moderada) - com atividades moderadas, tais como: subir um andar, caminhar depressa no plano, ou carregar cargas leves no plano.
- **Grau 3** (acentuada) - com atividades leves, tais como: tomar banho, andar uma quadra em passo regular.
- **Grau 4** (muito acentuada) - em repouso ou para se vestir ou caminhar poucos passos devagar.

APÊNDICE B

PROTOCOLO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO BFM90

Druga	Dose e via de administração	Dia do tratamento
Indução		
Protocolo I		
Fase A		
- prednisona	60 mg/m ² VO	1-28
		1-21 (se alto risco)
- vincristina	1,5 mg/m ² (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
- daunorrubicina	30 mg/m ² IV	8, 15, 22, 29
- L-asparaginase	10.000 U/m ² IV	8, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 3
		8, 12, 15, 18, 21, 24, 27 (se alto ri
- metotrexate	6-12 mg IT*	1, 15, 29
		1, 8, 15, 22, 29 (se SNC+)
Fase B**		
- mercaptopurina	60 mg/m ² VO	36-64
- ciclofosfamida (+ mesna***)	1.000 mg/m ² IV	36, 64
- citarabina	75 mg/m ² IV (em 30 min)	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
- metotrexate	6-12 mg IT*	45, 59
Consolidação**		
Protocolo M		
- mercaptopurina	25 mg/m ² VO	1-56
- metotrexate (+ ac. folínico&)	5.000 mg/m ² IV (em 24 h)	8, 22, 36, 50
- metotrexate	6-12 mg IT*	8, 22, 36, 50
Re-indução&&		
Protocolo II		
- dexametasona	10 mg/m ² VO	1-21
- vincristina	1,5 mg/m ² (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
- doxorubicina	30 mg/m ² IV	8, 15, 22, 29
- L-asparaginase	10.000 U/m ² IV	8, 11, 15, 18
- ciclofosfamida (+ mesna***)	1.000 mg/m ² IV	36
- citarabina	75 mg/m ² IV (em 30 min)	38-41, 45-48
- tioguanina	60 mg/m ² VO	36-49
- metotrexate	6-12 mg IT*	38, 45
Consolidação Intensiva&&&		
Bloco HR1		
- dexametasona	20 mg/m ² VO	1-5
- mercaptopurina	100 mg/m ² VO	1-5
- vincristina	1,5 mg/m ² (até 2 mg) IV	1, 5
- metotrexate (+ac. folínico&)	5.000 mg/m ² IV (em 24 h)	1
- citarabina	2.000 mg/m ² IV (12/12 h)	5
- L-asparaginase	25.000 U/m ² IM	6
- metotrexate	6-12 mg IT*	1
- citarabina	16-30 mg IT#	1
- prednisolona	4-10 mg IT##	1
Bloco HR2		
- dexametasona	20 mg/m ² VO	1-5
- tioguanina	100 mg/m ² VO	1-5
- vindesina	3 mg/m ² (até 5 mg) IV	1
- metotrexate (+ ac. folínico&)	5.000 mg/m ² IV (em 24 h)	1
Bloco HR3		
- dexametasona	20 mg/m ² VO	1-5
- citarabina	2.000 mg/m ² IV (12/12 h)	1, 2
- etoposide	150 mg/m ² IV (em 1 h)	3-5
- L-asparaginase	25.000 U/m ² IM	6
- metotrexate	6-12 mg IT*	5
- citarabina	16-30 mg IT#	5
- prednisolona	4-10 mg IT##	5
Manutenção###		
- mercaptopurina	50 mg/m ² /dia VO	
- metotrexate	20 mg/m ² /semana VO	

VO: via oral, IV: intravenosa, IT: intratecal, IM: intramuscular, SNC: sistema nervoso central.

* Conforme a idade: <1ano, 6 mg; ≥1 ano e <2 anos, 8 mg; ≥2 anos e <3 anos, 10 mg; ≥3 anos, 12 mg.

** Somente para risco básico e intermediário.

*** A mesna é utilizada após a administração de ciclofosfamida para profilaxia de cistite hemorrágica.

& O ácido folínico é administrado para auxiliar a eliminação de metotrexate.

&& Somente para risco básico.

&&& Somente para alto risco. Cada bloco é repetido 2 vezes na seguinte ordem: HR1, HR2 e HR3.

Conforme a idade: <1 ano, 16 mg; ≥1 ano e <2 anos, 20 mg; ≥2 anos e <3 anos, 26 mg; ≥3 anos, 30 mg.

Conforme a idade: <1 ano, 4 mg; ≥1 ano e <2 anos, 6 mg; ≥2 anos e <3 anos, 8 mg; ≥3 anos, 10 mg.

As doses são ajustadas conforme a contagem sanguínea de leucócitos. Para todos os pacientes, a manutenção dura até completar 24 meses de tratamento (a partir do protocolo I).

APENDICE C
PROTOCOLO PARA TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO GRUPO
BRASILEIRO TRATAMENTO LEUCEMIA INFANTIL-99 (GBTLI-99)

INDUÇÃO

Grupo A: Dexametasona, Vincristina (VCR), Asparaginase, Daunorrubicina, Metotrexate/ Ara-C/ Dexametasona intra-tecal (MADIT)

Grupo B: indução convencional + MTX (2 doses)

Bloco A: MTX 2g, 6-T6, Ara-C, Ciclofosfamida, MADIT

INTENSIFICAÇÃO

Dexametasona, Vincristina, Doxorubicina, Asparaginase, Ciclofosfamida, 6-Tioguanina (TG), MADIT

Bloco C: MTX 2 g, 6- Mercaptopurina (MP), Veposid (VP)16, MADIT

Bloco D: Ifosfamida, VP16, MADIT

CONSOLIDAÇÃO

Dexametasona, Vincristina, Doxorubicina, Asparaginase, Ciclofosfamida, 6-TG, MADIT

MANUTENÇÃO

6-MP, MTX contínuo, pulsos VCR/ Dexametasona, MADIT

APÊNDICE D

APARELHOS COLLINS RESPIRATORY SYSTEM



FIGURA 1 - Aparelho Collins respiratory system, modelo GSII

Fonte: Laboratório de função pulmonar HC-UFG.



FIGURA 2 - Aparelho Collins respiratory system, modelo CPL.

Fonte: Laboratório de função pulmonar HC-UFG.

APENDICE E

CRITÉRIOS PARA ESPIROMETRIA DE QUALIDADE

PELO MENOS TRÊS TESTES ACEITÁVEIS

- Inspiração máxima antes do início do teste
- Início satisfatório da expiração
- Evidência de esforço máximo
- Volume retroextrapolado < 5% da capacidade vital forçada (CVF) ou 0,15 l, o que for maior
- Diferença entre os três maiores valores de PFE < 10% ou 0,5 l/s, o que for maior
- Expiração sem hesitação

DURAÇÃO SATISFATÓRIA DO TESTE

- Em geral 6s
- Pelo menos 10s na presença de obstrução, idealmente 15s

TÉRMINO

- Platô no último segundo
- Desconforto acentuado ou risco de síncope

ARTEFATOS AUSENTES

- Tosse no primeiro segundo
- Vazamento
- Obstrução da peça bucal
- Manobra de valsalva
- Ruído glótico

RESULTADOS REPRODUTÍVEIS

- Para CVF e volume expiratório forçado do 1º segundo (VEF₁) os dois maiores valores devem diferir < 0,15l.
- Se estes critérios não são preenchidos após oito tentativas, interromper o exame e siga com a interpretação usando os três melhores testes.

SELEÇÃO DE CURVAS PARA INTERPRETAÇÃO

- Selecione dos testes de qualidade aceitável
- Selecione a maior capacidade vital forçada (CVF)

- Selecione o maior volume expiratório forçado do 1º segundo (VEF_1) das curvas com valores de PFE aceitável
Selecione os fluxos instantâneos da curva com maior soma de capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado do 1º segundo (VEF_1), obedecido o critério anterior.

APÊNDICE F

MEDIDA DE VOLUMES PULMONARES ABSOLUTOS

Este método utiliza-se da lei da física da mensuração das massas. O hélio é um gás virtualmente insolúvel no sangue, o que o impede de escapar dos alvéolos para a corrente sanguínea. Assim, o espirômetro e o pulmão atuam como um sistema fechado. Dispõe-se, para esta medida, de espirômetro volumétrico com circuito fechado, analisador de hélio, circuito respiratório com válvula unidirecional e absorvedor de CO₂ (por exemplo, cal sodada) para que o paciente possa re-inspirar do sistema. Deverá haver também um dispositivo que injete oxigênio sempre que a concentração diminuir de 21%. Uma válvula junto à peça bucal, permite conectar o paciente ao sistema fechado depois de adicionado o hélio a este sistema. O volume corrente e a curva de concentração de He são registradas na tela do computador.

Adiciona-se ao sistema fechado uma quantidade conhecida de He, que atinja uma concentração de aproximadamente 10% (onde também terá O₂ em 21% e N₂ em 69%).

Com isso, calcula-se o volume do sistema: Volume do sistema = He adicionado (L)/Fração de He inicial (% de He/100). O paciente respira em seu volume corrente e então num momento que esteja em posição expiratória de repouso, ou seja, ao nível de CRF, abre-se a válvula e conecta-se o paciente ao sistema fechado (onde ele expirará no sistema e re inspirará a mistura gasosa que lá se encontra). À medida que o paciente respira, o He vai passando para o pulmão, havendo queda no registro de sua concentração no sistema, até encontrar-se o equilíbrio entre o He do sistema e do pulmão. Na tela do computador, são registradas essas modificações na concentração do He. Quando a concentração não muda mais que 0,02% em 30 segundos é porque se chegou ao equilíbrio entre o pulmão e sistema (segundo Crapo, 0,05 em um minuto). Em normais, isso leva em torno de três minutos. Através da lei de concentração das massas, o aparelho indicará o valor da CRF (FIG.1):

$$V1 \times C1 = V2 \times C2,$$

Onde:

V1 é o volume inicial do sistema, que é conhecido.

C1 é a concentração inicial do He, que é conhecida.

C_2 é a concentração final do He, após o equilíbrio entre o sistema e o pulmão, que também é medida pelo aparelho e conhecida.

V_2 é o volume do sistema ao final do exame e é representado pelo volume inicial (V_1) adicionado a CRF que era o nível respiratório do paciente quando foi conectado ao sistema.

Então:

$$V_1 \times C_1 = (CRF + V_1) \times C_2$$

$$V_1 \times C_1 = (CRF \times C_2) + V_1 \times C_2$$

$$CRF = (V_1 \times C_1) - (V_1 \times C_2) / C_2$$

$$CRF = V_1 \times (C_1 - C_2) / C_2$$

Como conhecemos V_1 , C_1 e C_2 , facilmente teremos a CRF. Como $VR = CRF - VRE$, o paciente realiza a curva da capacidade vital lenta (CVL), e dela medimos o volume de reserva expiratória (VRE) e com isso teremos o valor do VR.

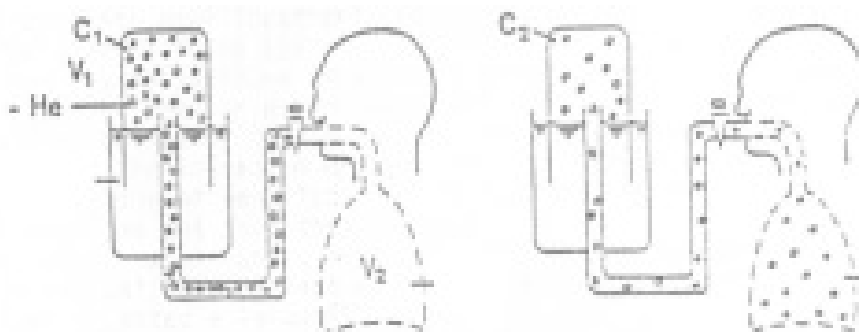


Figura 1: Medida de volumes pulmonares absolutos.

Fonte: Pereira, Neder e SBPT (2002).

APÊNDICE G

DIFUSÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO

Difusão de monóxido de carbono é uma medida de transferência do CO do gás inspirado até o volume capilar pulmonar. Devido a que este processo envolve mais do que a difusão, a medida da captação do CO é mais adequadamente chamada de “fator de transferência” do CO, termo largamente empregado na Europa. Contudo difusão do CO é um termo consagrado.

