



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Hematologia

Insuficiência respiratória no doente imunossuprimido: revisão da literatura a propósito de um caso clínico

João Bernardo Diogo Pereira

Orientado por:

Dr.ª Ana Vagos Mata

Junho'2023

Resumo

São várias as complicações respiratórias que acometem o doente com doença hemato-oncológica, uma população frequentemente imunossuprimida pelos efeitos da própria doença de base, administração de fármacos imunossupressores e realização de transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH). De facto, insuficiência respiratória (IR) aguda representa o principal motivo de admissão em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) entre estes doentes, bem como uma das principais causas de mortalidade. Demonstra-se, então, essencial a formação das equipas médicas no sentido de diagnosticar e tratar as causas de IR nestes doentes, pela sua maior suscetibilidade a complicações de origem infecciosa, ainda que a contribuição de complicações de origem não-infecciosa não deva ser desconsiderada, nomeadamente de toxicidade pulmonar, assim como o envolvimento pela própria doença de base. Apesar de necessária para o estabelecimento de medidas dirigidas, a distinção entre estas causas é complexa e por vezes inexequível, devido à sua grande variedade, baixa especificidade dos achados clínicos e imagiológicos, e ainda pela incapacidade de realizar exames de diagnóstico invasivos, mais sensíveis e específicos, tanto quanto o necessário, pelo risco de complicações, nomeadamente hipoxémia.

Neste trabalho, apresenta-se uma revisão das principais causas de IR no doente imunossuprimido, mecanismos fisiopatológicos, abordagem diagnóstica e sua apresentação clínica, com foco no doente com doença hemato-oncológica.

Apresenta-se ainda o caso clínico de um doente submetido a TPH alogénico, com necessidade de 3 internamentos em UCI motivados por IR aguda. Apesar das medidas empíricas estabelecidas, o doente acabou por falecer na sequência de um destes episódios de IR, de etiologia não identificada. Este caso demonstra o impacto negativo da ausência de um diagnóstico etiológico para um quadro de IR aguda, um fator preditor de mau prognóstico, assim como a necessidade crescente das equipas médicas realizarem uma abordagem diagnóstica sistematizada a estes doentes.

Palavras-chave: Neutropénia, Transplante de progenitores hematopoiéticos, Lavado broncoalveolar, Pneumonia, Toxicidade pulmonar

“O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.”

Abstract

Various respiratory complications may occur in patients with hematologic malignancies. Many mechanisms may render these patients immunocompromised, specifically those correlated to the subjacent malignancy and its treatments, including hematopoietic stem cell transplantation. In fact, acute respiratory failure (ARF) constitutes the leading motive for Intensive Care Unit (ICU) admission and mortality in these patients, which demonstrates the need for medical teams to promptly diagnose and treat its causes. These causes are numerous, chiefly of infectious origin, although a noninfectious origin should not be excluded from the clinical picture, as pulmonary toxicity and pulmonary infiltration from the underlying disease are rather frequent. Even though necessary to establish targeted treatments, determining the specific cause of ARF is not always feasible, as the clinical picture and image studies are often nonspecific, and even though associated with higher sensitivity and specificity, invasive diagnostic tests are not always viable in clinical practice, on account of complications as respiratory deterioration.

This review highlights the spectrum of causes of ARF in the immunocompromised host and its clinical presentation, in addition to the physiopathology mechanisms and diagnostic procedures, focusing on patients affected by hematologic malignancies.

Furthermore, it will be presented the case of a patient who underwent allogenic hematopoietic stem cell transplantation, subsequently admitted to the ICU for 3 separate ARF episodes. Despite empirical therapeutic measures, the patient died following one of these episodes, explicitly one in which the cause for ARF was not identified and treated accordingly. The presented case validates the evidence that patients with ARF from unknown etiology have worse outcome. Therefore, clinicians managing these patients should increase their ability to execute a detailed and systematic diagnostic approach to these patients.

Keywords: Neutropenia, Bone marrow transplantation, Bronchoalveolar lavage, Pneumonia, Lung toxicity

“The Final Work is the sole responsibility of its author, with FMUL not being responsible for the contents presented therein.”

Índice

I. Lista de siglas e acrónimos	4
II. Introdução	6
III. Descrição do Caso Clínico	9
IV. Insuficiência respiratória no doente imunossuprimido	17
Fisiopatologia da lesão pulmonar e Diferentes Etiologias	17
Imunossupressão em doenças hemato-oncológicas e mecanismos infecciosos de lesão pulmonar	18
Mecanismos não-infecciosos de lesão pulmonar	36
Doente submetido a Transplante de Progenitores Hematopoiéticos	53
Abordagem Diagnóstica	63
Abordagem inicial	63
Exames complementares de diagnóstico invasivos	68
V. Discussão	73
VI. Conclusão	78
VII. Agradecimentos	79
VIII. Bibliografia	80

I. Lista de siglas e acrónimos

ARDS – *Acute respiratory distress syndrome*

ATRA - Ácido trans-retinóico

BDG – 1,3-β-D-glucan

CAR-T - *Chimeric antigen receptor T cells*

CMV – Citomegalovírus

DRSP – *Drug resistant Streptococcus pneumoniae*

FiO₂ – Fração de oxigénio inspirado

HAD – Hemorragia alveolar difusa

HLA - Antígenos leucocitários humanos

IC – Insuficiência cardíaca

ICI – Inibidores do *checkpoint* imunológico

IL – Interleucina

IR – Insuficiência respiratória

LBA – Lavado broncoalveolar

LDH – Lactato desidrogenase

LH – Linfoma Hodgkin

LNH – Linfoma não-Hodgkin

LLA – Leucemia linfoblástica aguda

LLC – Leucemia linfocítica crónica

LMA – Leucemia mielóide aguda

LMC – Leucemia mielóide crónica

LPA – Leucemia promielocítica aguda

MM – Mieloma múltiplo

MRSA – *Methicillin resistant Staphylococcus aureus*

NT-proBNP - Fragmento N-terminal do péptido natriurético do tipo B

PAMP – Moléculas com padrões associados a agentes patogénicos

PaO₂ – Pressão parcial de oxigénio

PaCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono

PCR - Polymerase Chain Reaction

PERDS – *Periengraftment respiratory distress syndrome*

SMI – Serviço de Medicina Intensiva
SRI – Síndrome de reconstituição imunitária
TC – Tomografia computadorizada
TC-TAP – Tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica
TEP – Tromboembolismo pulmonar
TEV – Tromboembolismo venoso
Th2 – T *helper* 2
Th1 – T *helper* 1
Th17 – T *helper* 17
Treg – T reguladora
TPH – Transplante de progenitores hematopoiéticos
TRALI - *Transfusion related acute lung injury*
UCI – Unidade de Cuidados Intensivos
VIH – Vírus da imunodeficiência humana
VMI – Ventilação mecânica invasiva
VRE – *Vancomycin resistant Enterococcus*

II. Introdução

O número de doentes imunossuprimidos tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos, em parte devido à evolução e melhoramento das terapêuticas dirigidas às doenças oncológicas e hemato-oncológicas que, por sua vez, levam a um aumento da esperança média de vida neste subgrupo de doentes (Harpaz *et al.*, 2016). Os cuidados de saúde prestados a estes doentes têm particularidades específicas, sendo fundamental para as equipas médicas compreender a fisiopatologia subjacente ao estado de imunossupressão, bem como os mecanismos e causas de doença que afetam estes doentes em particular.

O doente imunossuprimido define-se como qualquer doente com algum grau de incapacidade de desenvolver uma resposta imunitária apropriada. Existem várias causas de imunossupressão, tais como a existência de (1) doenças congénitas que condicionam imunodeficiência primária, (2) doenças adquiridas, sejam elas infecciosas, oncológicas ou hemato-oncológicas que condicionam uma imunodeficiência secundária, ou ainda (3) a administração de certos fármacos, de forma pontual ou continuada no tempo. Nesse âmbito, existe um espetro de gravidade da imunossupressão, dependente do tipo e número de fármacos administrados, bem como da dose escolhida. Assim, podem elencar-se doentes submetidos a transplante autólogo e alogénico de progenitores hematopoiéticos (TPH), doentes a cumprir terapêutica imunossupressora no contexto de doenças autoimunes e doentes a cumprir fármacos antineoplásicos para a doença oncológica subjacente. Adicionalmente, certas doenças crónicas, como diabetes *mellitus*, síndrome nefrótica e enteropatia perdedora de proteínas, são consideradas causas de imunossupressão secundária, como consequência de múltiplos fatores, nomeadamente hiperglicémia crónica e perda de imunoglobulinas, respetivamente (Hughes, 2012).

A imunossupressão pode, além da causa que está na sua origem, ser caracterizada segundo o próprio défice imunitário: imunidade humoral (células B), imunidade celular (células T) ou de outros intervenientes na imunidade inata, como os neutrófilos, monócitos e macrófagos. Défices em cada um destes componentes do sistema imunitário resultam em suscetibilidade aumentada a certos agentes, não sendo correto abordar todos os doentes imunossuprimidos de igual forma (Dropulic &

Lederman, 2016). Assim, tendo conhecimento do déficit imunitário específico do doente, é possível, na suspeita de infecção ativa, optar por uma abordagem terapêutica dirigida a certos agentes que atingem especificamente doentes imunossuprimidos (Ferreyro & Munshi, 2019)

No entanto, o aumento da esperança de vida destes doentes e da multiplicidade de tratamentos disponíveis atualmente a oferecer-lhes, contribuem para que haja oportunidade de desenvolver complicações tóxicas e infecciosas, muitas das quais com envolvimento pulmonar. De facto, vários autores demonstram que insuficiência respiratória (IR) aguda é a principal causa de admissão em UCI no doente imunossuprimido (E. Azoulay *et al.*, 2013; Corcía Palomo *et al.*, 2015; Evison *et al.*, 2001; Ferreyro *et al.*, 2021).

IR é definida pela perda da capacidade em oxigenar o sangue arterial de forma adequada e/ou falha em prevenir a retenção de dióxido de carbono. Este quadro é caracterizado por sinais de dificuldade respiratória, com taquipneia, uso de músculos acessórios da respiração, prolongamento do tempo expiratório, dessaturação periférica, e alterações à auscultação pulmonar, tal como ferveores crepitantes e subcrepitantes, roncos, sibilos e estridor, dependendo da causa subjacente. Ainda que a definição não inclua valores absolutos, consideram-se como significativos valores de PaO₂ inferiores a 60mmHg e PaCO₂ superiores a 50mmHg, que devem ser enquadrados no contexto do doente (Summers *et al.*, 2022).

Existem múltiplas causas de IR aguda no doente imunossuprimido hematológico, na sua maioria infecciosas, não se podendo, porém, excluir as causas não-infecciosas, nomeadamente a toxicidade pulmonar associada à terapêutica, assim como o envolvimento pela própria doença de base (Ferreyro & Munshi, 2019). Existem ainda situações em que a IR é secundária a processos fisiopatológicos que não são primariamente pulmonares, como desequilíbrios ácido-base, choque hipovolémico, hipertensão intracraniana ou insuficiência renal, mas que não serão alvo de revisão no presente trabalho.

Ainda que a taxa de mortalidade no doente imunossuprimido com insuficiência respiratória aguda já não seja tão alta quanto se observava no passado, continua a registar-se valores significativamente elevados (E. Azoulay *et al.*, 2014; Ferreyro *et al.*, 2021). Vários estudos reportam taxas de mortalidade que variam entre 52-84%, sendo

estes mais elevados em doentes que necessitam de ventilação mecânica invasiva, que apresentam neutropénia prolongada e com antecedente de transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos (E. Azoulay *et al.*, 2013, 2014; Depuydt *et al.*, 2011; Stephens *et al.*, 2022).

Além da fragilidade inerente a estes doentes, a ausência de diagnóstico etiológico para a IR aguda é um dos maiores fatores preditores de mau prognóstico. Pela complexidade dos casos, o insucesso na determinação de um diagnóstico ocorre em número superior ao desejado, justificando em parte as elevadas taxas de mortalidade (E. Azoulay *et al.*, 2004, 2008, 2010, 2017). Muitos autores defendem, deste modo, a necessidade de haver um maior investimento na investigação diagnóstica, face a um investimento em terapêuticas empíricas (E. Azoulay *et al.*, 2004). Apesar de certas técnicas mais invasivas, nomeadamente broncofibroscopia com lavado broncoalveolar, estarem associadas a maior acuidade diagnóstica, é necessário ter em consideração os riscos associados a tais técnicas, principalmente nos doentes hipoxémicos (Bauer, Chevret, Yadav, *et al.*, 2019). Levantam-se ainda questões quanto à vantagem de utilizar tais técnicas, face a abordagens menos invasivas e mais seguras para o doente, e que muitas das vezes permitem alcançar um diagnóstico etiológico (E. Azoulay *et al.*, 2010).