Os fatores que influenciam a taxa de transferência através da membrana alvéolo-capilar incluem: 1) o gradiente de pressão parcial através da membrana; 2) a distância para a difusão e 3) a área de superfície da membrana (FIG. 1).

O gás habitualmente usado é o CO e a medida habitual é feita por uma respiração única e sustentada. O princípio do teste é medir a quantidade (em mililitros) de CO que se difunde para os capilares pulmonares durante uma respiração sustentada por 10 segundos após a inalação de uma concentração conhecida de CO (FIG. 2 e 3). O gradiente de pressão médio deve ser calculado durante o período em que a respiração é sustentada (PA_{CO} média - P_{CO} capilar média [PE_{CO}]). Para estimar a PA_{CO} média, um gás traçador não difusível, como o hélio, é inalado na mistura – sua diluição irá indicar a diluição equivalente sofrida pelo CO. A fórmula teórica para a capacidade de difusão do pulmão para o CO (D_{CO}) é:

$$D_{CO} = \frac{\text{ml de CO transferido para o sangue por minuto}}{PA_{CO} \text{ média} - PE_{CO} \text{ média}}$$

Devido a que a hemoglobina (Hb) tem uma afinidade muito alta para o CO, a pressão parcial do CO no plasma pode ser considerada zero quando a concentração da carboxihemoglobina (COHb) é baixa. A equação então se torna: $D_{CO} = V_{CO}/PA_{CO}$

Assim, o método envolve duas etapas básicas:

- 1) Medir a taxa de captação do CO
- 2) Estimar a pressão alveolar inicial (PA) do CO

CRITÉRIOS PARA ACEITAÇÃO

- 1) O traçado inspiratório de volume do VR até a CPT deve ser rápido e suave.

- 2) A inspiração deve ser rápida, mas não forçada; menos que 2,5s em indivíduos normais e menos que 4s em pacientes com obstrução.
- 3) O volume lavado de espaço morto deve situar-se entre 0,75 a 1,00L (0,5L se a CV é menor que 2,0L). Se análise contínua do gás expirado é usada, inspeção visual do lavado do espaço morto deve ser feita.
- 4) O volume de amostra alveolar deve ser de 0,5 a 1,0L, a menos que análise contínua seja utilizada.
- 5) O VI deve ser de pelo menos 90% da melhor CV obtida antes.
- 6) O tempo de sustentação da respiração deve situar-se entre nove a 11 segundos, usando-se o método de Jones. Em normais a D_{CO} não muda com o tempo inspiratório. Em asmáticos e enfisematosos, aumenta com o tempo, sugerindo que no tempo para realização usual a difusão pode ser limitada pelo transporte reduzido do CO do gás inspirado através do gás alveolar, antes da troca alvéolo capilar).
- 7) A média de duas ou mais manobras aceitáveis deve constar no relatório. Determinações em duplicata devem estar dentro de 10% ou 3 ml CO/min/mmHg.

Na interpretação três fatores devem ser considerados além daqueles resultantes de doenças: 1) a obtenção de um teste tecnicamente satisfatório; 2) fatores que podem alterar o resultado, mas que não refletem diretamente a transferência de gás. Estes incluem o efeito do volume pulmonar, anemia, pressão do oxigênio inspirado e nível de COHb e 3) a equação de previstos utilizada.

Foi sugerido que o ajuste da D_{CO} para concentração de hemoglobina é linear e independente dos valores observados da D_{CO} . Com base em estudo, foram propostas as seguintes correções para o ajuste da D_{CO} para uma hemoglobina padrão de 14,6 g/dl para homens e 13,4 g/dl para mulheres:

$$D_{CO} \text{ ajustada (homens)} = D_{CO} \text{ observada} + 1,40 (14,6 - Hb)$$

$$D_{CO} \text{ ajustada (mulheres)} = D_{CO} \text{ observada} + 1,40 (13,4 - Hb)$$

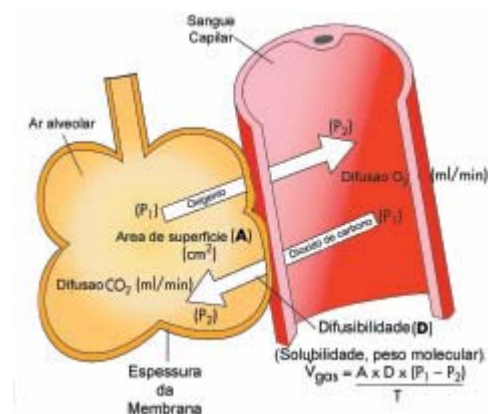


FIGURA 1: Determinantes da DLCO.

Fonte: Pereira, Neder e SBPT (2002).

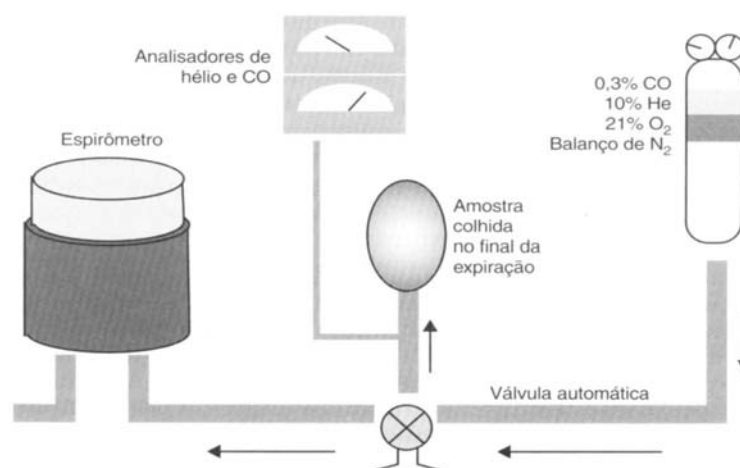


Figura 2: Sistema para medição da difusão.

Fonte: Pereira, Neder e SBPT (2002).

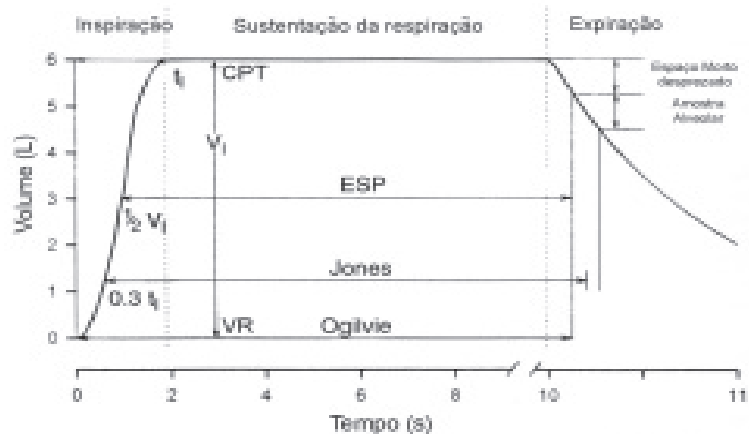


Figura 3: Medidas de tempo na manobra da DLCO.

Fonte: Pereira, Neder e SBPT (2002).

APÊNDICE H

TABELAS E FIGURAS ILUSTRATIVAS DOS RESULTADOS

Tabela 1: Descrição das características quantitativas medidas ao longo do tempo.

Característica		n	Média	D.P.	Mínimo	1º Q	Mediana	3º Q	Máximo
Capacidade Pulmonar Total	Normal	54	5,6	1,2	3,7	4,8	5,4	6,5	8,2
	Antes do transplante	54	5,4	1,4	2,5	4,3	5,3	6,3	8,5
	Após 100 dias do transplante	34	5,3	1,4	2,8	4,0	5,1	6,7	7,9
	Após seis meses do transplante	27	4,9	1,3	2,8	4,0	4,8	6,0	7,3
	Após um ano do transplante	28	5,2	1,5	2,9	4,1	4,8	6,0	8,3
	Após dois anos do transplante	21	5,3	1,7	2,8	3,7	4,9	7,0	7,9
Volume Residual	Normal	54	1,5	0,4	0,8	1,2	1,5	1,8	2,5
	Antes do transplante	54	1,4	0,5	0,7	1,0	1,3	1,7	3,4
	Após 100 dias do transplante	34	1,3	0,5	0,5	0,9	1,2	1,8	2,5
	Após seis meses do transplante	27	1,2	0,4	0,7	0,9	1,1	1,4	2,1
	Após um ano do transplante	28	1,2	0,5	0,6	0,9	1,2	1,6	2,5
	Após dois anos do transplante	21	1,5	0,5	0,8	1,0	1,5	1,8	2,6
Capacidade Vital Lenta	Normal	54	4,1	0,8	2,7	3,4	4,0	4,7	5,7
	Limite inferior	54	3,3	0,7	2,1	2,8	3,3	3,8	4,9
	Antes do transplante	54	4,0	1,0	1,8	3,3	4,1	4,8	5,8
	Após 100 dias do transplante	34	4,0	1,2	2,2	3,0	3,8	5,1	6,0
	Após seis meses do transplante	27	3,7	1,1	2,2	2,8	3,6	4,6	5,9
	Após um ano do transplante	28	3,9	1,2	2,1	3,1	3,6	5,1	5,9
Capacidade Vital Forçada	Após dois anos de transplante	21	3,8	1,3	2,1	2,6	3,5	5,0	6,1
	Normal	54	4,0	1,0	1,8	3,3	4,1	4,9	5,7
	Após 100 dias do transplante	34	3,9	1,2	2,2	3,0	3,8	5,1	6,0
	Após seis meses do transplante	27	3,7	1,1	2,2	2,8	3,6	4,6	5,9
	Após um ano do transplante	28	3,9	1,2	2,1	3,1	3,6	5,1	5,9
	Após dois anos de transplante	20	3,7	1,2	1,9	2,6	3,5	4,6	5,9
Volume expiratório forçado	Normal	54	3,5	0,7	2,3	2,9	3,4	4,0	4,9
	Limite Inferior	54	2,8	0,6	1,7	2,4	2,6	3,2	4,1
	Antes do transplante	54	3,4	0,8	1,7	2,8	3,5	4,1	5,0
	Após 100 dias do transplante	34	3,4	0,8	2,0	2,8	3,3	4,2	4,9
	Após seis meses do transplante	27	3,2	0,9	1,5	2,6	3,2	3,9	4,9
	Após um ano do transplante	28	3,3	0,9	1,4	2,7	3,3	4,0	4,9
VEF ₁ /CVF	Após dois anos de transplante	21	3,2	1,0	1,4	2,3	3,3	4,2	4,8
	Normal	54	87,0	5,5	78,9	82,8	86,0	94,0	97,0
	Limite Inferior	54	77,9	4,6	71,0	74,6	77,4	82,0	88,0
	Antes do transplante	54	86,6	6,4	73,6	82,0	85,6	91,9	98,6
	Após 100 dias do transplante	34	87,3	9,3	72,1	80,5	86,4	92,9	119,1
	Após seis meses do transplante	27	87,5	8,6	70,8	80,9	88,8	93,2	108,6
Fluxo expiratório forçado25-75%	Após um ano do transplante	28	85,7	7,1	70,2	82,5	86,2	91,1	98,4
	Após dois anos de transplante	21	85,6	7,1	70,8	80,6	85,1	91,9	96,3
	Normal	54	4,0	0,9	2,5	3,4	3,9	4,5	6,7
	Limite Inferior	54	2,4	0,6	1,5	2,0	2,3	2,7	4,0
	Antes do transplante	54	4,0	1,1	2,0	3,1	3,9	4,7	6,9
	Após 100 dias do transplante	34	3,9	1,1	2,2	2,9	3,9	4,7	6,8
Fluxo expiratório forçado25-75%	Após seis meses do transplante	27	4,0	1,3	1,0	3,3	3,8	4,9	6,7
	Após um ano do transplante	28	3,7	1,2	0,8	2,9	3,9	4,6	5,5
	Após dois anos de transplante	21	3,8	1,2	0,9	3,2	3,8	4,6	5,9

	Característica	n	Média	D.P.	Mínimo	1° Q	Mediana	3° Q	Máximo
FEF 25-75%/CVF	Normal	54	99,1	13,3	76,0	91,6	94,0	108,1	124,0
	Limite Inferior	54	66,8	15,4	45,6	55,0	62,9	82,0	100,0
	Antes do transplante	54	103,4	32,7	53,2	78,9	95,9	127,9	182,6
	Após 100 dias do transplante	34	106,1	36,8	49,2	76,1	96,3	138,1	171,3
	Após seis meses do transplante	27	110,3	34,3	44,4	87,7	112,0	130,9	181,4
	Após um ano do transplante	28	99,8	30,4	38,1	83,0	96,3	118,9	166,6
	Após dois anos de transplante	21	103,0	30,1	46,9	82,3	95,0	129,6	163,2
Difusão de monóxido de carbono	Antes do transplante	54	90,7	11,7	61,0	82,0	88,5	96,3	121,0
	Após 100 dias do transplante	34	83,8	11,7	57,0	77,8	82,5	92,5	105,0
	Após seis meses do transplante	27	89,7	11,1	63,0	84,0	92,0	96,0	124,0
	Após um ano do transplante	28	88,9	10,0	75,0	80,0	88,0	96,0	108,0
	Após dois anos de transplante	21	91,4	13,3	60,0	83,0	96,0	100,0	110,0

Legenda: n: números de observações; D.p.: desvio-padrão; 1°Q: 1°quartil; 3°Q: 3°quartil

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 2: Seleção de covariáveis para o modelo final multivariado com a espirometria - óbitos.