Existe, então, uma grande necessidade de dominar as principais causas de IR nestes doentes, de modo a estabelecer a melhor abordagem diagnóstica inicial, com o menor uso de métodos invasivos possível, e que permita estabelecer um diagnóstico com a menor iatrogenia para o doente. Esta abordagem deve ainda ser o mais individualizada possível, baseada na origem da imunossupressão de base e no défice imunitário do doente.

Neste trabalho, far-se-á uma revisão dos mecanismos de lesão pulmonar e das principais causas de IR no doente imunossuprimido, bem como uma descrição da abordagem diagnóstica, tanto invasiva como não invasiva, com foco no doente com doença hemato-oncológica. Será ainda apresentado um caso clínico real, de um doente submetido a transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos, a que se seguirá uma discussão do mesmo, com base na revisão da literatura.

III. Descrição do Caso Clínico

Apresenta-se o caso clínico de um homem, 33 anos, leucodérmico, natural da Venezuela e residente no Funchal, autónomo, com diagnóstico hematológico de Leucemia Linfoblástica Aguda B com t(9;22), BCR-ABL1, p190, sem outras alterações citogenéticas identificadas para além da translocação (9;22). Sem antecedentes pessoais não hematológicos, desconhecendo-se ainda antecedentes familiares relevantes. O diagnóstico hematológico foi realizado em Junho de 2019, havendo escassa informação quanto à forma de apresentação, uma vez que a fase inicial da doença decorreu no país de origem.

Foi submetido a primeira linha terapêutica com protocolo HyperCVAD e imatinib de Junho de 2019 a Janeiro de 2020, com resposta molecular completa a partir do quarto ciclo. Por recaída leptomeníngea, intensificou quimioterapia intra-tecal com normalização do líquido cefalorraquidiano em Dezembro de 2019. Foi ainda submetido a uma segunda linha terapêutica, com protocolo CALGB e ponatinib, de início em Janeiro de 2020, com resposta molecular completa à data do transplante.

Foi admitido no Serviço de Hematologia do Hospital de Santa Maria a 26 de Abril de 2022 para transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos, de dador não relacionado, com compatibilidade HLA 9/10, positivo para citomegalovírus (CMV). O condicionamento foi realizado com fludarabina, melfalan, globulina anti-timócito e citarabina. Previamente ao transplante, encontrava-se sob terapêutica de manutenção com vincristina, 6-mercaptopurina, metotrexato e dexametasona e com transcritos BCR-ABL1 indetetáveis por PCR. Na avaliação da função de órgão pré-transplante, realizou provas funcionais respiratórias e ecocardiograma, ambos com função preservada. Apesar de referenciado como seronegativo para CMV, registou-se à admissão presença de virémia por este agente, pelo que iniciou terapêutica com ganciclovir previamente ao transplante, a qual manteve até à data de alta.

O enxerto foi colhido a 4 de Maio de 2022, tendo sido infundido a 6 de Maio (D0), com saída de aplasia a D+9 pós-transplante. Como intercorrências durante o internamento, destaca-se neutropénia febril sem isolamento de agente, com melhoria após início de antibioterapia empírica com meropenem e ampicacina.

Teve alta a 23 de Maio de 2022 em D+17 pós transplante, com recuperação hematológica (Hb 9.8g/dL, leucócitos 2900/ μ l, plaquetas 132000/ μ l) e sem processo infeccioso ativo. De acordo com os protocolos em vigor, teve alta com terapêutica imunossupressora com ciclosporina 75mg+50mg e micofenolato de mofetil 1g bid, bem como com terapêutica antifúngica profilática e antiviral em dose terapêutica com fluconazol 400mg dia e valganciclovir 900mg bid, respetivamente.

Após o internamento, manteve o seguimento em consulta de Hospital de Dia de Hematologia, a cargo da equipa da Unidade de Transplante de Medula, no Hospital de Santa Maria. Durante este período, reportou queixas de dor abdominal, dejeções diarreicas e proctalgia, esta última associada a doença hemorroidária. Por tratar-se de um doente seropositivo para CMV, procedeu-se ao doseamento da carga viral por método PCR, com aumento de 348 cópias a 03/06 para 606 cópias a 06/06. Colocaram-se, então, como principais hipóteses diagnósticas uma provável reativação de CMV com envolvimento gastrointestinal e doença do enxerto contra o hospedeiro aguda. Iniciou terapêutica com prednisolona 1mg/kg, tendo posteriormente iniciado esquema de desmame após melhoria clínica. Por não ser possível excluir etiologia infecciosa bacteriana concomitante, iniciou terapêutica antibiótica empírica com ceftriaxone 2g. Manteve vigilância em Hospital de dia.

Por não haver melhoria das queixas descritas, o doente recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria a 9 de Junho, tendo realizado TC corpo, a documentar espessamento parietal difuso do cólon direito e ansas do delgado. Para melhor esclarecimento etiológico, foi internado na enfermaria de Hematologia.

Durante o internamento, confirmou-se doença do enxerto contra o hospedeiro aguda cutânea grau 2 e abdominal grau 3, com colite a CMV (confirmada por colonoscopia com biópsia). A colite a CMV foi tratada com ganciclovir, documentando-se refratariedade a este fármaco ao fim de duas semanas de terapêutica, com alteração subsequente para foscarnet. Com esta estratégia terapêutica documentou-se uma redução significativa da carga viral, porém com efeitos adversos relevantes, tais como o aparecimento de lesões eritematosas da glândula, para as quais iniciou ácido bórico. Para controlo da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda, foi incrementada a imunossupressão, com prednisolona 80mg bid (que manteve por 9 dias, sendo

submetido posteriormente a desmame), ciclosporina 100mg bid ev e micofenolato de mofetil 500mg bid ev. Com estas estratégias, registou-se melhoria da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

A destacar que, ao 30º dia de internamento, foi realizado um mielograma que se revelou com medula óssea normocelular e em resposta morfológica completa.

Apesar da melhoria da sintomatologia que motivou o internamento, a 18 de Julho (39º dia de internamento e D+75 pós-TPH), identifica-se intercorrência infecciosa com ponto de partida abdominal manifestada por febre, elevação dos parâmetros inflamatórios e TC corpo (figura 4A) a revelar “discretas densificações no segmento interno do lobo médio direito; foco hipodenso no terço superior do baço; espessamento parietal do cego e íleon distal; espessamento vesical difuso”. Apesar da instituição de antibioterapia empírica com piperacilina-tazobactam e amicacina, registou-se uma evolução desfavorável para choque séptico ao longo das 72h seguintes, levando à instituição de suporte vasopressor transitoriamente e ao ajuste de antibioterapia empírica para meropenem, amicacina e vancomicina, com melhoria clínica rápida, sem necessidade de transferência para o SMI.

A 21 de Julho (43º dia de internamento; D+78 pós-TPH), o doente foi transferido para o SMI por choque cardiogénico, a condicionar IR aguda, no contexto de enfarte agudo do miocárdio Killip-Kimbal IV. Nos três dias precedentes referiu queixas de opressão torácica, e iniciou no próprio dia quadro de dessaturação, polipneia e taquicárdia, apesar de normotenso (PAM 85mmHg), com crepitações na base pulmonar direita à auscultação pulmonar, bem como edema maleolar bilateral Godet +++/++++, sem melhoria clínica posteriormente à administração de diuréticos e broncodilatadores. A radiografia torácica (figura 2) evidenciou hipotransparência na região do lobo inferior direito. Realizou ainda TC corpo (figura 4B), a descartar a hipótese de tromboembolismo pulmonar, com evidência de “infiltrado parenquimatoso pulmonar bilateral, mais expressivo nos lobos inferiores, com áreas de condensação associadas e espessamento inflamatório peribrônquico”. A determinação máxima de troponina T foi de 2178 ng/L, e de NT-proBNP de 109,803 pg/mL. Durante o internamento no SMI realizou ecocardiograma transtorácico, bem como coronariografia, a revelar diminuição da função sistólica global e doença coronária de 3 vasos, respetivamente. Foi submetido a

angioplastia com colocação de três stents com antiproliferativo, registrando-se rápida evolução favorável com transferência para o Serviço de Hematologia ao fim de quatro dias medicado com terapêutica modificadora de prognóstico. Ainda no SMI, realizou também broncoscopia com colheita de lavado broncoalveolar (LBA) e secreções brônquicas, negativa para pesquisa de *P. jirovecii* e exame micobacteriológico.



Figura 2 – Radiografia torácica de 21 de Julho.

A 1 de Agosto (54º dia de internamento; D+90 pós-TPH), inicia novo quadro de IR, agora global, de instalação gradual, em contexto de edema pulmonar cardiogénico concomitante a provável pneumonia da base pulmonar direita. O quadro de sobrecarga circulatória foi atribuível a provável depressão da função miocárdica por hipocalcémia grave secundária a terapêutica com foscarnet em doente com insuficiência cardíaca (IC) de etiologia isquémica.

A avaliação imagiológica por radiografia torácica (figura 3) demonstrou hipotransparência do terço inferior da base pulmonar direita, e a angio-TC torácica (figura 4C) demonstrou processo inflamatório subjacente, com “ligeiro derrame pericárdico, espessamento de septos interlobulares e áreas de densificação/condensação parenquimatosa bilateralmente, incluindo zonas em vidro despolido e zonas de nodulação dispersas”, sugestivo de sobrecarga hídrica.

Perante a suspeita de pneumonia em doente imunossuprimido, e por ausência de isolamento microbiano, iniciou meropenem empiricamente, e linezolid ao fim de

três dias por ausência de melhoria clínica. Para o quadro de sobrecarga hídrica, e por necessidade de manutenção de terapêutica antiviral por suspeita de pneumonia a CMV, suspendeu o forcartet, tendo iniciado ganciclovir, e adotou-se uma estratégia de otimização diurética com intuito de negatização de balanço hídrico.



Figura 3 – Radiografia torácica de 1 de Agosto.

As medidas provaram-se ineficazes, e dado a persistência de IR, o doente foi novamente transferido para o SMI no dia 5 de Agosto (59º dia de internamento). À data de transferência, a avaliação analítica era de: Hb 9g/dL, leucócitos 4100/mm³ (neutrófilos 3860/mm³, linfócitos 60/mm³), plaquetas 36000/mm³. Manteve terapêutica imunossupressora com ciclosporina e prednisolona, bem como profilaxia antimicrobiana com posaconazol e cotrimoxazol. No SMI, manteve-se uma estratégia de negatização do balanço hídrico e terapêutica antiviral com ganciclovir, com resolução do quadro. Regressou ao Serviço de Hematologia a 8 de Agosto.

A 14 de Agosto (66º dia de internamento; D+102 pós-TPH), regista-se novo agravamento do quadro de IR, com necessidade de oxigenoterapia de alto fluxo. Ao exame físico, destaca-se murmúrio vesicular diminuído globalmente à auscultação pulmonar, com ferveores subcrepitantes no hemitórax direito. As alterações imagiológicas, já descritas em TC de 1 de Agosto, estavam agora mais confluentes na base pulmonar direita, com TC corpo (figura 4D) a destacar “múltiplas consolidações do

parênquima pulmonar, afetando a globalidade do lobo inferior do pulmão direito, e cerca de 50-75% do lobo inferior do pulmão esquerdo, exibindo sinais de broncograma aéreo. No lobo superior direito coexistem múltiplas consolidações milimétricas de localização peribroncovascular, algumas com densificações em vidro despolido adjacentes”. Devido aos padrões imagiológicos descritos, levantou-se novamente a hipótese de pneumonia bilateral lobar bacteriana, bem como por agentes fúngicos.

Apesar das medidas estabelecidas, nomeadamente otimização de terapêutica diurética e administração empírica de terapêutica antibiótica e antifúngica com linezolide, piperacilina-tazobactam e posaconazol, respetivamente, registou-se um agravamento respiratório progressivo e parca resposta de diurese, com necessidade de transferência do doente para o SMI, dada a necessidade de suporte de órgão. Manteve ainda profilaxia de pneumocistose com cotrimoxazol, e manutenção da terapêutica com ganciclovir com descida consistente de carga viral de CMV.

No SMI, dados os achados clínicos e imagiológicos, foram equacionadas como hipóteses diagnósticas (1) pneumonia por CMV, (2) aspergilose pulmonar invasiva, (3) pneumonia bacteriana, (4) infiltração leucémica pulmonar, (5) edema pulmonar por sobrecarga hídrica e, ainda que menos provável, (6) doença do enxerto contra o hospedeiro com envolvimento pulmonar.

Realizou exames microbiológicos vários, nomeadamente colheita de hemoculturas, pesquisa de agentes virais em exsudado nasofaríngeo, antígenúrias a *Legionella* e *S. pneumoniae*, assim como estudo de colonização para VRE e estirpes produtoras de carbapenemases, com resultado negativo. O doseamento de antígeno Galactomannan revelou-se positivo em títulos elevados em duas medições distintas (subida de 2,22 a 18/08 para 2,92 a 22/08). Admitiu-se não haver condições de segurança para realização de broncofibroscopia ou de biópsia percutânea ou cirúrgica para estudo etiológico.