Passos	Modelo Final	Valor p
Passo1	Idade (IDADE)	0,356
	Sexo (SEXO)	0,285
	Quimioterapia (quimio)	0,467
	Fonte de células (Fonte)	0,291
	Status do Doador (AP.)	<0,001
	Profilaxia (PDECH)	0,117
	Doença Hematológica (DH)	0,697
	Doença pulmonar pré-existente (DOPRE)	0,126
	Condicionamento (Condi.)	0,789
	Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa)	0,772
	Função Respiratória	
1) Alteração na função Pulmonar (Alt. Pulm)	0,044	
2) Espirometria (Espiro)	0,001	
Passo 2	AP. + DOPRE + PDECH + Espiro	
	AP.	<0,001
	DOPRE	0,056
	PDECH	0,560
	Espiro	0,016
Modelo preliminar	AP.	<0,001
	DOPRE	0,042
	Espiro	0,012
Passo 3	AP.+DOPRE+Espiro +	
	AP.*DOPRE	Na
	DOPRE*Espiro	Na
	AP.*Espiro	0,460
Modelo final	AP.+DOPRE+Espiro	

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 3 Seleção de covariáveis para o modelo final multivariado com todos os testes de função pulmonar (TFP) - óbitos.

Passos	Modelo Alternativo	Valor -p
Passo1	Idade (IDADE)	0,356
	Sexo (SEXO)	0,285
	Quimioterapia (quimio)	0,467
	Fonte de células (Fonte)	0,291
	Status do doador (AP.)	< 0,001
	Profilaxia (PDECH)	0,117
	Doença hematológica (DH)	0,697
	Doença pulmonar pré-existente (DOPRE)	0,126
	Condicionamento (Condi.)	0,789
	Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa)	0,772
	Função Respiratória	
	1) Alteração na função pulmonar (Alt. Pulm)	0,044
2) Espirometria (Espiro)	0,001	
Passo 2	AP. + DOPRE + PDECH + Alt	
	PDECH	0,350
	AP.	< 0,001
	DOPRE	0,062
Modelo preliminar	Alt	0,052
	AP.	<0,001
	DOPRE	0,043
Passo 3	Alt	0,058
	DOPRE + AP. + Alt +	
	DOPRE*AP.	Na
	DOPRE*Alt	0,640
Modelo final	AP.*Alt	Na
	AP. + DOPRE + Alt	

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4 Análise de Riscos proporcionais para adequação do modelo final e alternativo.

Covariável	Estatística de teste	Valor -p
Modelo final		
Doença pulmonar pré-existente	0,06	0,795
Status do doador	0,01	0,915
Espirometria	0,45	0,500
Global	0,50	0,919
Modelo alternativo		
Doença pulmonar pré-existente	0,07	0,780
Status do doador	0,02	0,881
Alteração com todos os testes	0,51	0,471
Global	0,55	0,906

Fonte: Dados da pesquisa.

CURVAS DE SOBREVIDA

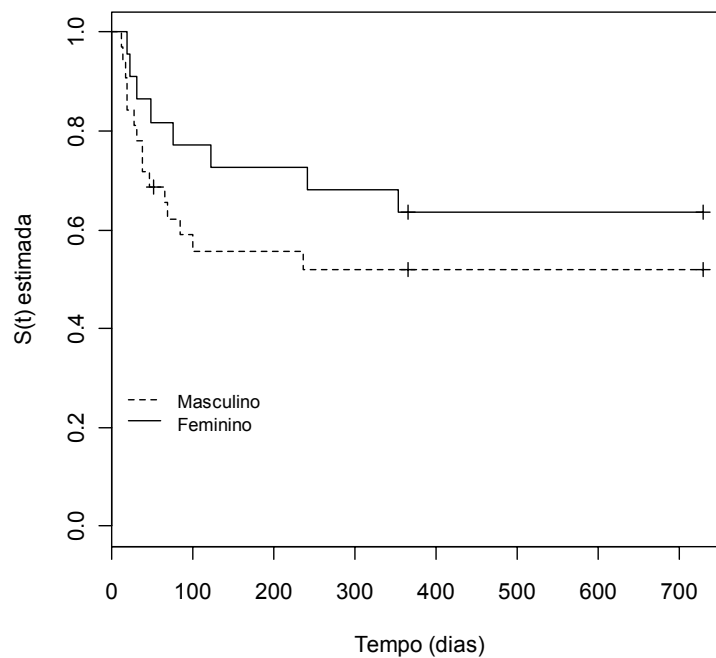


Figura 1: Curva de sobrevivência para os pacientes de acordo com o sexo.

Fonte: Dados da pesquisa.

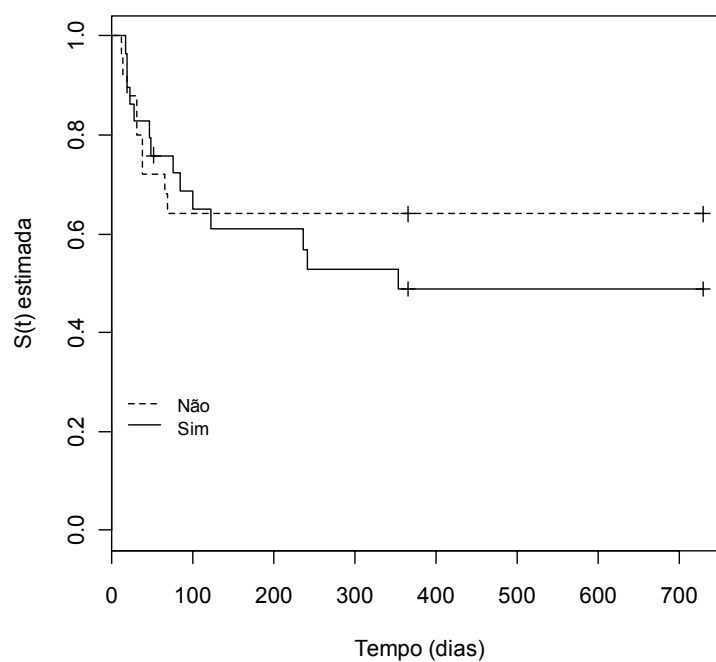


Figura 2: Curva de sobrevivência para os pacientes de acordo com a realização da quimioterapia.

Fonte: Dados da pesquisa.

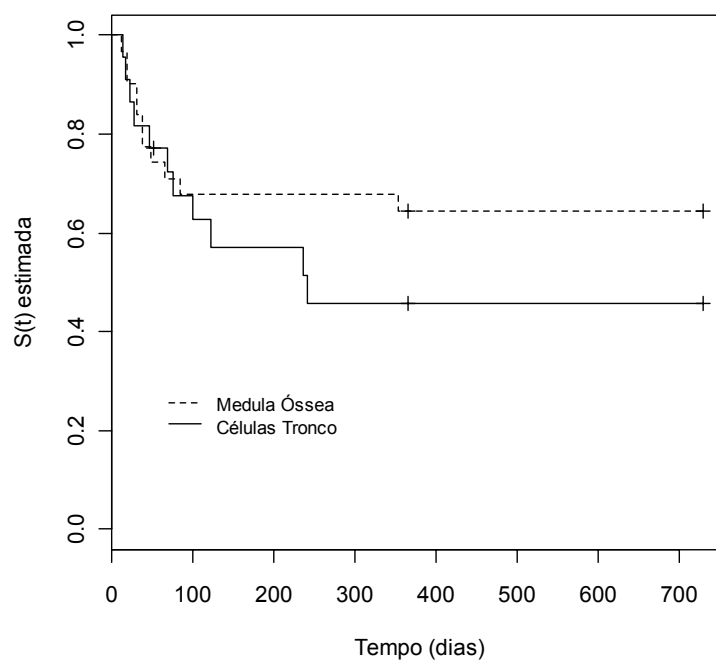


Figura 3: Curva de sobrevida para os pacientes em relação à fonte de células.

Fonte: Dados da pesquisa.

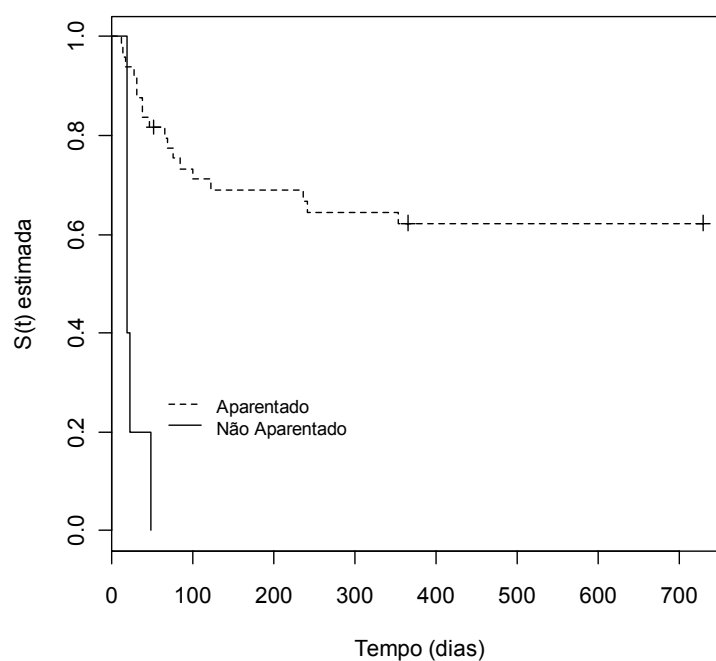


Figura 4: Curva de sobrevida dos pacientes de acordo com o status do doador.

Fonte: Dados da pesquisa.

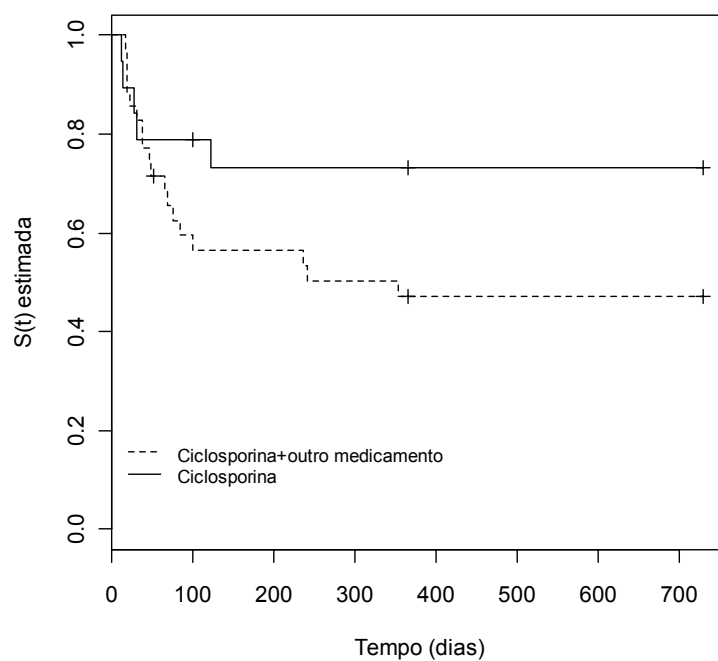


Figura 5: Curva de sobrevida dos pacientes em relação à profilaxia.