Como medidas terapêuticas, manteve antibioticoterapia prescrita, bem como terapêutica diurética otimizada, e realizou *switch* de anti-fúngico para anfotericina B por provável hipótese de aspergilose pulmonar. Perante a hipótese de doença do enxerto contra o hospedeiro pulmonar, fez terapêutica com metilprednisolona, sem qualquer

benefício clínico. Realizou ainda mielograma, sem alterações sugestivas de recidiva da doença hemato-oncológica, e a tornar menos provável infiltração leucêmica pulmonar.

As medidas provaram-se ineficazes, com agravamento a motivar necessidade de entubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva (VMI) a 23 de Agosto. Como complicações associadas, destaca-se paragem cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso com hipoxémia refratária. Após discussão multidisciplinar com a equipa assistente de Hematologia, admitiu-se não haver lugar a qualquer outra atitude interventiva, pelo que transitou para estratégia de cuidados de fim de vida, com verificação do óbito a 24 de Agosto.

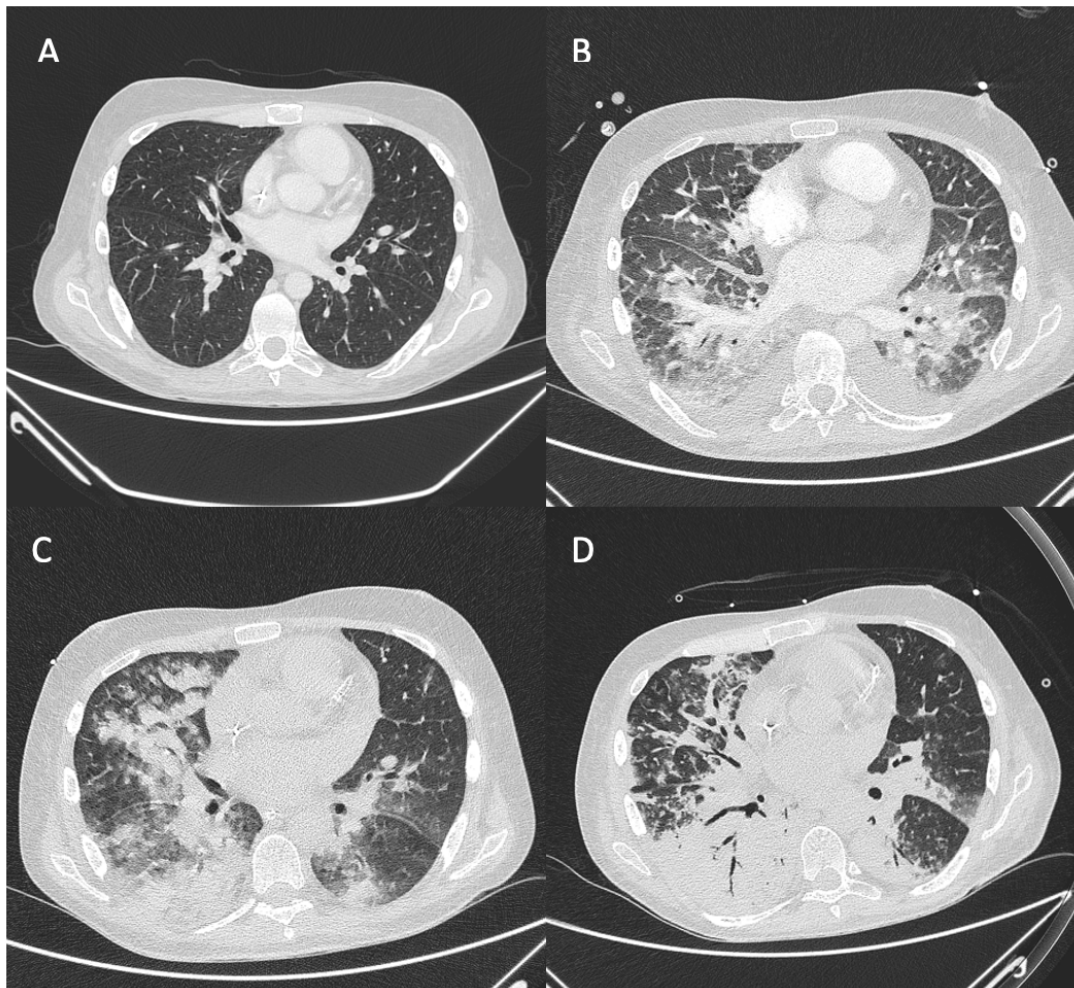


Figura 4 – Evolução das TC-TAP obtidas durante o internamento.

A – 18 de Julho. B – 21 de Julho. C – 1 de Agosto. D – 15 de Agosto.

Abaixo, apresenta-se sob a forma de diagrama uma linha temporal dos três internamentos no SMI motivados por IR aguda, bem como um sumário dos achados clínicos, laboratoriais e imagiológicos e medidas adotadas em cada um desses episódios.

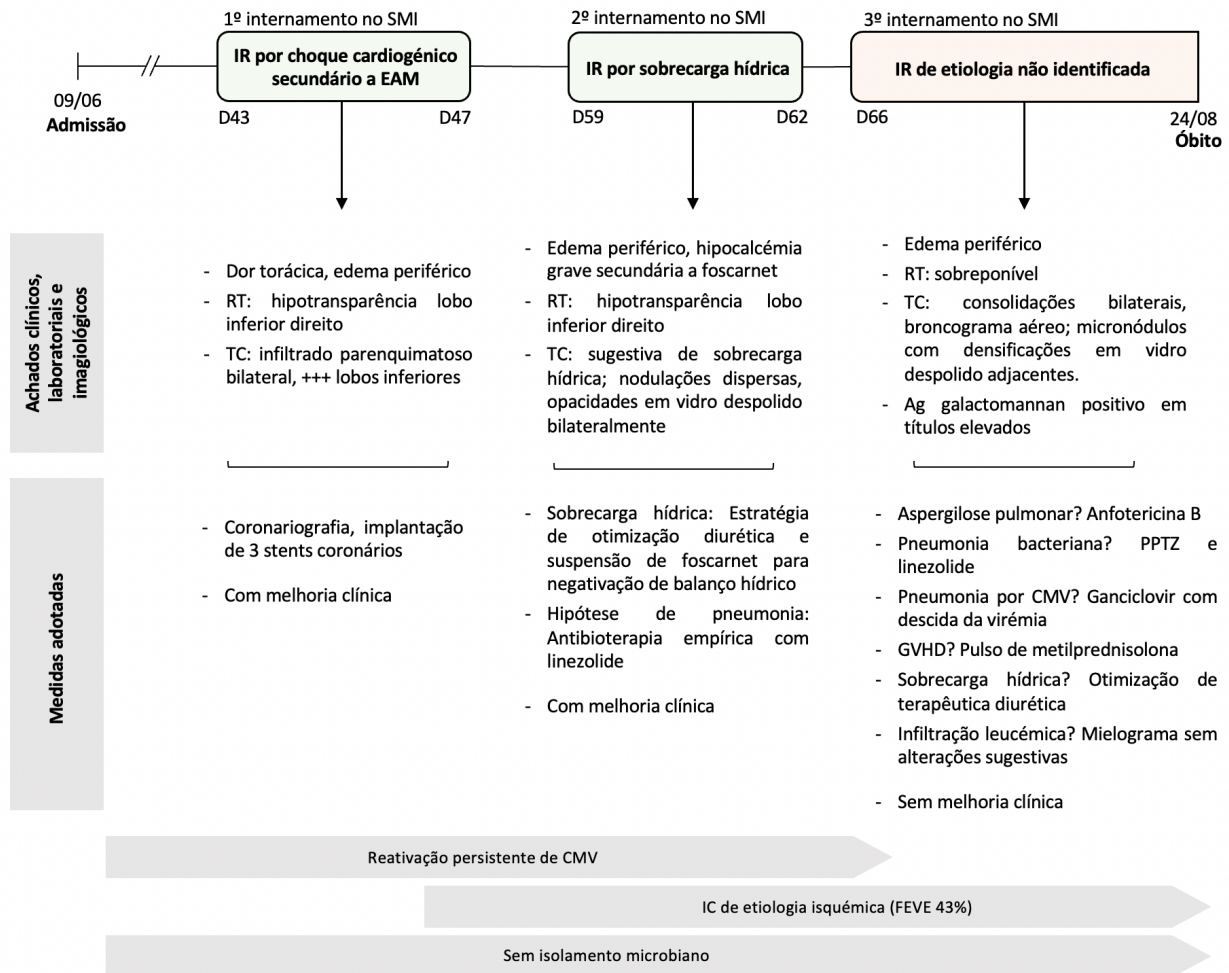


Figura 5 – Resumo dos internamentos em UCI por IR aguda. Ag, Antigénio; GVHD, doença do enxerto contra o hospedeiro; PPTZ, Piperazilina-tazobactan; TC, Tomografia computadorizada; RT, Radiografia torácica.

IV. Insuficiência respiratória no doente imunossuprimido

Fisiopatologia da lesão pulmonar e Diferentes Etiologias

O doente imunossuprimido constitui uma população suscetível de desenvolver complicações respiratórias. De facto, IR aguda representa a principal causa de admissão em UCI entre estes doentes. No doente com doença hemato-oncológica, estima-se que a incidência de IR aguda a motivar admissão em UCI seja mais elevada em indivíduos com doenças linfoproliferativas, com risco associado de 28,4-31,7% (E. Azoulay *et al.*, 2014; Lemiale *et al.*, 2015); seguido de Leucemia mielóide aguda (LMA), com risco de 21,6-29,5% (Garcia *et al.*, 2013; Lemiale *et al.*, 2015). De modo semelhante, outras doenças hemato-oncológicas, como Mieloma Múltiplo (MM) e Leucemia linfoblástica aguda (LLA), têm riscos consideráveis de aproximadamente 11,3-14,2% e 7%, respetivamente (E. Azoulay *et al.*, 2014; Garcia *et al.*, 2013; Lemiale *et al.*, 2015). Doentes submetidos a TPH, nomeadamente enxerto alogénico, constituem também uma população hematológica suscetível de desenvolver eventos respiratórios, com uma incidência estimada de 11,5-19,4% (E. Azoulay *et al.*, 2014; Lemiale *et al.*, 2015).

Tendo em consideração as alterações gasométricas, pode agrupar-se a IR em dois subgrupos: hipoxémica (parcial) e hipercápnica (global).

- (1) IR parcial, que pode resultar de hipoventilação, defeitos na capacidade de difusão, *shunt*, e alteração da razão ventilação/perfusão. Este último é o mecanismo mais frequente. Na maioria dos casos, todos os mecanismos, com exceção do *shunt*, respondem à suplementação com oxigénio.
- (2) E IR global, que pode resultar de uma incapacidade de detetar elevação na PaCO₂ (hipoventilação), de aumento da produção de CO₂, aumento de espaço morto pulmonar (por diminuição da perfusão pulmonar, por exemplo), e diminuição da capacidade vital (Summers *et al.*, 2022).

Os efeitos da própria doença de base, o tratamento com fármacos imunossupressores, as comorbilidades de base do doente, assim como os tratamentos prévios utilizados com potencial toxicidade pulmonar, constituem alguns dos mecanismos que predispõem ao desenvolvimento de diferentes complicações pulmonares (Choi *et al.*, 2014). De facto, são várias as causas de IR aguda no doente imunossuprimido hemato-oncológico, de origem infecciosa e não-infecciosa.

As causas infecciosas representam as mais frequentes, com uma prevalência estimada em cerca de 43-78%, sendo agentes bacterianos os mais frequentemente isolados. Agentes virais e fúngicos, nomeadamente oportunistas, são também frequentes nesta população (E. Azoulay *et al.*, 2014, 2017; Lemiale *et al.*, 2015; Schnell *et al.*, 2013). Vários fatores contribuem para o risco infeccioso nestes doentes, nomeadamente o próprio défice imunológico resultante da doença de base, o uso de terapêuticas imunossupressoras (como corticóides), a exposição frequente a antibióticos e períodos prolongados de hospitalização (Pastores & Voigt, 2010).

As complicações não-infecciosas, embora menos frequentes, representam cerca de 20% das causas de IR aguda no doente imunossuprimido (E. Azoulay *et al.*, 2017; Schnell *et al.*, 2013). São exemplos a toxicidade farmacológica ou a radioterapia, o desenvolvimento de eventos tromboembólicos, reações adversas a hemoderivados, a invasão pela neoplasia de base, edema pulmonar cardiogénico, bem como hemorragia alveolar difusa. No doente submetido a TPH, o médico deve também ter em consideração IR no contexto de síndrome de *engraftment* (E. Azoulay *et al.*, 2020).

Em seguida, far-se-á uma revisão dos mecanismos de lesão pulmonar no doente imunossuprimido com doença hemato-oncológica, bem como das principais etiologias implicadas, sua apresentação clínica e critérios diagnósticos. Serão ainda abordados mais adiante os mesmos tópicos, com destaque no doente submetido a transplante autólogo e alogénico de progenitores hematopoiéticos, pelas particularidades de apresentação clínica que caracterizam esse subgrupo de doentes.

Imunossupressão em doenças hemato-oncológicas e mecanismos infecciosos de lesão pulmonar

As complicações infecciosas representam, como já referido, a causa mais frequente de IR aguda no doente imunossuprimido. O agente etiológico causador de pneumonia nesta população de doentes depende de vários fatores, nomeadamente do défice imunológico subjacente. De facto, o desenvolvimento de imunossupressão secundária, tanto ao nível da imunidade inata como adaptativa, é comum no curso de doenças hemato-oncológicas. São vários os mecanismos subjacentes a tal imunossupressão, designadamente os efeitos da própria doença de base, o

desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro após TPH alogénico, e ainda iatrogenia farmacológica (E. Azoulay *et al.*, 2019).

Existem ainda certas particularidades na apresentação clínica deste tipo de complicações no doente imunossuprimido que devem ser consideradas. Em doentes com neutropenia, por exemplo, os sintomas e sinais encontrados habitualmente tendem a ser mais subtis, pela diminuição da capacidade de desenvolver uma resposta inflamatória adequada, podendo estes doentes revelar-se apiréticos à admissão mesmo na presença de uma infeção grave. No entanto, perante um quadro de pneumonia a agentes oportunistas, como em doentes com défice de imunidade celular, o quadro respiratório poderá ser caracterizado por uma progressão mais rápida, com sintomas mais marcados (Hughes, 2012).

Torna-se, deste modo, necessário abordar estes doentes de acordo com o seu défice imunitário de base, realizando um exame físico completo, associado a uma exploração detalhada dos antecedentes do doente, nomeadamente tratamentos que possam contribuir para tal imunossupressão e que possam predizer o seu grau ou subtipo (E. Azoulay *et al.*, 2019). O conhecimento de tais mecanismos e do défice imunológico subjacente, apoia o médico no seguimento de uma abordagem mais individualizada e apropriada a cada doente.

O doente neutropénico representa uma das subpopulações com maior incidência de IR aguda a motivar admissão em UCI, comparativamente a outros doentes imunossuprimidos (E. Azoulay *et al.*, 2014, 2015; Lemiale *et al.*, 2015). Este défice imunológico está associado a um risco aumentado de desenvolver infeções por agentes bacterianos, nomeadamente bacilos Gram negativo e cocos Gram positivo, bem como por agentes oportunistas como *Aspergillus spp.* O risco infeccioso nestes doentes é diretamente proporcional à gravidade e duração da neutropénia. Considera-se como grave uma neutropénia com duração de pelo menos duas semanas, associada a níveis de neutrófilos inferiores a 500 células/mm³, sendo que para valores inferiores a 100 células/mm³ o risco infeccioso sistémico é considerado extremamente elevado (Lalami *et al.*, 2006). Este défice imunitário é comum no doente com doença hemato-oncológica, por exemplo no contexto do tratamento com fármacos antineoplásicos citotóxicos, e ainda no doente submetido a TPH previamente a atingir-se o *engraftment*, ou após o

engraftment no enxerto alogénico (E. Azoulay *et al.*, 2015, 2019; Pastores & Voigt, 2010).

Perante um défice de imunidade celular (células T), é maior a suscetibilidade a microrganismos intracelulares, designadamente micobactérias, *Legionella* e *Nocardia spp*, infeções disseminadas por agentes fúngicos como *Pneumocystis jirovecii*, e por agentes virais como CMV, Epstein-Barr e Herpes Simplex (Dropulic & Lederman, 2016; Pastores & Voigt, 2010). Este défice imunológico é frequente no doente com leucemias agudas e doenças linfoproliferativas de células T, assim como no contexto do tratamento com fármacos imunossuppressores, como corticóides, ciclosporina ou micofenolato de mofetil, ou após TPH alogénico (E. Azoulay *et al.*, 2019; Ferreyro & Munshi, 2019).

No contexto de um défice ao nível da imunidade humoral (células B), são mais frequentes infeções pulmonares por agentes bacterianos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (Dropulic & Lederman, 2016; Pastores & Voigt, 2010). As imunoglobulinas desempenham um papel central na erradicação de agentes bacterianos, tanto pela capacidade de opsonização, como pela estimulação da fagocitose e ativação do sistema de complemento à superfície das bactérias (Safdar & Armstrong, 2011). No doente com doença hemato-oncológica, este défice imunológico surge no contexto de asplenia, em certas doenças como MM e LLC, e ainda após TPH em fase crónica. Alguns tratamentos que podem condicionar um défice a este nível são o rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20), micofenolato de mofetil e azatioprina (E. Azoulay *et al.*, 2019; Pastores & Voigt, 2010).

No entanto, estes défices imunitários podem sobrepor-se, uma vez que o correto funcionamento do sistema imunitário resulta da integração de todos os seus componentes. Ademais, a associação de efeitos imunossuppressores resultantes da própria doença de base, de imunossupressão iatrogénica e ainda de possíveis comorbilidades inerentes ao doente, contribuem para a presença de múltiplos défices imunitários, e para o grau e duração de tal imunossupressão. Em seguida, serão abordados os principais mecanismos que contribuem para o desenvolvimento de tais défices imunitários no doente com doença hemato-oncológica.

Imunossupressão secundária à doença de base

Embora alguns dos mecanismos propostos tenham por base a fisiopatologia inerente a cada uma destas neoplasias, alguns são sobreponíveis entre si. Destaca-se, destes últimos, a expansão e proliferação descontrolada de células progenitoras hematopoiéticas, como em leucemias agudas, ou de células mais diferenciadas, como plasmócitos e linfócitos no MM e doenças linfoproliferativas, respetivamente. A produção de clones destas células imaturas ou disfuncionais pode resultar tanto na diminuição da percentagem de células funcionais e capazes de desenvolver uma resposta imunológica adequada como em invasão medular, com compromisso do normal processo de hematopoiese (Allegra *et al.*, 2021).

Leucemias agudas estão associadas a transformação maligna e proliferação não controlada de células progenitoras mielóides ou linfóides (mieloblastos e linfoblastos, respetivamente), pelo que o desenvolvimento de citopénias é mais frequente, comparativamente a doenças linfoproliferativas ou discrasias de plasmócitos (Dhodapkar & Dhodapkar, 2015). Outros mecanismos imunossupressores relevantes no contexto de leucemias incluem a inibição de células T por ativação do checkpoint imunológico PD-1/PD-L1, e a produção de enzimas como a indoleamina 2,3-dioxigenase (DIO) (Andersen, 2014). O risco infeccioso é particularmente elevado durante a fase inicial destas doenças, previamente ao tratamento ou ainda numa fase precoce do mesmo, principalmente no contexto de comprometimento de imunidade celular, como em neoplasias da linhagem linfóide (E. Azoulay *et al.*, 2019).

Em doentes com LLC, existe um envolvimento específico de linfócitos B CD5+. A produção de linfócitos B disfuncionais resulta numa hipogamaglobulinémia marcada, presente em cerca de 85% destes doentes. Como tal, é maior a predisposição a infeções por agentes encapsulados, cuja erradicação depende da opsonização por proteínas do complemento, nomeadamente C3 e C5, sendo a pneumonia bacteriana uma complicação frequente neste contexto (Safdar & Armstrong, 2011). No entanto, em situações mais raras, certos doentes apresentam gamopatias oligoclonais ou monoclonais, com níveis de imunoglobulinas normais ou aumentados, embora a resposta imunológica por tais anticorpos se demonstre ineficaz (Dropulic & Lederman, 2016). Defeitos de imunidade celular e neutropénia podem também surgir como consequência direta de LLC, embora sejam mais frequentes na sequência de

tratamentos de indução de remissão. Ao nível da imunidade inata, os níveis de componentes do sistema de complemento estão reduzidos, especialmente a fração C3b, bem como C1 e C4, com aumento da suscetibilidade a infeções bacterianas de repetição. No que toca à imunidade adaptativa, nomeadamente celular, o nível de células T *helper* está diminuído, contrariamente ao de células T supressoras, que se encontra aumentado. Tal facto pode ser explicado por mecanismos desenvolvidos pelas próprias células tumorais, como a expressão de CD200, que estimula a diferenciação de células T CD4⁺ em células T reguladoras. Estas últimas expressam certas moléculas, como CTLA-4, CD270 e PD-L1, que reduzem o crescimento e ativação de células T com consequente diminuição da produção de citocinas (Allegra *et al.*, 2021).

Os mecanismos imunossupressores inerentes ao MM são semelhantes aos apresentados para a LLC, com desenvolvimento de hipogamaglobulinémia. O principal mecanismo consiste na produção excessiva de uma paraproteína monoclonal não-funcional. As células de mieloma secretam também TGF-beta e IL-10, que inibem a resposta inflamatória de monócitos, macrófagos e neutrófilos, bem como a produção de imunoglobulinas IgG e IgM por células B não-malignas. A proliferação das células neoplásicas ao nível da medula óssea previne ainda uma hematopoiese adequada, determinante da redução no número de células imunológicas funcionais (Dropulic & Lederman, 2016). Esta discrasia plasmocitária pode, deste modo, associar-se a vários defeitos de imunidade, além de hipogamaglobulinémia, com imunossupressão severa. Estima-se que o risco infeccioso seja mais alto nos primeiros 90 dias após o diagnóstico, altura em que os doentes têm maior predisposição ao desenvolvimento de complicações infecciosas (Allegra *et al.*, 2021).

Imunossupressão secundária a fármacos

A imunossupressão secundária à administração de fármacos constitui também uma causa frequente de imunossupressão secundária no doente com doença hematológica, demonstrando-se catalisadora de grande parte das complicações infecciosas que surgem em fases mais tardias destas doenças. Alguns exemplos são o tratamento com agentes antineoplásicos citotóxicos, corticóides, anticorpos monoclonais como agentes anti-CD20, radioterapia e regimes de condicionamento mieloablativos (previamente a TPH) (E. Azoulay *et al.*, 2019).

O grau de imunossupressão dependerá, de um modo geral, da dose e duração de tais tratamentos, do mecanismo de ação do fármaco empregado, bem como dos possíveis efeitos secundários que possam interferir no adequado funcionamento do sistema imunitário ou resultar numa maior predisposição ao desenvolvimento de complicações infecciosas. Um exemplo que suporta esta última proposta consiste no estado de hiperglicemia secundário ao tratamento prolongado com corticóides, um fator de risco ao desenvolvimento deste tipo de complicações (Kontoyiannis, 2013).

Corticóides são utilizados com bastante frequência no tratamento de doenças hemato-oncológicas, principalmente em combinação com outros agentes farmacológicos, e ainda como tratamento de suporte por possuírem efeito anti-emético e anti-inflamatório. Além dos referidos, produzem também imunossupressão, com consequências tanto ao nível da imunidade inata, como da adaptativa. Por este motivo, são ainda usados na prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro no doente submetido a TPH alogénico (Pufall, 2015). A imunossupressão secundária a corticóides predispõe, de modo grosseiro, a infeções por qualquer tipo de agente infeccioso, incluindo agentes oportunistas, bem como *M. tuberculosis* (Dropulic & Lederman, 2016). Esta classe de fármacos está associada a um compromisso da capacidade de quimiotaxia dos neutrófilos e monócitos para os locais de inflamação, bem como a inibição da produção de um grande espectro de citocinas inflamatórias, comprometendo, deste modo, a capacidade dos neutrófilos em eliminar microrganismos. Têm ainda consequências ao nível da imunidade adaptativa, por reduzirem o número de células T circulantes, e pela inibição de células apresentadoras de antígenos, como células dendríticas e macrófagos, com comprometimento da apresentação de antígenos (Safdar & Armstrong, 2011).

De todos os fatores que influenciam a ocorrência de infeções em contexto de corticoterapia, a dose e duração do tratamento são os mais relevantes. Vários autores associam um risco mínimo de infeção ao que consideram como “doses baixas”, assinalado como doses de prednisolona inferiores a 10mg/dia ou equivalente. Relativamente a infeções oportunistas, como por *Pneumocystis jirovecii*, são mais frequentes no tratamento com o que consideram como “doses elevadas” diárias,

durante pelo menos duas a quatro semanas, entre 30 e 80 mg/dia de prednisolona ou equivalente (Youssef *et al.*, 2016).