Fonte: Dados da pesquisa.

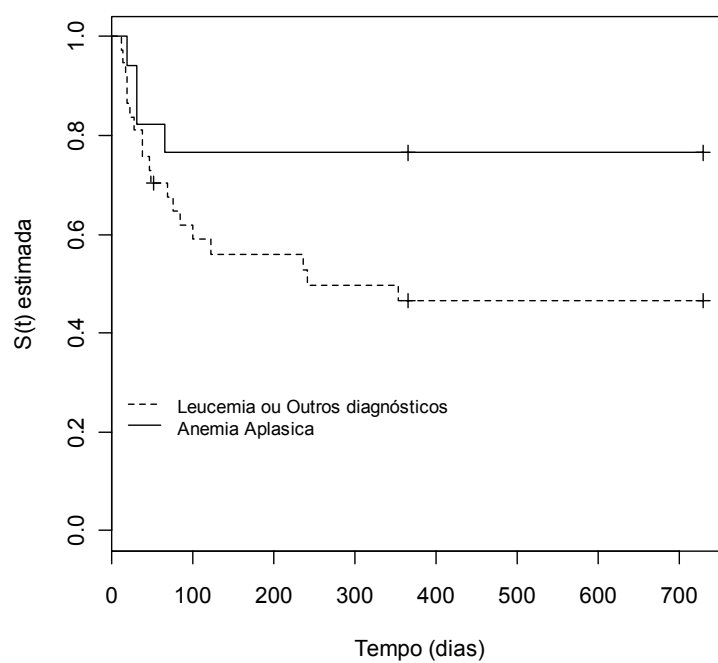


Figura 6: Curva de sobrevida dos pacientes de acordo com a doença hematológica.

Fonte: Dados da pesquisa.

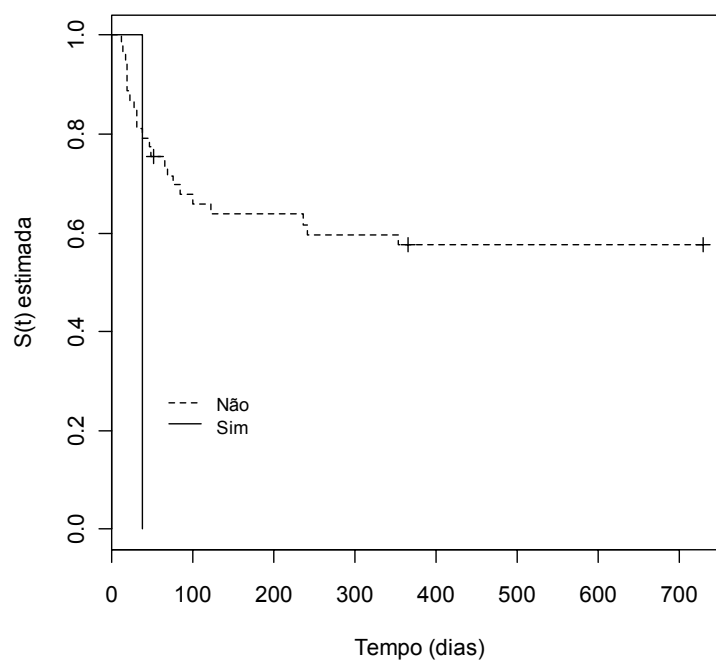


Figura 7: Curva de sobrevivência dos pacientes de acordo com a presença de doenças pulmonares pré-existentes.

Fonte: Dados da pesquisa.

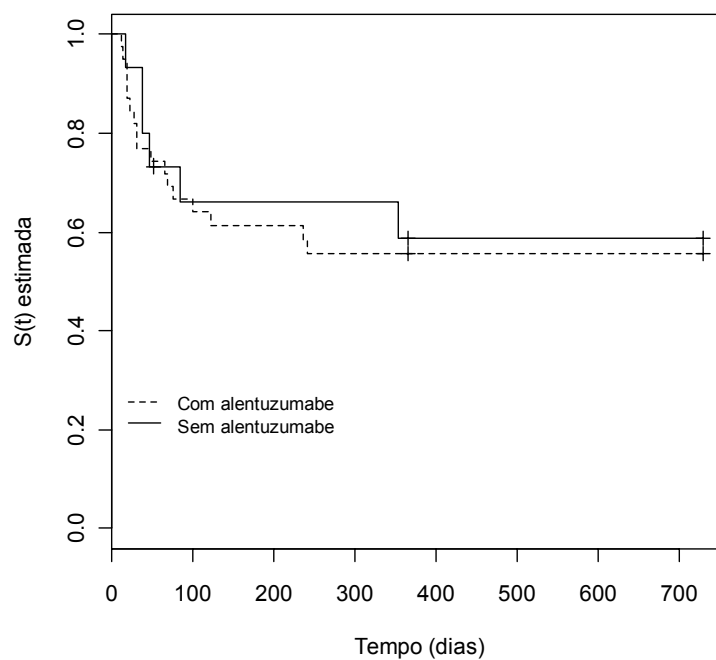


Figura 8: Curva de sobrevivência dos pacientes de acordo com o condicionamento.

Fonte: Dados da pesquisa.

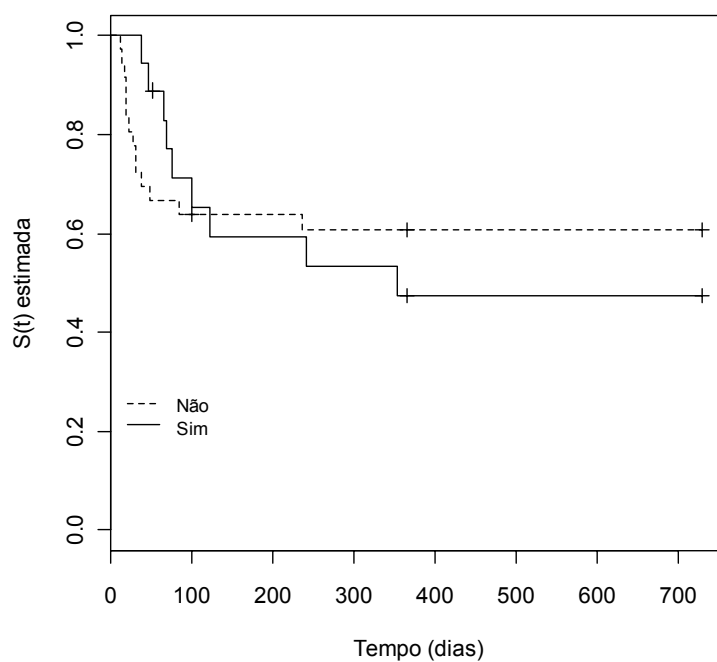


Figura 9: Curva de sobrevivência dos pacientes de acordo com a existência da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

Fonte: Dados da pesquisa.

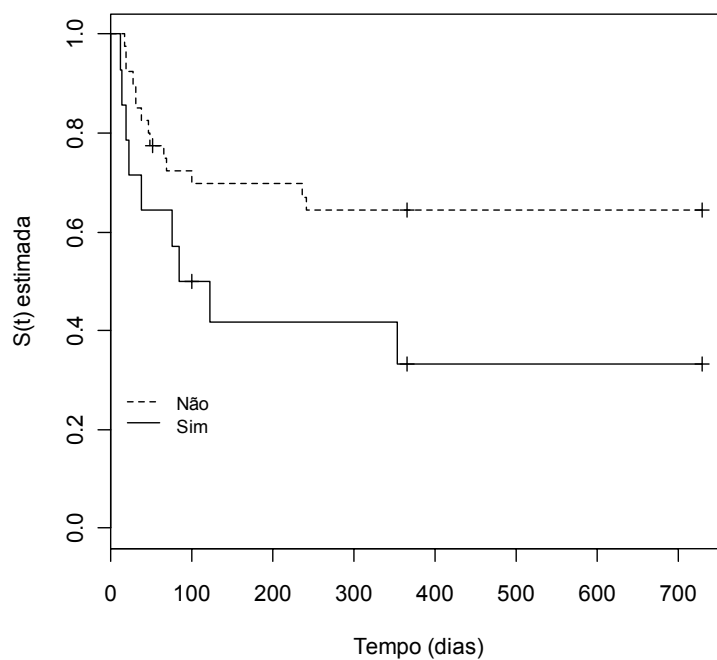


Figura 10: Curva de sobrevivência dos pacientes em relação à presença de alterações na função pulmonar (utilizando todos os testes) antes do transplante.

Fonte: Dados da pesquisa.

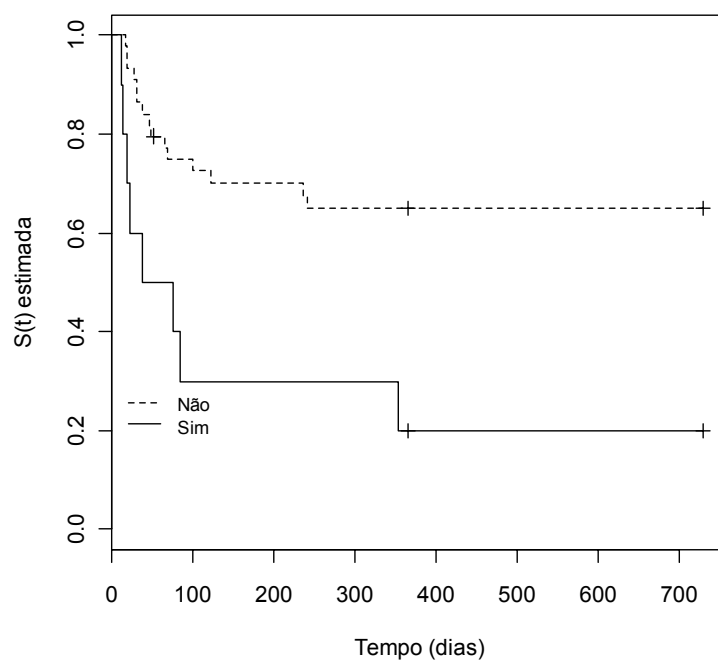


Figura 11: Curva de sobrevivência dos pacientes em relação à presença de alterações na função pulmonar (utilizando apenas os valores da espirometria) antes do transplante.

Fonte: Dados da pesquisa.

ANEXO A
CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (COEP/UFMG)

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 244/06

Interessado: Prof. Nilton Alves de Rezende
Departamento Clínica Médica
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, *ad referendum*, no dia 22 de setembro de 2006, após atendidas diligências, o projeto de pesquisa intitulado "**Testes de função pulmonar no transplante de células do sistema hematopoiético**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Faculdade de Medicina
Departamento de Clínica Médica
Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidado (a) a participar do projeto: Avaliação da Função Respiratória em pacientes candidatos a transplante de células do sistema hematopoiético do Hospital das Clínicas da UFMG.

Leia ou ouça atentamente as informações a seguir antes de dar o seu consentimento.

A Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), através do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, o laboratório de Função Pulmonar da UFMG e o Serviço de Transplantes de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da UFMG estão realizando uma pesquisa com o objetivo de avaliar a função respiratória dos pacientes candidatos antes, 100 dias, seis meses, um ano após transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Os testes de função pulmonar (TFP) são utilizados na avaliação pré-transplante e no acompanhamento pós-transplante. Além de identificar complicações não infecciosas pós-transplante, pode permitir a adoção de medidas preventivas e terapêuticas precoces em pacientes de risco.

Ao concordar em participar da pesquisa, serão realizados exames de espirometria simples, medida da capacidade pulmonar total por diluição do hélio e difusão de monóxido de carbono antes do transplante, 100 dias, seis meses, um ano após o transplante e caso o pesquisador avalie necessidade. Não haverá coleta de sangue ou de qualquer outro material biológico.