Fármacos citotóxicos antineoplásicos desempenham também um papel preponderante no tratamento de doenças hemato-oncológicas, nomeadamente na indução de remissão, bem como em regimes de condicionamento de TPH. São alguns exemplos os agentes antimetabolitos (metotrexato, gemcitabina), alquilantes (ciclofosfamida), antraciclina, taxanos e inibidores da topo-isomerase. Estes fármacos têm como alvo células mitoticamente ativas, nomeadamente células tumorais em rápida proliferação. No entanto, várias células de caráter não-maligno podem ser afetadas, nomeadamente as da mucosa gastrointestinal e da medula óssea, com risco de mucosite e de mielossupressão, respetivamente. Dentro das complicações associadas a esta mielossupressão, neutropénia é uma das mais frequentes, pelo que doentes a receber tratamentos com este grupo de fármacos têm um risco estimado de 25% de desenvolver neutropénia (Reck *et al.*, 2016). Tal risco está associado aos próprios agentes escolhidos e à agressividade do regime terapêutico, pelo que regimes triplos ou quádruplos, em altas doses, têm maior risco de provocar mielotoxicidade (Lalami *et al.*, 2006).

O risco infeccioso é particularmente elevado quando os valores absolutos de neutrófilos são inferiores a 100 células/mm³. Também uma maior duração de neutropénia está associado a risco de infeção, como já referido. Esta imunossupressão desenvolve ainda um efeito sinérgico com a mucosite secundária à própria quimioterapia, com translocação de bactérias provenientes da microbiota intestinal, oral e ainda de catéteres urinários e vasculares, utilizados de modo recorrente no doente com doença hemato-oncológica.

Além dos efeitos descritos ao nível da imunidade inata, certos agentes como a ciclofosfamida podem também provocar uma depleção da contagem de linfócitos. Em suma, doentes tratados com agentes antineoplásicos citotóxicos têm um risco aumentado de infeções bacterianas e fúngicas, sendo este risco maior quanto mais prolongada e profunda for a neutropénia e a gravidade da mucosite (Dropulic & Lederman, 2016).

Outros fármacos usados em doenças hemato-oncológicas que possuem efeitos imunossupressores são os anticorpos monoclonais. Por terem como alvo constituintes específicos do sistema imunitário, nomeadamente vias sinalizadoras ou células, não estão associados ao desenvolvimento de uma imunossupressão a nível global. Um exemplo é o rituximab, um agente anti-CD20 frequentemente utilizado no tratamento de doenças linfoproliferativas CD20+, associado à depleção de linfócitos B (não incluindo plasmócitos). Estes efeitos desenvolvem-se em cerca de 6 meses, podendo cursar com hipogamaglobulinémia e maior predisposição a infeções, nomeadamente por bactérias encapsuladas, como já referido (Dropulic & Lederman, 2016).

Agentes Infeciosos

Todas as formas de imunossupressão secundária abordadas são responsáveis por uma maior predisposição ao desenvolvimento de complicações de origem infecciosa, nomeadamente a nível pulmonar, sendo esta a principal causa de mortalidade no doente hemato-oncológico (E. Azoulay *et al.*, 2013). Estas infeções podem ser causadas por agentes oportunistas, virais, fúngicos e bacterianos, sendo os últimos os mais frequentes (E. Azoulay *et al.*, 2017). O tipo de agente infeccioso responsável depende, como já abordado, do estado de imunossupressão e das suas características.

- **Agentes bacterianos**

São a principal causa de IR aguda no doente imunossuprimido com doença hemato-oncológica, e constituem os agentes microbianos isolados com maior frequência, em cerca de 30-47% da totalidade dos casos (E. Azoulay *et al.*, 2017; Joos *et al.*, 2007; Schnell *et al.*, 2013). O principal fator de risco consiste em períodos prolongados de neutropénia, sendo pneumonia a forma mais comum de apresentação (Schnell *et al.*, 2013).

Alguns dos agentes mais frequentemente envolvidos são *Pseudomonas*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Nocardia spp.*, *Legionella pneumophila* e *Haemophilus influenza* (Choi *et al.*, 2014; Joos *et al.*, 2007). Agentes multirresistentes, como *S. pneumoniae* (DRSP) ou *S. aureus* (MRSA), são também mais frequentes nesta população, principalmente no contexto de antibioterapia prévia (Bajaj & Tombach, 2017).

Em algumas situações particulares, como na presença de catéteres intravasculares, é maior a predisposição para este grupo de agentes, com impacto significativo na disseminação hematogénica de agentes como *Staphylococcus spp.* Outros fatores de risco consistem em mucosite induzida pelo tratamento com agentes citotóxicos, com possível disseminação de *Streptococcus* alfa-hemolítico, e na utilização de antibióticos profiláticos, associado à emergência de bactérias multirresistentes provenientes da microbiota do próprio doente (Choi *et al.*, 2014). Como já descrito, o tratamento prolongado com corticóides em doses elevadas está associado ao desenvolvimento de neutropénia, sendo de igual modo um importante fator de risco para pneumonias bacterianas.

Deve sempre suspeitar-se de pneumonia bacteriana no doente com sintomas não específicos, nomeadamente tosse, dispneia, febre, expectoração mucopurulenta, e dor torácica pleurítica, especialmente na presença de infiltrados pulmonares na avaliação imagiológica. No entanto, estes sintomas costumam ser mais subtis no doente imunossuprimido, como já abordado (Bin-Hussain, 2012). Algumas das complicações mais graves são choque séptico e/ou ARDS (do inglês, *acute respiratory distress syndrome*), estando já bem estabelecida a contribuição de infeções pulmonares para o desenvolvimento desta síndrome (E. Azoulay *et al.*, 2014, 2020).

Os achados imagiológicos são não específicos, e incluem consolidações lobares ou segmentares, alveolares ou intersticiais, bem como cavitações e derrame pleural. Perante uma apresentação de infiltrados intersticiais bilaterais, deve sempre suspeitar-se de agentes atípicos como *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.* e *Chlamydia spp.* No entanto, é rara a apresentação com consolidação lobar clássica, típica do doente imunocompetente (E. Azoulay *et al.*, 2020; Bajaj & Tombach, 2017).

Os exames complementares de diagnóstico não invasivos incluem o estudo microbiológico de amostras de expectoração, a colheita de hemoculturas e a pesquisa de antígenos urinários de *S. pneumoniae* e *Legionella*. Os aspirados endotraqueais possuem uma maior sensibilidade na identificação do agente patogénico, face a amostras da expectoração. Além de métodos culturais, pode

ainda proceder-se à realização de métodos de PCR nas amostras referidas, com uma sensibilidade de até 81%, principalmente em doentes tratados previamente com antibióticos (E. Azoulay *et al.*, 2020).

- **Micobactérias**

A incidência de tuberculose no doente com doença hemato-oncológica é de cerca de 2,7% nos países onde a infeção por *Mycobacterium tuberculosis* ainda é frequente, sendo estes valores mais baixos nos países onde a infeção se demonstra já menos disseminada. Após o diagnóstico da neoplasia, o tempo médio até surgir esta complicação é de aproximadamente 6 meses, e resulta habitualmente de uma reativação de infeção latente (E. Azoulay *et al.*, 2020).

Estados de imunossupressão aumentam o risco de desenvolver doença ativa, especialmente se houver uma afeção da imunidade celular (Dropulic & Lederman, 2016). No entanto, a incidência de tuberculose no doente submetido a TPH é mais baixa do que o esperado. Isto pode ser explicado pelo papel desempenhado pelas células Th1, que estão hiperfuncionantes neste caso, e que controlam a infeção por *M. tuberculosis*, diminuindo a suscetibilidade de desenvolver doença ativa (Bergeron *et al.*, 2022).

Os sintomas são mais insidiosos quando comparado com pneumonia adquirida na comunidade, incluindo tosse persistente e prolongada, adenopatias generalizadas, febre, sudorese noturna e perda ponderal. No entanto, no doente imunossuprimido, a apresentação clínica pode basear-se apenas em febre ou num estado sub-febril prolongado, sem outros sintomas acompanhantes (E. Azoulay *et al.*, 2020).

O exame imagiológico de escolha para caracterizar e quantificar as lesões pulmonares é a TC torácica de alta resolução. Alguns dos achados mais frequentes são cavitações, consolidações e lesões nodulares. No doente imunossuprimido, é mais comum a afeção dos lobos inferiores, ao contrário do que se observa na doença primária em adultos imunocompetentes, que afeta maioritariamente os lobos superiores. Em certos casos, pode ainda identificar-se um padrão miliar, com micronódulos inferiores a 3mm de diâmetro de distribuição pulmonar generalizada (Bajaj & Tombach, 2017).

Para o diagnóstico de tuberculose, é recomendada a realização de exame microscópico para detecção de bacilos ácido-álcool resistentes. Podem ser usadas várias amostras, apesar de amostras respiratórias, nomeadamente expectoração, serem as mais utilizadas. A confirmação é dada pela positividade em três amostras da expectoração, ou em uma amostra obtida por broncofibroscopia com colheita de LBA. Todas as amostras são adicionalmente incubadas em meio de cultura por oito a 12 semanas, de modo a aumentar a sensibilidade deste meio complementar de diagnóstico. Este continua a ser o método *standard* para o diagnóstico, apesar do tempo de espera prolongado. É ainda recomendada a realização de teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) em todas as amostras colhidas (Lewinsohn *et al.*, 2017). Em áreas endémicas com elevada incidência de tuberculose, é recomendada ainda a realização de biópsia transbrônquica, além da colheita e avaliação microbiológica do LBA, caso seja necessário proceder a uma abordagem mais invasiva (Du Rand *et al.*, 2013).

Além de *M. tuberculosis*, estão ainda igualmente descritas infeções por *M. avium*, *M. haemophilum* e *M. abscessus*, sendo estes agentes mais frequentes no doente submetido a TPH. Os achados tomográficos são semelhantes aos encontrados em doença ativa de tuberculose, bem como a abordagem diagnóstica (Bergeron *et al.*, 2022).

- **Agentes fúngicos**

Infeção por agentes fúngicos constitui também uma causa frequente de pneumonia no doente neutropénico, principalmente se a neutropénia for severa e prolongada. O tratamento/profilaxia com antibióticos de largo espectro, como cefalosporinas de 3ª geração e beta-lactâmicos de largo espectro, representa de igual modo outro fator de risco associado ao desenvolvimento de infeções fúngicas invasivas, pelo compromisso da microflora intestinal anaeróbia (Krcméry *et al.*, 1999; Pardo *et al.*, 2019; Schnell *et al.*, 2013).

No doente imunossuprimido, os dois agentes fúngicos mais relevantes no contexto de pneumonia são o *Pneumocystis jirovecii* e o *Aspergillus spp.* (E. Azoulay *et al.*, 2020). Estes agentes, nomeadamente *Aspergillus*, são ainda mais

frequentes no doente submetido a TPH alogénico, na fase precoce após atingir-se o *engraftment* e ainda no contexto de doença do enxerto contra o hospedeiro, como será descrito mais adiante (Schnell *et al.*, 2013). Apesar de mais frequente no doente com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), *P. jirovecii* é também um agente fúngico relevante no doente com doença hemato-oncológica, principalmente na presença de um défice ao nível da imunidade celular T, como sucede no doente submetido a TPH ou a realizar tratamentos por períodos prolongados com corticóides em alta dose (Choi *et al.*, 2014).

No que respeita a aspergilose pulmonar invasiva, consiste numa causa de IR aguda com elevada taxa de mortalidade. A sua incidência no doente com doença hemato-oncológica que se apresenta com IR é de cerca de 3-9,6% (Joos *et al.*, 2007; Ninin *et al.*, 2001; Schnell *et al.*, 2013).

A avaliação imagiológica, nomeadamente TC de alta resolução, inclui alguns achados característicos como lesões nodulares circundadas por uma área de palidez (sinal do halo) e ainda consolidações em forma de cunha/crescendo de base pleural (Bajaj & Tombach, 2017). O reconhecimento destes achados, no contexto de uma história clínica caracterizada por neutropénia prolongada, deve levantar a suspeita de uma infeção pulmonar por este agente.