As contra-indicações absolutas à realização destes exames são: infarto agudo do miocárdio ou angina instável recente, hipertensão arterial grave e sem controle, aneurisma de aorta, pneumotórax, glaucoma ou descolamento de retina, estado geral de deterioração física ou mental que impeça a colaboração do paciente.

Toda a informação pessoal obtida nesta pesquisa é considerada confidencial.

Os relatórios e resultados deste estudo serão publicados na forma de textos, tabelas, gráficos e figuras, sem nenhuma forma de identificação individual.

Para maiores informações sobre este estudo, você poderá se comunicar com o investigador responsável, Dra. Eliane Viana Mancuzo, pelos telefones (31) 3409-9542 ou (31) 98147691, no horário de 8 às 12 horas e de 14 às 18 horas de segunda a sexta-feira. Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias assim como recorrer a seu médico para maiores informações.

Sua participação é totalmente voluntária e não será remunerada. Você poderá se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo no seu atendimento médico.

Declaro que li e entendi as informações relativas a este estudo. Concordo em participar voluntariamente desta pesquisa.

Nome: _____

Belo Horizonte, de de .

Assinatura do participante ou responsável

Assinatura do Entrevistador

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG): 3409-9364 ou 3409-9380.

ANEXO C
ARTIGO ENCAMINHADO PARA A REVISTA PORTUGUESA DE
PNEUMOLOGIA

COMPLICAÇÕES PULMONARES NÃO INFECCIOSAS APÓS
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS

NON-INFECTIOUS PULMONARY COMPLICATIONS AFTER
THE HEMATOPPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Eliane Viana Mancuzo¹

Marina Augusto Neves²

Henrique Bittencourt³

Nilton Alves de Rezende⁴

¹ Serviço de Pneumologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

² Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

³ Unidade de Transplante de Medula Óssea, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

⁴ Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG

Endereço para correspondência:

Professor Nilton Alves de Rezende

Departamento de Clínica Médica

Faculdade de Medicina da UFMG

Avenida Alfredo Balena 190

CEP-30130-100

Belo Horizonte, Brasil.

e-mail: narezende@terra.com.br

Resumo

As complicações pulmonares constituem importante causa de morbidade e mortalidade após o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ocorrendo em cerca de 30 a 60% dos receptores. Com o avanço na profilaxia e tratamento de complicações infecciosas, tem aumentado de forma significativa a parcela de complicações pulmonares não infecciosas. O diagnóstico e o tratamento precoces destas complicações podem mudar o prognóstico dos pacientes receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas.

O objetivo deste estudo é rever as principais complicações não infecciosas associadas ao TCTH desde a realização do primeiro transplante de medula óssea em 1957.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando-se a estratégia PICO para a construção das perguntas. Os descritores transplante de células-tronco hematopoiéticas, complicações pulmonares não-infecciosas, revisão sistemática, em português e seus correspondentes em inglês, foram utilizados para acesso às seguintes bases de dados: MEDLINE, EBM, EMBASE, COCRANE LIBRARY, LILACS e SciELO. Nesta revisão foram identificados 263 trabalhos. Destes, 30 foram selecionados para serem analisados na íntegra.

As complicações pulmonares não infecciosas mais frequentemente descritas foram: bronquiolite obliterante, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, edema pulmonar, síndrome da pneumonia idiopática, síndrome da toxicidade pulmonar por droga, hemorragia alveolar difusa, síndrome do enxerto e trombo citolítico pulmonar.

Palavras-chave: Transplante de células-tronco hematopoiéticas, complicações pulmonares não-infecciosas, revisão sistemática.

Abstract

Pulmonary complications are important causes of mortality and morbidity after hematopoietic stem cell transplantation, in 30% to 60% of the patients. Improvements in prophylaxis and treatment of infectious complications have increased the rate of non-infectious complications. Early diagnosis and treatment of those complications can significantly change the evolution of hematopoietic stem cell transplantation recipients.

The objective of this study is to review the most frequent non-infectious complications associated to hematopoietic stem cell transplantation since the first bone marrow transplantation performed in 1957.

A systematic literature review was performed, using the PICO strategy to ask the questions. The descriptors hematopoietic stem cell transplantation, non-infectious pulmonary complications, systematic review, in Portuguese and their English correspondents, were used to access the following databases: MEDLINE, EBM, EMBASE, COCRANE LIBRARY, LILACS and SciELO. In this review, 263 studies were identified, from which 31 were selected for full analysis.

The non-infectious pulmonary complications most frequently found were: bronchiolitis obliterans, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, pulmonary edema, idiopathic pneumonia syndrome, delayed pulmonary toxicity syndrome, diffuse alveolar hemorrhage, engraftment syndrome and pulmonary cytolytic thrombi.

Key-words: Hematopoietic stem cell transplantation, non-infectious pulmonary complications, Systematic review

Introdução

As complicações pulmonares constituem causa importante de morbidade e mortalidade após o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), ocorrendo em cerca de 30 a 60% dos receptores, resultando em óbito em 10 a 40% dos pacientes¹⁻⁴. As complicações pulmonares são classificadas em precoces ou tardias, se ocorrerem antes ou depois dos 100 dias de transplante, e se são de natureza infecciosa ou não^{1,5}. Geralmente o diagnóstico destas complicações se faz através de história e exame clínicos, estudos radiológicos e testes de função pulmonar. A fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar são eventualmente necessários para o diagnóstico definitivo^{2,6-10}.

As principais complicações pulmonares não infecciosas (CPNI) incluem síndromes clínicas com destaque para doença pulmonar veno-oclusiva, edema pulmonar, bronquiolite obliterante, bronquiolite obliterante com pneumonia organizada, lesão pulmonar por drogas, doença pulmonar relacionada com a transfusão de hemoderivados, pneumonia idiopática, hemorragia alveolar difusa e trombo citolítico pulmonar^{1,2,9-13}. Este estudo teve como objetivo rever a literatura de forma sistemática em busca das principais complicações pulmonares não infecciosas associadas ao TCTH descrevendo sua apresentação clínica, fatores de risco associados e exames complementares auxiliares no diagnóstico e tratamento.

Metodologia

Para identificar os estudos publicados sobre complicações pulmonares não infecciosas em pacientes submetidos a TCTH, foi realizada revisão sistemática da literatura utilizando a estratégia "PICO" [PICO representa um acrônimo para **P**acientes, **I**ntervenção, **C**omparação e **O**utcomes (desfechos)], compreendendo o período de 1957 (primeiro transplante) a dezembro de 2008, nas bases de dados MEDLINE, EBM, EMBASE, COCHRANE LIBRARY, LILACS e SciELO. A pesquisa no MEDLINE, EBM e COCHRANE LIBRARY e EMBASE foi realizada utilizando-se o "software" OVID (Ovid Technologies, Inc.)¹⁴. Inicialmente foram consideradas as

citações com as seguintes palavras-chave ou descritores controlados (MeSH, Medical Subject Heading) e não controlados e seus correspondentes em inglês e português, acrescentado do sufixo “.me”, em que as palavras de busca podem estar presentes em qualquer parte do trabalho (título, resumo ou corpo do texto): complicações pulmonares, infecções pulmonares. Em seguida foi realizada a pesquisa utilizando-se a palavra-chave transplante, transplante de medula óssea, transplante autólogo e células-tronco hematopoiéticas e seus correspondentes em português e inglês. As primeiras e as segundas palavras-chave foram cruzadas (combinadas) com a palavra inglesa “and”. O resultado desta primeira pesquisa foi então combinada com a palavra “not” para infecções. Todos os resumos resultantes desta pesquisa foram analisados. Foram considerados critérios para análise integral do texto os artigos que preenchessem pelo menos um dos seguintes requisitos: relato de complicações pulmonares não infecciosas associado ao TCTH, propedêutica para investigação, referência à idade dos pacientes, o tipo de TCTH (alogênico, autólogo ou singênico) e o regime de condicionamento pré-TCTH. Não foram incluídos na revisão os relatos de casos isolados, exceto quando acompanhados de revisão da literatura.

Resultados

A revisão sistemática da literatura localizou um total de 263 artigos. Destes, 30 preencheram os critérios para análise integral do texto. Uma sinopse destes artigos encontra-se no **QUADRO1**.

Discussão

O recente avanço na profilaxia e tratamento de complicações pulmonares infecciosas tem aumentado de forma significativa o número de condições não infecciosas nos pacientes submetidos ao TCTH na última década ^{1,3}.

O quadro clínico inicial destas complicações é variável podendo se apresentar apenas com dispnéia leve e tosse seca a quadros de insuficiência respiratória grave

com necessidade de ventilação mecânica invasiva. Nesta última eventualidade a mortalidade aproxima-se dos 80%⁹.

A partir da história clínica e exame físico uma seqüência de exames diagnósticos podem auxiliar na definição etiológica do comprometimento pulmonar neste grupo de pacientes (**FIGURA 1**)^{2,8,10-12}. As principais complicações não infecciosas observadas após o TCTH estão mostradas no **QUADRO 2**.

Edema pulmonar

O edema pulmonar é a CPNI mais precoce após o TCTH. Os principais fatores de risco são a infusão de grande quantidade de fluidos intravenosos e irradiação utilizada no condicionamento, ambos associados a edema hidrostático. Edema pulmonar não cardiogênico pode estar relacionado à toxicidade pulmonar induzida por drogas, sepsis, aspiração, transfusão de hemoderivados e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) agudo e cardiopatia após irradiação corporal total (ICT)^{9,15}. A radiografia de tórax e o ecocardiograma são exames complementares importantes para o diagnóstico. O tratamento consiste no uso de diuréticos e oxigenioterapia¹⁵.

Bronquiolite obliterante

A BO é a manifestação tardia não infecciosa mais comum após TCTH. Descrita inicialmente por Beschorner *et al*¹⁶, sua incidência varia de 0 a 48%³. Em uma revisão de 2152 TCTH alogênicos relatados em nove estudos a incidência de BO foi de 8,3%¹³. Chien e col. em um estudo recente demonstrou a incidência de 26% de BO em 1131 receptores de TCTH, com incidência de 32% em pacientes com DECH¹⁷. Há poucos relatos de BO após TCTH autólogo^{18,19}.

Os principais fatores de risco para a ocorrência de BO são: TCTH alogênico e DECH crônico progressivo. Outros fatores também relacionadas à sua ocorrência são a DECH crônico quiescente, idade mais avançada do receptor, obstrução ao fluxo

aéreo antes do TCTH, infecção viral precoce, DECH agudo, regime de condicionamento com bussulfano ou irradiação corporal total, profilaxia DECH com metotrexato, hipogamaglobulinemia, infecção por citomegalovirus (CMV), idade mais avançada do doador e doença do refluxo gastro-esofágico^{3,17,20-25}. Tomas *et al* analisaram incidência e fatores de risco para BO em uma grande série de pacientes submetidos a transplante de células hematopoiéticas. De 6275 pacientes transplantados, entre 1989 e 1997, 66 pacientes tiveram BO com uma incidência de 1,7% dois anos após o TCTH. A avaliação histológica foi realizada em 36 pacientes e, em 28, o diagnóstico foi realizado com testes de função pulmonar, tomografia do tórax ou a combinação de ambos. Os fatores de risco descritos para o desenvolvimento de BO nesta série foram: regime de condicionamento com bussulfano, intervalo entre o diagnóstico e a realização do transplante superior a 14 meses, doador feminino para receptor masculino, pneumonia intersticial e DECH aguda²⁰.

A BO geralmente ocorre após 100 dias, sendo que aproximadamente 80% dos casos ocorrendo entre 6 meses e 12 meses após o TCTH. A apresentação clínica geralmente é insidiosa. O principal sintoma é tosse seca (60-100%) e dispnéia (50-70%). Sibilos e sinusite também são achados frequentes. Febre é rara, a menos que esteja associada com quadro infeccioso. Aproximadamente 20% dos pacientes são assintomáticos e o diagnóstico é suspeitado na avaliação da função pulmonar^{13,23,24}.