O diagnóstico definitivo de aspergilose pulmonar invasiva é complexo e requer a associação de achados clínicos, imagiológicos e microbiológicos. Apesar dos recentes avanços significativos no desenvolvimento de exames complementares de diagnóstico não culturais, o isolamento de hifas septadas e ramificadas segundo um ângulo de 45º por exames culturais em amostras respiratórias habitualmente estéreis e/ou a evidência de invasão tecidual por biópsia, permanecem os exames mais sensíveis e específicos para o diagnóstico de aspergilose pulmonar invasiva, e necessários para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo (Douglas *et al.*, 2021; Lahmer *et al.*, 2016; Peter Donnelly *et al.*, 2020). No entanto, a obtenção de tais amostras revela-se por vezes impossível, pela necessidade de realizar procedimentos invasivos, como broncoscopia com colheita de LBA ou biópsia pulmonar, frequentemente contraindicados nestes doentes pelo risco de discrasia hemorrágica ou

agravamento da hipoxémia. Torna-se, de tal modo, necessária a realização de exames minimamente invasivos, nomeadamente o doseamento sérico ou em amostras respiratórias de biomarcadores como o antigénio Galactomannan, 1,3- β -D-glucan (BDG) e a realização de métodos PCR (Lahmer *et al.*, 2016). Tal doseamento pode ser efetuado tanto em amostras de sangue como respiratórias, nomeadamente através da colheita do LBA, e são utilizados como forma de rastreio, avaliação da resposta à terapêutica e ainda como forma de suporte diagnóstico. Destes, o antigénio Galactomannan é considerado o mais sensível, pelo que existe pouca evidência que suporte a utilização dos restantes biomarcadores. Geralmente, a sua sensibilidade é mais elevada quando usados em combinação entre si (Douglas *et al.*, 2021).

O BDG constitui a parede celular da maioria dos agentes fúngicos, como *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* O doseamento de concentrações séricas superiores a 80 pg/mL é considerado sugestivo de infeção fúngica invasiva, permitindo um rastreio de infeções fúngicas invasivas, à exceção de mucormicoses (E. Azoulay *et al.*, 2019). O facto de não ser específico de aspergilose invasiva, uma vez que constitui maior parte dos agentes fúngicos, bem como de associar-se a resultados falsamente positivos em certas situações clínicas, designadamente hemodiálise com membranas de acetato de celulose, imunoglobulina endovenosa, administração de albumina e antibioterapia endovenosa com piperacilina-tazobactam, constituem limitações inerentes à utilização deste biomarcador (Lahmer *et al.*, 2016).

O doseamento do antigénio Galactomannan, à semelhança da pesquisa de material genético por método PCR, demonstra-se mais sensível quando realizado em amostras de LBA obtidas por broncoscopia, face a amostras de sangue, apresentando uma elevada sensibilidade e especificidade. Não se recomenda a realização de biópsia pulmonar transbrônquica para o diagnóstico deste agente etiológico, dado os riscos inerentes a tal procedimento, e elevada sensibilidade e especificidade da testagem do antigénio Galactomannan em LBA (Du Rand *et al.*, 2013). É recomendado o rastreio bissemanal em doentes com neutropénia prolongada, principalmente se submetidos a TPH alogénico, durante a fase de *engraftment* precoce. Considera-se como clinicamente

significativo um resultado positivo em duas amostras consecutivas, o que aumenta a especificidade deste exame (Douglas *et al.*, 2021).

Por vezes, assiste-se ainda a um agravamento clínico e radiográfico destes doentes aquando da recuperação da contagem de neutrófilos. Tal agravamento pode resultar de uma progressão da própria infeção, ou de mecanismos inflamatórios associados à síndrome de reconstituição imunitária. Alguns parâmetros que poderão auxiliar na diferenciação destes dois quadros são a contagem de neutrófilos e o doseamento do antigénio Galactomannan. Perante um SRI, é esperado um aumento dos níveis de neutrófilos, associado a uma redução dos níveis de antigénio Galactomannan (certos autores defendem uma redução superior a 50%), apesar do agravamento clínico e radiográfico (Jung *et al.*, 2002).

Quanto a pneumonia por *P. jirovecii*, não obstante a ser mais frequente no doente com infeção por VIH, representa cerca de 7-8,5% das complicações pulmonares no doente imunossuprimido com doença hemato-oncológica (Joos *et al.*, 2007; Schnell *et al.*, 2013).

A apresentação clínica varia consoante o grau e tipo de imunossupressão, assumindo uma evolução mais insidiosa no doente com infeção por VIH, e de instalação mais rápida com IR marcada no doente sem infeção por VIH. De facto, o tipo de défice imunológico influencia a apresentação clínica, devido à quantidade de células inflamatórias que são recrutadas para os alvéolos. Este recrutamento encontra-se mais limitado no doente com infeção por VIH, pelo que a IR desenvolve-se de forma mais gradual. Pelo contrário, perante uma ausência de infeção por este agente, é mais frequente a admissão em UCI, com necessidade de ventilação invasiva e taxa de mortalidade mais elevada, pelo desenvolvimento de uma reação inflamatória de natureza mais exuberante (Roux *et al.*, 2014).

Na TC de alta resolução, opacidades em vidro despolido difusas, de aspeto homogéneo, são o principal achado. É frequente estas lesões pouparem a periferia dos campos pulmonares, com maior predileção pelos ápices. A extensão destes achados costuma ser maior no doente sem infeção por VIH com

infecção ativa por *P. jirovecii*, face a doentes com infecção por VIH (Kanne *et al.*, 2012).

O diagnóstico definitivo requer o isolamento de *P. jirovecii* por imunofluorescência ou exames culturais, em amostras obtidas por broncofibroscopia com colheita de LBA, expetoração induzida ou através de biópsia, idealmente associado à presença de sinais clínicos (Peter Donnelly *et al.*, 2020). Atualmente, considera-se a avaliação do LBA obtido por broncoscopia como o exame mais sensível e específico para o diagnóstico de pneumocistose, pelo que a utilização de outras amostras respiratórias, nomeadamente expetoração, deve ser reservada para situações em que a broncoscopia esteja contraindicada. Recomenda-se ainda que a colheita de LBA seja efetuada bilateralmente, na região dos lobos superiores. Por apresentar mais riscos associados, particularmente de pneumotórax, com sensibilidade semelhante, não se preconiza a realização de biópsia transbrônquica (Du Rand *et al.*, 2013). Ademais, o doseamento sérico de biomarcadores, nomeadamente BDG, pode ser útil para a exclusão de pneumocistose perante um resultado negativo (Alanio *et al.*, 2016).

- **Agentes virais**

Infeções pulmonares de etiologia viral são também frequentes no doente com doença hemato-oncológica, sendo CMV o agente viral mais frequentemente associado a pneumonia. Outros vírus associados são Rinovírus, Adenovírus, Influenza, Parainfluenza, Vírus Sincicial Respiratório, bem como outros Herpes vírus, nomeadamente Herpes Simplex 1 e 2 e Varicela Zoster (Bajaj & Tombach, 2017; Choi *et al.*, 2014). Este grupo de agentes é responsável por cerca de 15-28% dos casos de IR aguda no doente imunossuprimido (E. Azoulay *et al.*, 2017; Schnell *et al.*, 2013). Em doentes com pneumonia, é ainda frequente a coinfeção com agentes de etiologia bacteriana, o que dificulta a abordagem diagnóstica. Alguns dos fatores de risco incluem o tratamento prolongado com corticóides em dose alta, a realização de TPH alogénico (30-100 dias após o transplante) e doenças hemato-oncológicas de células T ou B, que predis põem ao desenvolvimento de défices de imunidade adaptativa. Quanto maior a

intensidade desta imunossupressão e a sua duração, maior a suscetibilidade a este grupo de agentes (E. Azoulay *et al.*, 2020).

Relativamente a vírus respiratórios habitualmente adquiridos na comunidade, como Influenza, Parainfluenza, Vírus Sincicial Respiratório, Rinovírus e Metapneumovírus, a apresentação clínica é, mais uma vez, inespecífica, com taquipneia, dispneia e hipóxia. Os achados imagiológicos incluem infiltrados pulmonares difusos (o mais frequente) ou de distribuição lobular, com padrão em vidro despolido, por vezes associados a espessamento dos septos interlobulares (Bajaj & Tombach, 2017). Estes achados são pouco específicos, podendo ser sobreponíveis aos documentados em pneumonia bacteriana (Miller *et al.*, 2011). O diagnóstico definitivo assenta na identificação do vírus em causa. Alguns dos métodos incluem testes serológicos ou culturais, apesar de apresentarem um valor limitado no doente crítico, dado a baixa sensibilidade e tempo de espera prolongado, respetivamente; testes rápidos de antigénio, que apesar de pouco sensíveis, produzem resultados rápidos em menos de 15 minutos; e métodos PCR, com sensibilidade e especificidade de aproximadamente 100%. Este último é considerado o teste *standard*. No entanto, coloca-se em questão a sua capacidade em diferenciar uma infeção ativa de uma colonização, uma vez que este teste pode permanecer positivo em doentes com infeção prévia, tornando difícil para o médico determinar a relevância clínica de um teste PCR positivo (Walter & Wunderink, 2018).

No que respeita a infeções virais sistémicas, a mais frequentemente associada a pneumonia consiste na infeção por CMV. À semelhança dos restantes Herpes vírus, o CMV permanece em estado latente no hospedeiro, pelo que pode assistir-se a uma reativação perante um contexto de imunossupressão (Bajaj & Tombach, 2017). É particularmente relevante no doente transplantado, em que seropositividade para CMV constitui um fator relevante associado a mortalidade, apesar dos avanços de medidas profiláticas, diagnósticas e terapêuticas (Ljungman *et al.*, 2019). Uma infeção ativa pode manifestar-se a vários níveis, nomeadamente por colite ou pneumonia, e é mais

frequente na fase inicial após o transplante, entre os primeiros 30-100 dias (Choi *et al.*, 2014; Ninin *et al.*, 2001).

Pelas razões acima descritas, recomenda-se a monitorização da carga viral em todos os doentes submetidos a TPH alogénico. Esta monitorização deve ser realizada pelo menos uma vez por semana durante os primeiros 100 dias após o transplante, estando recomendada por períodos mais longos em doentes com défice persistente de imunidade celular, que desenvolvam doença do enxerto contra o hospedeiro crónica, com reativação prévia de CMV, ou submetidos a TPH alogénico haploidêntico sem profilaxia pós-transplante adequada com ciclofosfamida. De um modo geral, PCR compreende o método mais recomendado para a realização desta monitorização, bem como para guiar a necessidade de terapêutica e avaliar a sua resposta, apesar de existirem outros métodos, como o doseamento do antigénio pp-65. Pelo contrário, não está recomendada de modo universal a monitorização e profilaxia de reativação de CMV em doentes submetidos a TPH autólogo. Apenas doentes de alto risco, como no contexto de doenças autoimunes ou a receber tratamentos com globulina anti-timócito parecem beneficiar desta abordagem (Ljungman *et al.*, 2019).

A apresentação clínica de pneumonia por CMV é inespecífica, sendo sobreponível à de pneumonia bacteriana. No entanto, é frequente a coexistência de manifestações extrapulmonares pelo envolvimento multiorgânico, como esofagite, colite, retinite ou encefalite (E. Azoulay *et al.*, 2020).

O diagnóstico de pneumonia por CMV requer a presença de achados clínicos e radiográficos de infeção pulmonar, assim como a identificação do agente em questão. Esta pode ser realizada de vários modos, seja por exames serológicos, pouco úteis no doente imunossuprimido por dependerem da capacidade do sistema imunitário em produzir anticorpos, seja por exames que permitam detetar diretamente o material viral, mais sensíveis. São exemplo o método PCR (usado em amostras respiratórias ou sangue) e a deteção do antigénio pp-65 por imunofluorescência indireta. O antigénio pp-65 é expresso em leucócitos infetados por CMV em replicação ativa, sendo a presença de mais de 20 células com antigénio pp-65 por 100,000 leucócitos sugestiva de uma

infecção ativa por este agente. No entanto, a sensibilidade deste teste é limitada em doentes com baixas contagem de neutrófilos (Ariza-Heredia *et al.*, 2014).

Os achados imagiológicos predominantes em TC de alta resolução são opacidades em vidro despolido de aparência heterogénea, bilaterais e assimétricas, bem como a presença de micronódulos e de consolidações alveolares de distribuição centro-lobular. Pode ainda identificar-se espessamento dos septos interlobulares. Estes padrões são semelhantes aos documentados habitualmente em pneumonia por *P. jirovecii*, um agente oportunista que cursa igualmente com quadros de pneumonia no mesmo período janela, em doentes com disfunção de imunidade celular. Uma distinção assenta na forma de distribuição destas alterações, que apresentam uma maior tendência para localização apical e a poupar a periferia pulmonar, de aparência homogénea, em doentes com pneumonia por *P. jirovecii* (Kanne *et al.*, 2012; Koo *et al.*, 2018). Devido a esta semelhança de achados imagiológicos, bem como período de maior suscetibilidade sobreponível, a diferenciação entre pneumonia por estes agentes torna-se, por vezes, difícil, sendo necessário recorrer a exames de diagnóstico invasivos. O diagnóstico definitivo de pneumonia por CMV assenta na demonstração de corpos de inclusão em amostras de tecido pulmonar obtido por biópsia. No entanto, estas nem sempre são realizadas por questões de segurança para o próprio doente (Ariza-Heredia *et al.*, 2014).

Reconstituição imunitária e lesão pulmonar

Como abordado anteriormente, os efeitos exercidos por agentes infecciosos constituem uma origem bem estabelecida de lesão pulmonar. Além da resposta inflamatória que se desenvolve face a uma infeção por estes agentes invasores, e que facilita a sua erradicação, existem mecanismos anti-inflamatórios que decorrem de modo paralelo, como a ativação de células Treg e Th₂, e que limitam esta resposta, promovendo um estado de tolerância imunitária com redução dos processos prejudiciais de lesão tecidual.

Em certos casos, como no tratamento com fármacos imunossupressores ou em períodos de neutropénia, assiste-se, contudo, a um estado anti-inflamatório preponderante. Ou seja, a resposta Th₁₇ e Th₁ encontra-se suprimida nestes doentes, ao

passo que a resposta Treg e Th₂ é predominante. Adicionalmente, vários agentes infecciosos induzem de forma independente a produção de Treg, contribuindo para tal estado de imunossupressão.

A remoção destes fatores imunossupressores, designadamente aquando da recuperação da contagem de neutrófilos, quando se interrompe tratamentos imunossupressores, durante o *engraftment* após TPH, ou ainda após resolução da imunossupressão induzida pelos próprios agentes infecciosos através do seu tratamento adequado, pode resultar num desvio da atividade imunitária no sentido inflamatório, com uma resposta celular mediada por Th₁₇ e Th₁. Tal desequilíbrio entre reações inflamatórias e anti-inflamatórias é ainda mais relevante durante o tratamento de certas infeções pulmonares, nomeadamente fúngicas, com vários efeitos adversos, nomeadamente agravamento do quadro clínico. A esta complicação dá-se o nome de síndrome de reconstituição imunitária (Sun & Singh, 2009).

Na literatura, esta síndrome é abordada de um modo geral e mais frequente no contexto de infeção por VIH. No entanto, está ainda descrita em outras subpopulações de doentes imunossuprimidos aquando da recuperação da imunossupressão de base, particularmente se esta for rápida e abrupta (Sueki *et al.*, 2018). É ainda particularmente relevante aquando do tratamento de infeções fúngicas, como candidíase disseminada e aspergilose pulmonar invasiva. Adicionalmente, certos agentes antifúngicos, nomeadamente o voriconazol, têm efeitos imunomoduladores descritos pela expressão de recetores Toll-*like* e TNF-alfa, contribuindo também para o desenvolvimento de síndrome de reconstituição imunitária (Jung *et al.*, 2002).

Mecanismos não-infecciosos de lesão pulmonar

Tem vindo a assistir-se a um aumento da incidência deste tipo de complicações, nomeadamente pelo desenvolvimento e implementação de novos regimes terapêuticos em várias neoplasias, com potenciais efeitos tóxicos pulmonares. Assim, deve sempre considerar-se qualquer uma destas causas perante um doente imunossuprimido com alterações radiográficas pulmonares de novo.

Destas complicações, as mais frequentes são edema pulmonar cardiogénico, invasão neoplásica e toxicidade farmacológica (E. Azoulay *et al.*, 2017; Schnell *et al.*, 2013). Outras causas menos frequentes, embora relevantes, são hemorragia alveolar

difusa, reações a hemoderivados e tromboembolismo pulmonar. Uma complicação específica do doente submetido a TPH consiste na síndrome de dificuldade respiratória peri-*engraftment*, que será abordada de igual modo nesta secção.

Toxicidade pulmonar secundária a fármacos/radioterapia

São vários os agentes antineoplásicos, alguns de natureza citotóxica, bem como tratamentos de radioterapia, empregados no tratamento de diversas doenças hemato-oncológicas com potenciais efeitos tóxicos pulmonares. Estas complicações podem contribuir, deste modo, para o desenvolvimento de IR, mesmo durante fases de seguimento em doentes que atingiram a remissão da doença de base (E. Azoulay *et al.*, 2019). Estima-se que a incidência destes efeitos adversos seja de cerca de 2-3,4% no doente com doença hemato-oncológica (E. Azoulay *et al.*, 2017; Schnell *et al.*, 2013).

Alguns dos padrões descritos incluem (1) pneumonite, como no tratamento com inibidores do *checkpoint* imunológico (ICI), fármacos citotóxicos como o metotrexato, ou ainda radioterapia; (2) fibrose pulmonar, como em doentes tratados com certos fármacos citotóxicos, como bleomicina ou gemcitabina, bem como radioterapia; (3) reações de hipersensibilidade ou broncospasmo, mais frequentes no tratamento com anticorpos monoclonais ou ácido trans-retinóico (ATRA); (4) derrame pleural, nomeadamente nos doentes tratados com inibidores da tirosina cinase, principalmente o dasatinib; e ainda (5) hipertensão pulmonar, também mais frequente em doentes tratados com esta última classe de fármacos (Choi *et al.*, 2014; Schneider *et al.*, 2021; Weatherald *et al.*, 2020; Weisdorf, 2003).

Em seguida, serão abordados alguns dos tratamentos usados em várias doenças hemato-oncológicas com complicações pulmonares descritas, que poderão contribuir para o desenvolvimento de IR aguda no doente imunossuprimido.

Complicações associadas a reações imunomediadas, nomeadamente pneumonite, são frequentes no contexto de tratamentos com ICI. Pneumonite consiste numa inflamação local ou difusa do parênquima pulmonar, na ausência de sinais de insuficiência cardíaca congestiva, pneumonia ou progressão da doença de base. Estão atualmente aprovados 3 grupos de inibidores do *checkpoint* imunológico para o tratamento de várias neoplasias, nomeadamente inibidores do CTLA-4 (ipilimumab),

inibidores do PD-1 (pembrolizumab e nivolumab) e inibidores do PD-L1 (atezolizumab). Os seus efeitos adversos podem atingir vários órgãos e sistemas, nomeadamente a nível gastrointestinal, cutâneo, hepático, endocrinológico e pulmonar, estando mais associados ao tratamento com anti-PD-1 ou anti-PD-L1. O risco de pneumonite é de cerca de 3% em doentes tratados com anti-PD-1/PD-L1 em monoterapia, e de cerca de 10% se usados em combinação, por exemplo com um antagonista do CTLA-4 (Schneider *et al.*, 2021).

De modo semelhante, também os tratamentos de radioterapia estão associados ao desenvolvimento de pneumonite, bem como de fibrose pulmonar numa fase mais tardia. Radioterapia continua a ser um dos grandes pilares do tratamento de várias doenças oncológicas, sendo utilizada com perspectivas curativas, paliativas ou como adjuvante a outros tratamentos. Toxicidade pulmonar está, nestes casos, associada à incidência de radiação ionizante na região torácica, por exemplo em linfomas mediastínicos ou em doentes a receber radioterapia externa com irradiação total corporal, como na fase de condicionamento em doentes submetidos a TPH. O risco estimado é de cerca de 5-10% (Arroyo-Hernández *et al.*, 2021).

Os efeitos tóxicos podem ser agudos (primeiros 6 meses), apresentando-se como pneumonite rádica, ou mais tardios (vários meses a anos após o tratamento), sob a forma de fibrose pulmonar (Arroyo-Hernández *et al.*, 2021; Hanania *et al.*, 2019). O mecanismo subjacente ao desenvolvimento de pneumonite rádica consiste numa lesão secundária a efeitos citotóxicos em células pulmonares, exercida pela própria radiação ionizante. As citocinas libertadas, como TNF-alfa, promovem a quimiotaxia de células inflamatórias para os alvéolos e interstício pulmonar, com o desenvolvimento subsequente de uma reação inflamatória e de pneumonite. Numa fase mais tardia, desenvolve-se um processo de reparação pulmonar com a produção de colagénio por fibroblastos, e consequente fibrose pulmonar. Um mecanismo proposto é a estimulação da produção de TGF-beta, um promotor da síntese de colagénio, pela própria radiação ionizante.

A dose de radiação empregue é um dos principais fatores que predispõem ao desenvolvimento de pneumonite rádica, sendo o risco considerável para doses superiores a 20 Gy (V_{20}). Outros fatores de risco estabelecidos incluem o antecedente

de tabagismo, assim como o tratamento com certos agentes de quimioterapia, pelo estabelecimento de um efeito tóxico pulmonar sinérgico (como gemcitabina, ciclofosfamida, bleomicina e taxanos). Certas técnicas mais recentes, como radioterapia com intensidade modulada, arcoterapia volumétrica modulada e radioterapia estereotáxica fraccionada, estão a ser exploradas no sentido de minimizar ao máximo a irradiação e possível lesão de tecido pulmonar saudável, dada a sua maior precisão (Hanania *et al.*, 2019).

Relativamente a fármacos antineoplásicos citotóxicos usados em regimes de quimioterapia em doenças hemato-oncológicas, a maioria não possui toxicidade pulmonar descrita, destacando-se apenas um aumento do risco infeccioso pelo desenvolvimento de mucosite e de mielossupressão, como já abordado. Não obstante, estão descritos casos de toxicidade pulmonar em alguns destes agentes, nomeadamente em antimetabolitos, ATRA e bleomicina: (1) Em antimetabolitos, tanto a gemcitabina, aprovada para o tratamento de Linfoma Hodgkin (LH), como o metotrexato, aprovado para o tratamento de leucemias (principalmente LLA) e doenças linfoproliferativas, estão associados a efeitos adversos pulmonares. No que diz respeito a bleomicina, a toxicidade pulmonar é rara, estando descritos casos de broncospasmo e ARDS em cerca de 1% dos doentes tratados com este fármaco, bem como pneumonite e hemorragia alveolar difusa, embora de forma menos frequente (Dimopoulou *et al.*, 2006). Em doentes a receber metotrexato, pneumonite aguda é a complicação pulmonar mais frequente, tanto em regimes de alta dose como de doses mais baixas, podendo estar envolvidas reações citotóxicas diretas, ou ainda mecanismos idiossincráticos (Lateef *et al.*, 2005). No tratamento com (2) ATRA, usado na indução da remissão na leucemia promielocítica aguda (LPA), estão descritos casos de uma síndrome ATRA, devido ao aumento da secreção de citocinas inflamatórias e das propriedades de adesão das células leucémicas. Esta síndrome está associada ao desenvolvimento de ARDS e edema pulmonar agudo nestes doentes, e ainda a eventos tromboembólicos, nomeadamente tromboembolismo pulmonar (TEP). Esta complicação pode afetar até 20% dos doentes tratados com este fármaco, e surge habitualmente cerca de 10 dias após o início do tratamento (Choi *et al.*, 2014). (3) Bleomicina é um antibiótico com efeito citostático, pela inibição da divisão celular e

respetivo crescimento, aprovada para o tratamento de LH. Ainda que administrada na maior parte dos casos em combinação com outros fármacos ou radioterapia, estão descritas reações de toxicidade pulmonar com padrão de fibrose pulmonar progressiva e pneumonite, devido à formação de radicais livres em até 46% dos doentes (Froudarakis *et al.*, 2013).

Derrames pleurais e edema pulmonar por hipertensão pulmonar pré-capilar são também algumas das complicações tóxicas descritas, e podem resultar do tratamento com certos antineoplásicos, nomeadamente inibidores da tirosina cinase. Os derrames pleurais tendem a desenvolver-se numa fase mais inicial do tratamento, em média cerca de 50 dias, de forma gradual, ao passo que a hipertensão pulmonar se desenvolve numa fase mais tardia, vários meses a anos após o tratamento (Choi *et al.*, 2014). Associados a estes fármacos estão ainda descritos casos de pneumonite de hipersensibilidade, embora mais raros. O imatinib é um inibidor de tirosina cinase aprovado no tratamento de várias doenças oncológicas, nomeadamente LMC e LLA. Estes efeitos adversos são, contudo, mais frequentes no tratamento com dasatinib, surgindo em até um terço dos doentes tratados com este fármaco (Weatherald *et al.*, 2020).

No tratamento com anticorpos monoclonais, estão descritas reações de hipersensibilidade associadas a broncospasmo. O rituximab e o alemtuzumab são anticorpos monoclonais associados a estas reações e aprovados no tratamento de várias doenças linfoproliferativas. O mecanismo inflamatório implicado está associado à ativação do complemento com libertação exagerada de citocinas e TNF, pela destruição de linfócitos B (Dimopoulou *et al.*, 2006).

A avaliação diagnóstica, perante uma suspeita de toxicidade pulmonar, requer uma integração da história clínica com exploração dos antecedentes do doente, achados físicos, estudos imagiológicos, e avaliação do lavado broncoalveolar obtido por broncofibroscopia, necessária para a exclusão de infeções, hemorragia alveolar ou progressão da doença de base. Na maioria dos casos, o diagnóstico é de exclusão, pela ausência de sintomas e achados imagiológicos específicos, e assenta no estabelecimento de uma relação temporal entre a administração de certos fármacos e a clínica, após a exclusão de outras complicações (Johkoh *et al.*, 2021).