A avaliação radiológica do tórax nos estágios iniciais é normal na maioria dos casos. Nos quadros mais avançados pode aparecer sinais de hiperinsuflação pulmonar. A tomografia computadorizada de alta resolução é sensível para detectar as alterações relacionadas a BO e é considerada o procedimento de escolha. Inicialmente pode ser normal com áreas de hiperinsuflação com redução da atenuação. O achado tomográfico mais comum é a presença de "air trapping" (aprisionamento de ar) durante a fase expiratória. Consiste na presença de áreas de hipoatenuação que corresponde a obstrução de vias aéreas intercaladas com áreas de "vidro fosco". Esta apresentação em "mosaico" é altamente sugestiva de BO e tem sensibilidade e especificidade de 74-91% e 67-94%, respectivamente^{3,9,13}. Os testes de função

pulmonar são largamente utilizados no diagnóstico e acompanhamento destes pacientes^{3,8,9,13,17}. A espirometria, principal método utilizado, mostra redução do volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF₁) e volume expiratório forçado do primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF₁/CVF).

O diagnóstico de BO deve ser considerado na presença de: 1- TCTH alogênico, DECH crônico, dispnéia, tosse e sibilos após 100 dias do transplante; 2- Provas de função pulmonar evidenciando obstrução ao fluxo aéreo com VEF₁/CVF < 0,70 e VEF < 75% do previsto; 3- Tomografia de alta resolução com cortes em inspiração e expiração mostrando "air trapping" ou espessamento de pequenas vias aéreas ou bronquiectasias, volume residual > 120% do previsto ou confirmação patológica de bronquiolite constrictiva; 4- Ausência de infecção no trato respiratório demonstrado por exame radiológico, microbiológico e sorológico; 5- Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização não secundário a infecção mas secundário a DECH agudo ou crônico^{1,26}. Embora os fatores etiológicos da BO não estejam completamente esclarecidos, suspeita-se que a quimioterapia utilizada no regime de condicionamento, infecção assim como reação imune estejam relacionados na patogênese desta condição. É possível que a combinação de diferentes mecanismos possa levar ao desenvolvimento da BO após o TCTH^{3,27,28}. Em linhas gerais, o tratamento é semelhante ao da DECH crônico, que consiste no uso de corticóide e reintrodução ou aumento da dose dos imunossupressores. No acompanhamento destes pacientes deve-se afastar presença de infecção pulmonar aguda (através de exame radiológico, sorológico e lavado bronco alveolar). O corticóide na dose de 1-1,5mg/Kg/dia deve ser gradualmente reduzido em 6-12 meses. Deve-se realizar precauções para infecção (*Pseudomonas*, *P. jirovecii*, fungos e CMV), medidas anti-refluxo e considerar corticóide inalatório e broncodilatador na presença de variação significativa de fluxo na espirometria. Pode ser considerado ainda o uso de imunoglobulinas^{1,3,13,15}.

O tratamento da BO resulta em melhora da função pulmonar em 8 a 20% dos pacientes^{24,29}. Entretanto, a mortalidade nos pacientes com BO seguido de TCTH é elevada, com uma média de 65%^{17, 24,27}.

Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização

A BOOP é uma entidade clínica incomum no TCTH mas é importante que seja diferenciada da bronquiolite obliterante devido ao melhor prognóstico. Pode ser idiopática ou associada a infecções, drogas, radiações ou doença do tecido conjuntivo^{5,30}. Em revisão de literatura, 4 de 296 pacientes submetidos a TCTH tiveram BOOP³¹. Na Clínica Mayo nos Estados Unidos a incidência de BOOP foi de 1,7 % em 179 TCTH alogênicos que sobreviveram 3 ou mais meses³². A BOOP ocorre quase que exclusivamente em TCTH alogênicos³¹ e deve ser incluída no diagnóstico diferencial das doenças com alteração do espaço aéreo que não respondem aos antibióticos. Apresenta-se geralmente com tosse seca, dispnéia e febre. Raramente é uma doença assintomática. O exame físico pode demonstrar crepitações inspiratórias. A tomografia de tórax revela consolidação do espaço aéreo, aspecto de vidro fosco e opacidades nodulares. Testes de função pulmonar mostram redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono e da capacidade pulmonar total^{1,3,7-8}. A confirmação do diagnóstico se faz por biópsia transbrônquica ou cirúrgica^{1,31}. A histologia mostra presença de fibrose intraluminal consistindo de "plugs" de fibroblastos imaturos semelhante a tecido de granulação obliterando a via aérea distal, ducto alveolar e espaço alveolar¹. O tratamento de escolha é o uso de corticóide na dose de 0,75 a 1,5 mg/Kg/dia por 1 a 3 meses, seguido de 40 mg/dia por 3 meses com redução progressiva em 1 ano¹. Aproximadamente 80% dos pacientes respondem rapidamente ao tratamento^{1,3}.

Obstrução ao fluxo aéreo

A OFA é uma anormalidade funcional caracterizada por uma razão VEF1/CVF (volume expiratório forçado do primeiro segundo /capacidade vital forçada) reduzida associada a VEF1 também reduzido, nem sempre associada a sintomas respiratórios⁸. Chien *et al* em 2004, em estudo retrospectivo envolvendo 915 pacientes mostraram que o declínio do VEF₁ 100 dias após TMO esteve associado com um risco aumentado para alterações obstrutivas fixas do fluxo aéreo (RR : 2,6 / IC 95% ; 2,1 - 3,1), mas não com o aumento de mortalidade (RR : 0,86 / p = 0,05). Pacientes com rápido declínio do VEF₁ entre 100 dias e um ano tiveram

risco aumentado de mortalidade ($p < 0,001$)²¹. Os principais fatores de risco descritos para OFA são DECH crônica, uso de metotrexato e bussulfano^{22,25}. O uso de corticóide inalatório e broncodilatador está indicado para aqueles que apresentam resposta positiva nos testes de função pulmonar^{21,22,25}.

Síndrome da pneumonia idiopática

A pneumonia idiopática ocorre geralmente nos primeiros 120 dias pós-transplante e com uma incidência média de 7,6% nos transplantes alogênicos e 5,7% nos autólogos¹³. Os fatores de risco incluem DECH, diagnóstico primário de leucemia, idade mais avançada do receptor, ICT, quimioterapia pré-transplante e sorologia do doador positiva para citomegalovirus^{13,33}. A SPI se caracteriza por um infiltrado pulmonar difuso, de origem não infecciosa com os seguintes critérios diagnósticos: 1- Evidência de infiltrado alveolar difuso, multilobar, evidenciado na radiografia simples ou tomografia computadorizada do tórax, sinais e sintomas de pneumonia, evidências de alterações fisiológicas pulmonares como aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, presença de distúrbio ventilatório restritivo novo ou piora de distúrbio pré-existente nos testes de função pulmonar; 2- Ausência de evidências de infecção do trato respiratório ativa evidenciado pela cultura negativa do lavado bronco alveolar para bactérias, fungos e vírus, citologia negativa para inclusões de CMV, fungos e *Pneumocystis jiroveci* no lavado bronco alveolar e biópsia transbrônquica, caso as condições do paciente permitam a sua realização^{1,9,13}. O tratamento é apenas suportivo. O uso de corticóide parece ser ineficaz. Os pacientes usualmente complicam com infecções¹.

Hemorragia alveolar difusa

A hemorragia alveolar difusa é uma complicação não infecciosa descrita inicialmente por Robbins e colaboradores³⁴. A incidência em transplante autólogo e alogênico varia de 5% a 21% e 2% a 17%, respectivamente⁷. São descritos os seguintes fatores de risco para hemorragia alveolar difusa: idade superior a 40 anos, ICT, transplante em portadores de tumores sólidos, presença de febre alta, mucosite

grave, insuficiência renal aguda e trombocitopenia ^{7,15,34,35}. A hemorragia alveolar difusa é mais comum no primeiro mês após o transplante, mas também pode aparecer na fase pré-transplante. A evidência de sangue no lavado broncoalveolar, na ausência de infecção, é fortemente sugestiva desta síndrome ^{15,35}. O quadro clínico geralmente se apresenta com dispnéia, tosse, febre, infiltrado pulmonar difuso e hemoptise ^{1,9,34}. Os critérios diagnósticos para HAD são: 1- Injúria alveolar difusa manifestada por: infiltrado pulmonar multilobar, sinais e sintomas de pneumonia, aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e doença pulmonar restritiva; 2- Ausência de infecção; 3- Lavado broncoalveolar mostrando sangramento de retorno de três brônquios subsegmentares ou presença de 20% ou mais de macrófagos com hemossiderina ^{9,15}. A patogênese permanece desconhecida. Dados de necrópsia demonstram que a maioria dos pacientes apresenta dano alveolar difuso ³⁴. Há descrição que lesão pulmonar, células e citocinas inflamatórias, e células T do doador podem estar associados na sua patogênese ³⁵. O tratamento é realizado com altas doses de corticóide, geralmente 500 a 1 g de metilprednisolona diários ¹⁵. Cuidados intensivos e ventilação mecânica são geralmente necessários. Na ausência de cuidados suportivos a mortalidade aproxima-se de 100% ³⁵.

Doença veno-oclusiva pulmonar

A DVOP é uma complicação rara após TCTH. É caracterizada por proliferação e fibrose da camada íntima de vênulas e veias pulmonares, ocasionando obstrução vascular progressiva com aumento da pressão arterial pulmonar ⁹. A real incidência da doença é desconhecida. Wingard e col. descreveu a síndrome em 19 de 154 necropsias de TCTH alogênico. Entretanto, em outra revisão de 71 necrópsias da Clínica Mayo não foi encontrado nenhum caso de DPVO. A doença é mais freqüente em transplantes alogênicos embora também tenham sido publicados casos em transplante autólogo ¹. A doença é mais freqüente em receptores alogênicos que têm concomitantemente pneumonia intersticial e doença veno-oclusiva hepática ³⁶. A patogênese da doença é desconhecida. Infecção, irradiação e quimioterapia prévia (Carmustina[®]) são citados como possivelmente associados a DVOP ¹. Dano endotelial pode ser a base da fisiopatologia desta síndrome ³⁷. Apresenta-se com

sintomas inespecíficos como dispnéia, fraqueza e tosse crônica. Com a piora da hipertensão pulmonar podem ser observados ortopnéia, cianose, dor torácica, dor abdominal causada por congestão hepática e síncope¹. O exame físico pode revelar sinais associados a hipertensão pulmonar como crepitações bibasais, segunda bulha hiperfonética, edema de membros inferiores e pressão venosa jugular elevada³⁸. A radiografia de tórax é inespecífica e o ecocardiograma revela presença de hipertensão pulmonar. A triade composta de hipertensão pulmonar, sinais de edema pulmonar na radiografia de tórax e pressão de oclusão da artéria pulmonar normal sugerem fortemente o diagnóstico de DVOP³⁹. Não há um consenso para o tratamento da DVPO. O uso de anticoagulantes oral está associado a melhora da sobrevida³⁹. Há relatos de caso que sugerem que terapia com corticóide na dose de 0,75 a 1mg/Kg/dia pode ser benéfica^{1,38}. Em virtude das limitações terapêuticas e da natureza progressiva da doença geralmente os pacientes evoluem para óbito após 2 anos do diagnóstico³⁹.

Distúrbios pulmonares linfoproliferativos

Os DPL pós-transplante, embora infreqüentes, representam uma complicação grave ocasionada pela perda da imunidade celular T citotóxica. Os fatores de risco relatados são: doadores HLA não compatíveis, depleção de células T do enxerto, uso de anticorpos anti-células T monoclonais e globulina anti-timócitos para o tratamento ou prevenção da DECH. Embora sua incidência seja de 1%, quando dois fatores de risco estão associados esta incidência pode chegar a 8% e aumentar para 22% quando três ou mais fatores de risco estão presentes⁹. O diagnóstico definitivo depende de comprovação histológica⁴⁰. O tratamento inclui anticorpos monoclonais anti-linfócitos B (anti-CD20) e redução da imunossupressão^{41,42}.

Síndrome da "pega" do enxerto

A SPE é uma entidade clínica caracterizada pela associação de febre, "rash" eritematoso e edema pulmonar não-cardiogênico que ocorre geralmente no período de recuperação dos neutrófilos pós TCTH. Esta síndrome tem sido descrita

principalmente após TCTH autólogo com uma incidência de 7 a 11%. Sua etiologia ainda é desconhecida. O uso de fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos parece aumentar a incidência e gravidade desta entidade. Os corticóides estão indicados quando ocorre envolvimento pulmonar com desenvolvimento de insuficiência respiratória^{9,43}.

Síndrome da toxicidade pulmonar por droga

A STPD corresponde a um comprometimento pulmonar de leve a moderada intensidade observada inicialmente após altas doses de quimioterapia em pacientes com câncer de mama que receberam transplante autólogo^{44,45}. Os sintomas são inespecíficos e incluem dispnéia ao exercício, tosse não produtiva e febre^{46,47}. Os testes de função pulmonar revelam redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono e distúrbio ventilatório restritivo leve a moderado. Opacidades tipo "vidro fosco" podem ser observadas na tomografia do tórax. Outros achados incluem opacidades lineares, nodulares e consolidação⁴⁶. Ao contrário da pneumonia idiopática, geralmente responde a corticóide e tem bom prognóstico¹.

Trombo citolítico pulmonar

A síndrome do TCP é uma complicação pulmonar não infecciosa de origem desconhecida. Ocorre exclusivamente em receptores de TCTH alogênico com DECH⁴⁸. A maioria dos pacientes apresenta DECH ativo na época do diagnóstico. Nos estudos avaliados, os pacientes apresentavam febre e tosse, sem descrição de dispnéia^{49,50}. A radiografia de tórax é normal em 25% dos casos⁵⁰. As alterações mais comumente observadas são nódulos, infiltrado intersticial e atelectasia^{1,49,50}. A tomografia mostra na maioria das vezes múltiplos nódulos periféricos⁵⁰. A broncoscopia é necessária para afastar infecção, mas o diagnóstico definitivo é histológico^{49,50}. A histologia mostra lesões vasculares oclusivas e infarto hemorrágico causado por trombo⁵¹. Embora infartos hemorrágicos sejam similares àqueles vistos em infecções fungicas, em biópsias de nódulos pulmonares relatadas não foi identificado infecção^{49,51}. Ainda não há um consenso sobre tratamento. Em

estudo recente, o uso de corticóide associado a ciclosporina resultou em melhora significativa em 1 a 2 semanas ⁴⁹. Em decorrência da prevalência de doença infecciosa em achados de nódulos pulmonares nesta categoria de pacientes, antibióticos de largo espectro, antifúngicos e corticóide sistêmico são preconizados ⁵⁰. Os relatos da literatura descrevem melhora em 1 a 2 semanas ¹.

Conclusão

Complicações não infecciosas são comuns após TCTH. A patogênese e os critérios diagnósticos da maioria das complicações não estão claramente definidos ou são de difícil realização, como a biópsia pulmonar. Os tratamentos, embora efetivos, em alguns casos, necessitam de maiores evidências. Com a redução das complicações infecciosas é necessário o aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos e o desenvolvimento de medidas terapêuticas para as complicações não infecciosas

Agradecimentos

O Professor NAR é Pesquisador da FAPEMIG (PPMII). A Doutora EVM é bolsista da FAPEMIG.

Bibliografia

1. Afessa B, Peters SG. Chronic lung disease after hematopoietic stem cell transplantation. **Clin Chest Med** 2005;26(4):571-86.
2. Sinthanakul K, Salloum A, Klein JL, Soubani AO. Pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation: diagnostic approaches. **Am J Hematol** 2005; 80(2): 137-46.
3. Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. **European Respiratory Journal** 2007; 29:1007-1019.
4. Coy DL, Ormazabal A, Godwin JD, Lalani T. Imaging evaluation of pulmonary and abdominal complications following hematopoietic stem cell transplantation. **Radiographics** 2005;25(2):305-17.
5. Ditschkowski M, Elmaagaci AH, Trensche R, Peceny R, Koldehoff M, Schulte C, Beelen DW. T-cell depletion prevents from bronchiolitis obliterans and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with related donors. **Haematologica** 2007;92(4):558-61.
6. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, 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; 11: 945-956.
7. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation: Joint Recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation** 2006; 12(2):138-151.
8. Marcuso EV, Rezende NA. Pulmonary function testing in bone marrow transplantation: a systematic review. **Rev Port Pneumol**. 2006; 12(1):61-9.
9. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Am J Resp Crit Care Med** 2004; 170:22-48.
10. 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; 28: 425-434.
11. Patriarca F, Skert C, Bonifazi F, Sperotto A, Fili C, Stanzani M, Zaja F, Cerno M, Geromin A, Bandini G, Baccarani M, Fanin R. Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. **Haematologica** 2006;91(9):1268-72.
12. Chien JW, Mates DK, Clark, JG. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**. 2005; 35: 429-435.
13. Lim do H, Lee J, Lee HG, Park BB, Peck KR, Oh WS, Ji SH, Lee SH, Park JO, Kim K, Kim WS, Jung CW, Park YS, Im YH, Kang WK, Park K. Pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. **J Korean Med Sci** 2006;21(3):406-11
14. Santos CMC, Pimenta CAM, and Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Rev. Latino-Am. Enfermagem** 2007; 15(3): 508-511.
15. Peters SG, Afessa B. Acute lung injury after hematopoietic stem cell transplantation. **Clin Chest Med** 2005;26(4):561-9.
16. Beschoner WE, Saral R, Hutchins GM, Tutschka PJ, Santos GW. Lymphocytic bronchitis associated with graft-versus-host disease in recipients of bone-marrow transplants. **N Engl J Med** 1978; 299: 1030-1036.
17. Chien JW, Martin PJ, Gooley TA et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Am J Respir Crit Care Med** 2003; 168:208-214.
18. Paz HL, Cilley P, Patchefsky A, Schiffman RL, Brodsky I. Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation. **Chest** 1992; 101: 775-778.

19. Frankovich J, Donaldson SS, Lee Y, Wong RM, Amylon M, Vernens MR. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in children with primary refractory and relapsed Hodgkin's disease: atopy predicts idiopathic diffuse lung injury syndromes. **Biol Blood Marrow Transplant** 2001; 7: 49–57.
20. Tomas LHS, Loberiza FR, Klein JP, Layde PM, Lipchik RJ, Rizzo JD, Bredeson CN, Horowitz MM. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. **Chest** 2005; 128:153-161
21. Chien JW, Martin PJ, Flowers ME, Nichols WG, Clark JG. Implications of early airflow decline after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2004; 33: 759-764
22. Marras TK, Chan CK, Lipton JH, Messner HA, Szalai JP, Laupacis A. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2004; 33:509-517
23. Curtis DJ, Smale A, Thien F *et al.* Chronic airflow obstruction in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 1995; 16:169-173.
24. Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. Clinical presentation and course. **Ann Intern Med** 1989; 111: 368–376.
25. Clark JG, Schwartz DA, Flournoy N. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. **Ann Intern Med** 1987; 107:648-656.
26. Wanko SO, Broadwater G, Folz RJ, Chao NJ. Diffuse alveolar hemorrhage: retrospective review of clinical outcome in allogeneic transplant recipients treated with aminocaproic acid. **Biol Blood Marrow Transplant** 2006; 12(9): 949-53.
27. Yoshihara S, Tateishi U, Ando T, *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; 35: 1195–1200.
28. Panoskaltis-Mortari A, Tram KV, Price AP, Wendt CH, Blazar BR. A new murine model for bronchiolitis obliterans post-bone marrow transplant. **Am J Respir Crit Care Med** 2007; 176(7): 713-23.
29. Schultz KR, Green GJ, Wensley D *et al.* Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation. **Blood** 1994; 84: 3212-3220.
30. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. **Arch Intern Med** 2001; 161(12):158-64. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, *et al.* Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. **Br J Haematol** 1998; 100 (4): 680-7.
31. Alasy K, Muller N, Ostrow DN, *et al.* Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of literature. **Medicine** 1995; 74(4): 201-11.
32. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, *et al.* Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. **Br J Haematol** 1998; 100 (4): 680-7.
33. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB, Maloney DG, Deeg HJ, Martin PJ, Storb RF, *et al.* Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative compared to conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Blood** 2003; 102:2777–2785.
34. Robbins RA, Linder J, Stahl MG, Thompson AB III, Haire W, Kessinger A, Armitage JO, Arneson M, Woods G, Vaughan WP, *et al.* Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. **Am J Med** 1989; 87:511–518
35. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Krowka MJ, Wylam ME, Peters SG. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Am J Respir Crit Care Med** 2002; 166:641–645.
36. Wingard JR, Mellits ED, Jones RJ, *et al.* Association of hepatic veno-occlusive disease with interstitial pneumonitis in bone marrow transplant recipients. **Bone Marrow Transplant** 1989; 4(6):685-9.
37. Bunte MC, Patnaik MM, Pritzker MR, Burns LJ. Pulmonary veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation: a rare model of endothelial dysfunction. **Bone Marrow Transplantation** (2008) 41, 677–686.

38. Williams LM, Fussell S, Veith RW, *et al*. Pulmonary veno-occlusive disease in an adult following bone marrow transplantation. Case report and review of the literature. **Chest** 1996; 109(5): 1388-91.
39. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2000; 162(5): 1964-73.
40. Stevens SJ, Verschuuren EA, Verkuuijen SA, Van Den Brule AJ, Meijer CJ, Middeldorp JM. Role of Epstein-Barr virus DNA load monitoring in prevention and early detection of post-transplant lymphoproliferative disease. **Leuk Lymphoma** 2002;43:831-840.
41. Benkerrou M, Jais JP, Leblond V, Durandy A, Sutton L, Bordigoni P *et al*. Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe post-transplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome. **Blood** 1998;92:3137-3147.
42. Kage H, Kohyama T, Kitagawa H, Takai D, Kanda Y. Non-infectious bronchiolitis as an early pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. **Intern Med** 2008;47(1): 61-4.
43. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant** 2001; 27:893-898.
44. Wilczynski SW, Erasmus JJ, Petros WP, Vredenburgh JJ, Folz RJ. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. **Am J Respir Crit Care Med** 1998; 157:565-573.
45. Pedrazzoli P, Ferrante P, Kulekci A, *et al*. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for breast cancer in Europe: critical evaluation of data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry 1990-1999. **Bone Marrow Transplantation** 2003; 32(5): 489-94.
46. Wilczynski SW, Erasmus JJ, Petros WP, Vredenburgh JJ, Folz RJ. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. **Am J Respir Crit Care Med** 1998; 157:565-573.
47. Chap L, Shpiner R, Levine M, *et al*. Pulmonary toxicity of high-dose chemotherapy for breast cancer: a non-invasive approach to diagnosis and treatment. **Bone Marrow Transplant** 1997; 20(12):1063-7.
48. Castellano-Sanchez AA, Poppiti RJ. Pulmonary cytolytic thrombi (PCT). A previously unrecognized complication of bone marrow transplantation (BMT). **Am J Surg Pathol** 2001; 25(6): 829-31.
49. Morales IJ, Anderson PM, Tazelaar HD, *et al*. Pulmonary cytolytic thrombi: unusual complication of bone marrow transplantation. **J Pediatr Hematol Oncol** 2003; 25(1): 89-92.
50. Woodard JP, Gulbahce HE, Shreve M, *et al*. Pulmonary cytolytic thrombi: a newly recognized complication of stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant** 2000; 25(3): 293-300.
51. Gulbahce HE, Manivel JC, Jessurun J. Pulmonary cytolytic thrombi: a previously unrecognized complication of bone marrow transplantation. **Am J Surg Pathol** 2000; 24(8): 1147-52.
52. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socie G, Kingma DW, Banks PM *et al*. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. **Blood** 1999;94:2208-2216.
53. Carlson K, Backlund L, Smedmyr B, Oberg G, Simonsson B. Pulmonary function and complications subsequent to autologous bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation** 1994; 14:805-811.
54. Ghalié R, Szidon JP, Thompson L, Nawas YN, Dolce A, Kaizer H. Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pretransplant pulmonary function tests. **Bone Marrow Transplantation** 1992; 10: 359-365.

Quadro 1- Principais estudos sobre complicações não infecciosas no TCTH

Primeiro autor	Ano	País	N	Tipo TCTH	Acompanhamento (meses)	Tipo de artigo	Complicação pulmonar descrita
Bunte ^{5/7}	2008	EUA				Revisão literatura	Doença veno-oclusiva pulmonar
Soubani ³	2007	EUA				Revisão literatura	Bronquiolite obliterante
Ditschkowski ⁵	2007	Alemanha	197	Alo	30	Estudo retrospectivo	Bronquiolite obliterante BOOP
Wanko ²⁶	2006	EUA	115	Alo	desconhecido	Estudo retrospectivo	Hemorragia alveolar
Lim ¹³	2006	Coreia				Revisão da literatura	
Patriarca ¹¹	2006	Itália	599	Alo	24	Estudo retrospectivo	BO, BOOP, pneumonia idiopática
Afessa ¹	2005	EUA				Revisão da literatura	BO, BOOP, pneumonia idiopática, Síndrome Toxicidade Pulmonar por droga, trombo citolítico, doença veno-oclusiva
Sirithanaku ²	2005	EUA				Revisão da literatura	Abordagem diagnóstica
Yoshitahara ^{2/7}	2005	EUA	144	Alo	28	Estudo retrospectivo	Bronquiolite obliterante
Chien ¹²	2005	EUA				Revisão literatura	Alterções de testes de função pulmonar
Peters ¹⁵	2005	EUA				Revisão da literatura	Complicações agudas
Tomas ²⁰	2005	EUA	6275			Estudo retrospectivo	Bronquiolite obliterante
Chien ²¹	2004	EUA	915	Alo	12	Estudo retrospectivo	Obstrução ao fluxo aéreo
Marras ²²	2004	Canadá	593	Alo	60	Estudo retrospectivo	Obstrução ao fluxo aéreo
Kotloff ⁹	2004	EUA				Revisão da literatura	Complicações agudas e crônicas
Fukuda ³³	2003	EUA	1100	Alo		Estudo retrospectivo	Pneumonia idiopática
Morales ⁴⁹	2003	EUA	1	Alo	2	Relato de caso e revisão literatura	Trombo citolítico pulmonar
Chien ¹⁷	2003	EUA	1131	Alo	144	Estudo retrospectivo	Obstrução ao fluxo aéreo
Afessa ³⁶	2002	EUA				Revisão da literatura	Hemorragia alveolar
Afessa ¹⁰	2001	EUA				Revisão da literatura	BO, BOOP, síndrome da pneumonia idiopática, hemorragia alveolar difusa, toxicidade pulmonar
Spitzer ⁴³	2001	EUA				Revisão da literatura	Síndrome do enxerto
Woodard ³⁰	2000	EUA	13	Alo	1,3 a 29	Estudo retrospectivo	Trombo citolítico pulmonar
Curtis ³²	1999	EUA	180/14	Alo		Estudo retrospectivo	Desordens linfoproliferativas
Palmas ³²	1998	EUA	5	Alo	1 a 17	Estudo retrospectivo	BO
Williams ³⁸	1996	EUA				Relato de caso e revisão da literatura	Doença veno-oclusiva pulmonar
Curtis ²³	1995	Austrália	49	Alo	3 a 60	Estudo retrospectivo	Obstrução ao fluxo aéreo
Carlson ³³	1994	Suécia	102	Auto	6 a 60	Estudo retrospectivo	Pneumonia intersticial idiopática
Ghale ³⁴	1992	EUA	163	Alo Auto	6	Estudo retrospectivo	Hemorragia pulmonar, BO, pneumonia intersticial
Robins ³⁴	1989	EUA	6275	Alo		Estudo retrospectivo	BO
Clark ⁴⁵	1987	EUA	281	Alo Auto	12	Estudo retrospectivo	Obstrução ao fluxo aéreo

Abreviações: TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; N: número; Alo: alo gênico; Auto: autólogo; BO: bronquiolite obliterante; BOOP: bronquiolite obliterante com pneumonia em organização

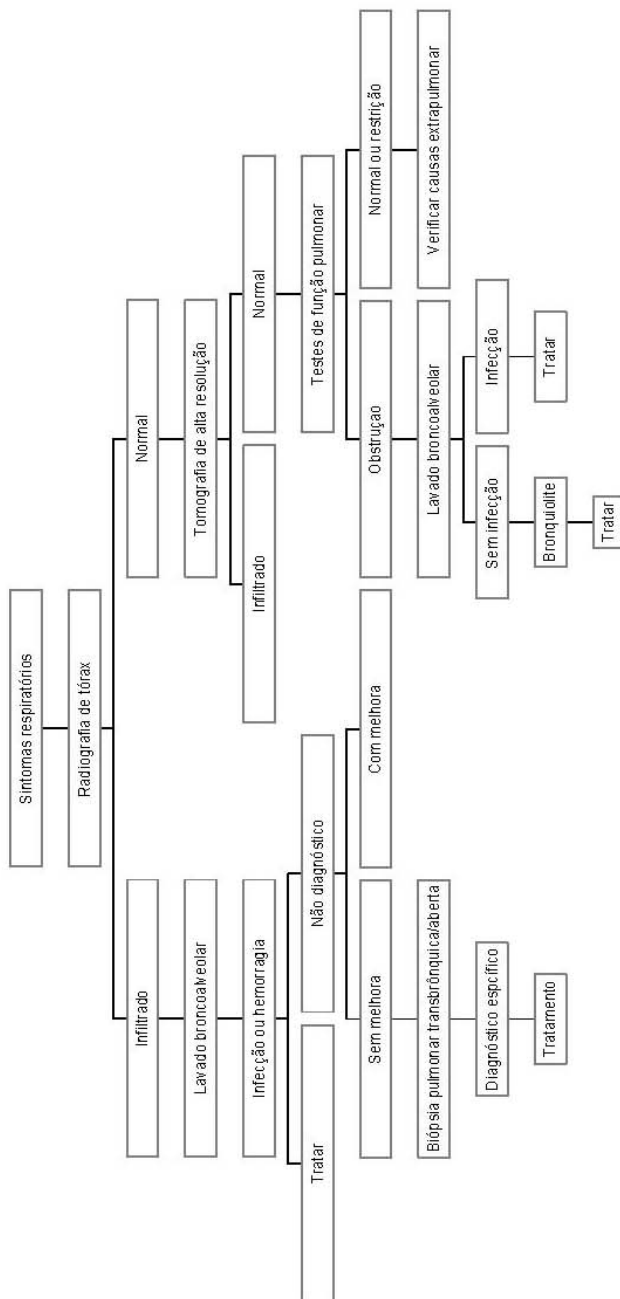


Figura 1: Algoritmo para abordagem de complicações não infecciosas no TCTH
Modificado de Afessa 2001¹⁰

Quadro 2: Complicações pulmonares não infecciosas após TCTH

Complicações pulmonares	Tempo após o transplante	Fatores de risco associado
Edema pulmonar	dias	DECH* agudo, toxicidade
Bronquiolite Obliterante	6-12 meses	DECH* aguda e crônica
Bronquiolite Obliterante com pneumonia	3-4 meses	DECH* <i>aguda</i> e crônica DECH* aguda e crônica
Obstrução ao fluxo aéreo	3-6 meses	DECH* agudo, ICT**
Pneumonia intersticial idiopática	0-4 meses	ICT
Hemorragia alveolar difusa	0-2 meses	BCNU***
Doença veno-oclusiva	semanas a meses	
Distúrbios pulmonares linfoproliferativos	0-6 meses	Depleção de células T, incompatibilidade do doador
Síndrome da "pega" do enxerto	dias	desconhecido
Toxicidade pulmonar por drogas	primeiros meses	Agentes quimioterápicos****
Trombo citolítico pulmonar	primeiros meses	desconhecido

*DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro

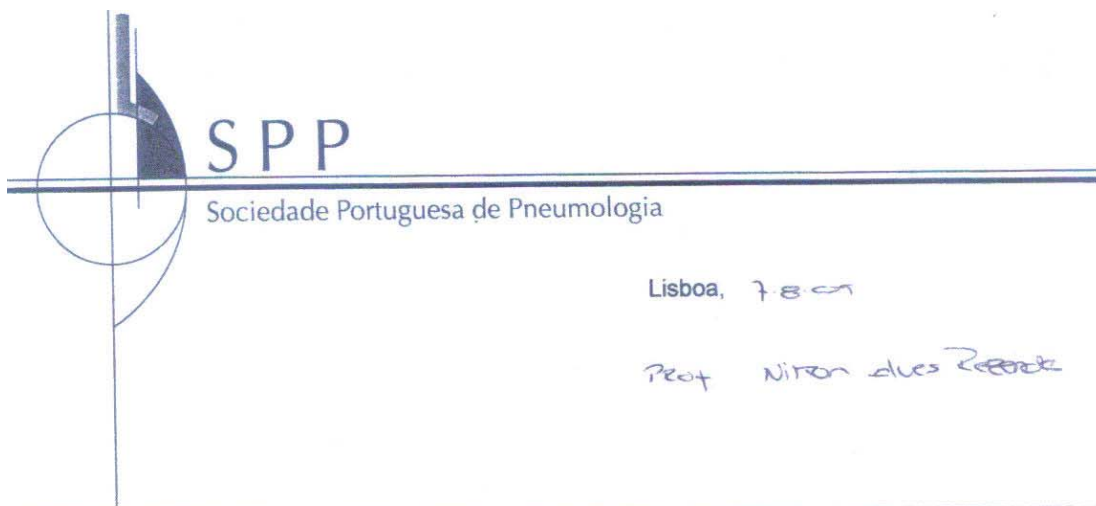
** ICT: irradiação corporal total

***BCNU: Carmustine

**** Agentes quimioterápicos: BCNU, ciclofosfamida, bussulfano e fludarabina

Modificado de Chien 2005 ¹²

ANEXO D
CARTA DE SUBMISSÃO À REVISTA PORTUGUESA DE
PNEUMOLOGIA



Caro(a) Colega,

Venho informá-lo que em 5/8/09 recebi para publicação na REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA, o seu trabalho intitulado Complicações pulmonares não infecciosas após transplante de pulmão

e que tem como co-autores E. Viana, Henrique A. A. Neves, H. B. Fencourt, N. Alves de Rezende

Oportunamente será informado sobre a apreciação que o Conselho Científico da Revista fez sobre o referido trabalho.

Com os melhores cumprimentos.

O Editor da Revista Portuguesa de Pneumologia


 Dr. Renato Sotto-Mayor

Assembleia Geral:
 Presidente:
 Prof. Doutor A. Bugalho de Almeida
 Secretário:
 Dr. José Manuel Dias Pereira

Conselho Fiscal:
 Presidente:
 Dr. Jorge Pires
 Vogais:
 Dr. Júlio Gomes

Direcção:
 Presidente:
 Prof. Dr. António Segorbe Luis
 Vice-Presidente:
 Dr. Renato Sotto-Mayor

Secretário-Geral:
 Dr. José Manuel Rosal Gonçalves
 Secretário-Adjunto:
 Dr. José Miguel Carvalho
 Tesoureiro:

ANEXO E

CARTA DE ACEITE DE PUBLICAÇÃO

Original Message -----

From: "Joao Winck" jwinck@hsjoao.min-saude.pt

To: narezende@terra.com.br

Cc: "SPP" sppneumologia@mail.telepac.pt, amorais3@hotmail.com

Sent: Qui 13/05/10 13:21

Subject: Fwd: Decisão sobre manuscrito enviado à Revista Portuguesa de Pneumologia

Artigo: COMPLICAÇÕES PULMONARES NÃO INFECCIOSAS APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

RPP 054-2010

Caro Professor Nilton Alves de Rezende

O seu artigo intitulado «COMPLICAÇÕES PULMONARES NÃO INFECCIOSAS APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS» foi submetido a revisão por nós e por um revisor especializado.

Baseados nas recomendações do revisor, nas nossas próprias e nos novos critérios editoriais, temos muito gosto em confirmar que o seu artigo foi aceite para publicação na Revista Portuguesa de Pneumologia.

No devido tempo receberá as provas em PDF para sua revisão antes da publicação. Pedimos-lhe que nessa fase seja o mais breve possível.

Obrigado pelo seu contributo para a Revista Portuguesa de Pneumologia. Lamentamos o atraso nesta decisão, a que somos totalmente alheios.

Com os nossos melhores cumprimentos

João Carlos Winck

Editor-chefe, Revista Portuguesa de Pneumologia

António Morais

Editor-associado, Revista Portuguesa de Pneumologia