Na maioria dos casos, a clínica é inespecífica, com tosse não-produtiva, dispneia e taquipneia. Perante um quadro de pneumonite, os sintomas mais comuns são dispneia e tosse, embora febre e hemoptises possam constituir o quadro clínico, de modo menos frequente. Caso o padrão de fibrose pulmonar seja o predominante, a clínica será marcada por IR progressiva ou agravamento de sintomas prévios, principalmente de dispneia. À auscultação pulmonar objetivam-se atrito pleural e ferveores crepitantes. No entanto, cerca de metade destes doentes são assintomáticos, mesmo na presença de achados imagiológicos (Terbuch *et al.*, 2020).

Também os achados imagiológicos são pouco específicos, podendo ser sobreponíveis a várias etiologias. Alguns dos padrões habitualmente descritos em TC de alta resolução são opacidades em vidro despolido de distribuição bilateral e consolidações alveolares heterogêneas. Em reações de pneumonite, estão descritas por vezes semelhanças ao padrão observado em doentes com sarcoidose, com adenopatias hilares simétricas e micronódulos bilaterais (Pozzessere *et al.*, 2021).

Outros exames complementares que podem ser úteis na investigação são Provas funcionais respiratórias, a evidenciar habitualmente um padrão restritivo, bem como Avaliação da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), que estará habitualmente diminuída. De realçar que estes exames, apesar de possibilitarem uma avaliação da função e grau de incapacidade pulmonar, não confirmam o diagnóstico etiológico (Wills *et al.*, 2018). A realização de broncoscopia com colheita de LBA é um exame com elevada sensibilidade e especificidade, pelo que além de confirmar a evidência de toxicidade pulmonar (pela presença de alveolite linfocítica ou eosinofílica), permite excluir outras causas, nomeadamente infeção pulmonar (Du Rand *et al.*, 2013). A realização deste exame deve, não obstante, ser ponderada em função da probabilidade clínica pré-teste deste diagnóstico, bem como dos riscos e benefícios associados ao mesmo, como será abordado mais adiante.

Deste modo, o desenvolvimento de IR aguda por toxicidade farmacológica é um diagnóstico complexo. É necessário um alto índice de suspeição no surgimento destes sinais clínicos, principalmente se no contexto da administração de fármacos com potencial toxicidade pulmonar descrita.

Reações adversas a hemoderivados

É frequente o doente com doença hemato-oncológica apresentar-se com citopénias em vários momentos do curso da doença de base, seja pela progressão da mesma, seja pelos tratamentos antineoplásicos empregados com efeito mielossupressor (Allegra *et al.*, 2021). Deste modo, beneficia da transfusão de hemoderivados de modo regular e por vezes diária. Não obstante ao benefício clínico obtido por tal suporte transfusional, estes procedimentos podem associar-se ao desenvolvimento de variadas complicações, nomeadamente sobrecarga hídrica com edema pulmonar, reações alérgicas/anafilaxia, infeções e ainda lesão pulmonar aguda (TRALI).

A atribuição de um quadro de deterioração respiratória à realização de suporte transfusional é complicada pela presença de condições clínicas pré-existentes, apesar de certos quadros clínicos serem bastante sugestivos de uma entidade específica. Por exemplo, o surgimento de IR aguda de novo acompanhada de urticária, sibilância, angioedema e sintomas do trato gastrointestinal, como dor abdominal ou diarreia, é sugestivo de uma reação alérgica/anafilaxia. Já o desenvolvimento de icterícia, lesão renal aguda e de coagulação intravascular disseminada, é sugestivo de hemólise intravascular por incompatibilidade de eritrócitos dador-recetor (Stroncek, 2007).

No entanto, nem sempre estas complicações são facilmente distinguíveis. Um exemplo é o diagnóstico diferencial entre TRALI e sobrecarga hídrica pós-transfusão, cujas apresentações clínicas podem ser praticamente sobreponíveis, e ainda coexistir.

(1) Sobrecarga circulatória pode resultar da administração intravenosa de hemoderivados, com desenvolvimento de edema pulmonar e IC congestiva, por aumento da pressão hidrostática. Esta complicação é menos frequente atualmente, devido à administração de componentes hemáticos específicos, em detrimento da administração de sangue total, ocorrendo em apenas 1% dos casos. No entanto, doentes com doença renal ou cardíaca de base têm maior risco de desenvolver esta complicação (Stroncek, 2007).

(2) TRALI consiste numa lesão pulmonar aguda secundária à realização de suporte transfusional. Esta complicação surge habitualmente 2 a 6 horas após a transfusão, com desenvolvimento de edema pulmonar agudo (Gajic & Moore, 2005). Os mecanismos fisiopatológicos propostos são vários, alguns de base

imune, associados à transferência de anticorpos por parte do dador. Num primeiro momento, ocorre um sequestro de neutrófilos nos capilares pulmonares. Esta ativação pode resultar da produção de IL-8 por parte das células endoteliais, que atrai estas células para o compartimento pulmonar. Com a realização da transfusão, desenvolvem-se certas reações inflamatórias, mediadas ou não por anticorpos. A transfusão passiva de anticorpos presentes no sangue do dador, contra antígenos do doente, desencadeia esta reação, com ativação dos neutrófilos. Estas citocinas podem também provocar uma lesão pulmonar aguda, de forma direta. Outros mecanismos anticorpo-independentes derivam de uma acumulação de mediadores pró-inflamatórios durante o armazenamento dos produtos hemoderivados, possivelmente pelo “envelhecimento” das plaquetas e eritrócitos. Durante este armazenamento, os eritrócitos perdem ainda a capacidade de secretar adenosina-5'-trifosfato, o que estimula a adesão destas células ao endotélio pulmonar (Vlaar & Juffermans, 2013). Em suma, a presença de neutrófilos nos capilares pulmonares é o primeiro passo no desenvolvimento desta complicação, e a presença de anticorpos e outros mediadores inflamatórios nos produtos hemoderivados desencadeia uma reação inflamatória, com *leak* capilar e edema pulmonar agudo.

Em ambas as situações, os doentes apresentam-se com IR aguda pelo desenvolvimento de edema pulmonar. No entanto, é mais frequente a coexistência de febre, hipotensão e alterações hematológicas (nomeadamente leucopénia), perante uma TRALI. Já na sobrecarga circulatória, os doentes revelam-se tendencialmente hipertensos, e é rara a apresentação com febre e leucopénia. Sinais de disfunção cardíaca, nomeadamente distensão venosa jugular, edema periférico, 3º som cardíaco à auscultação cardíaca e ainda antecedentes/coexistência de doença cardíaca são também mais comuns perante uma IR secundária a balanço hídrico excessivo. Num doente com história conhecida de administração excessiva de fluídos previamente à transfusão, ou de um aumento do débito urinário nesse contexto deve, de modo semelhante, levantar a suspeita de sobrecarga circulatória (Skeate & Eastlund, 2007).

No auxílio desta distinção, foram já propostos critérios diagnósticos de TRALI, definidos pela presença de: (1) Início súbito de IR aguda nas primeiras 6 horas após uma transfusão; (2) estabelecimento de PaO₂/FiO₂ inferior a 300 mmHg; (3) alterações imagiológicas bilaterais de padrão intersticial; (4) e ausência de sinais de edema pulmonar cardiogénico ou de outros fatores de risco para IR aguda. Aceita-se também o desenvolvimento de formas tardias de TRALI, com início até 72 horas após a transfusão (Vlaar & Juffermans, 2013). A testagem de anticorpos leucocitários nem sempre é útil por existirem formas de TRALI não mediadas por anticorpos. No entanto, a demonstração de antigénios específicos no doente, ou de incompatibilidade entre o dador e o doente, tornam este diagnóstico ainda mais provável (Skeate & Eastlund, 2007).

Envolvimento pulmonar pela doença de base

São várias as neoplasias hematológicas, nomeadamente linfoma Hodgkin (LH), mas também Linfoma não-Hodgkin (LNH), que cursam com envolvimento mediastínico, nomeadamente ao nível do mediastino anterior. De facto, estas doenças estão associadas a um risco de 85% e de 66% de cursar com invasão pulmonar, respetivamente, podendo doentes afetados pelas mesmas sofrer de complicações resultantes da compressão de estruturas mediastínicas, como síndrome da veia cava superior, obstrução mecânica das vias aéreas ou lesão parenquimatosa pulmonar, com tosse seca ou dor torácica (Bashoura *et al.*, 2017). Algumas das alterações imagiológicas incluem a invasão direta de estruturas pulmonares por nódulos linfáticos ou infiltração do parênquima pulmonar, habitualmente de localização unilateral (Berkmani *et al.*, 1995). No caso de existir envolvimento brônquico, os sintomas incluem dispneia, sibilância ou estridor, e nos exames de imagem visualiza-se desvio da traqueia, atelectasias, ou mesmo a presença de massas de localização endobrônquica (Bashoura *et al.*, 2017). Perante uma suspeita deste diagnóstico, deve ser ponderada a realização de broncoscopia com biópsia transbrônquica ou mesmo de biópsia pulmonar aberta, caso o primeiro procedimento se demonstre insuficiente para a confirmação diagnóstica (E. Azoulay *et al.*, 2019).

Também Leucemias agudas e crónicas podem cursar com envolvimento mediastínico e intratorácico, ainda que de forma menos frequente. Não obstante, este

grupo de doenças hemato-oncológicas pode estar associado a um processo de leucostase pulmonar, especialmente em neoplasias da linhagem mielóide, se cursarem com contagens celulares elevadas (hiperleucocitose). Este é considerado como um dos principais mecanismos de IR aguda no doente com doença hemato-oncológica numa fase inicial da doença, previamente aos tratamentos de indução de remissão (E. Azoulay *et al.*, 2019; Schnell *et al.*, 2013), e constitui uma emergência médica que requer reconhecimento precoce (Giammarco *et al.*, 2017). Esta complicação consiste habitualmente numa manifestação clínica de hiperleucocitose, com acumulação de blastos nos capilares pulmonares e conseqüente lesão endotelial, hiperviscosidade e formação de trombos na microcirculação pulmonar. É mais frequente em doentes com leucemia aguda, nomeadamente LMA caso as contagens de leucócitos ultrapassem as 100,000 células/mm³, ou em LLA caso as contagens sejam superiores a 200,000 células/mm³, apesar de também estarem descritos casos associados a níveis inferiores de leucócitos. É mais rara em Leucemias crónicas, surgindo apenas para contagens celulares muito superiores em LLC ou em crises blásticas em LMC. Não obstante, nem sempre um estado de hiperleucocitose implica necessariamente leucostase, havendo outros fatores envolvidos. A título de exemplo, apesar da incidência de hiperleucocitose ser maior em LLA, fenómenos de leucostase são mais frequentes em doentes com LMA, devido a um menor volume celular médio dos linfoblastos.

Algumas das manifestações clínicas de leucostase consistem em coagulopatia severa (nomeadamente sob a forma de CID), síndrome de lise tumoral e insuficiência multiorgânica. Ainda que possa existir envolvimento de qualquer órgão e sistema, sintomas respiratórios representam um dos mais frequentes, embora inespecíficos. Outros sintomas comuns são cefaleias, hemeralopia, papiledema e eventos tromboembólicos. Os achados imagiológicos incluem infiltrados intersticiais ou alveolares bilaterais. Dada a baixa especificidade da avaliação imagiológica, à semelhança da apresentação clínica, torna-se necessária a realização de biópsia pulmonar de modo a confirmar o diagnóstico (Giammarco *et al.*, 2017).

De um modo geral, todas as neoplasias hematológicas podem ainda manifestar-se com derrames pleurais durante o curso da doença, por obstrução linfática, extensão da doença e infeções. Esta complicação é mais frequente nos linfomas, dado o tórax ser o local mais comum de envolvimento da doença primária (Alexandrakis *et al.*, 2004).

Eventos tromboembólicos (tromboembolismo pulmonar)

A ocorrência de fenómenos tromboembólicos venosos (TEV) trata-se de uma complicação frequente no doente com doença oncológica ativa, estando associada a alta taxa de recorrência e de mortalidade. Doenças hemato-oncológicas em particular, contribuem em cerca de 10% para a carga total de TEV no contexto de neoplasia ativa (Cohen *et al.*, 2017). Este grupo de doentes tem um risco aumentado de desenvolver TEV, particularmente nos primeiros 6 meses após o diagnóstico e durante o tratamento com determinados fármacos. Alguns dos fatores análogos à maioria das doenças oncológicas são um estado de hipercoagulabilidade associado à própria doença de base, a utilização de catéteres venosos centrais, períodos prolongados de imobilidade e a ocorrência de complicações infecciosas concomitantes, salientando a associação entre este tipo de complicações e o desenvolvimento de complicações de origem não-infecciosa como causa de IR aguda nesta população de doentes (Allegra *et al.*, 2021; Elice & Rodeghiero, 2012).

São vários os fatores predisponentes ao desenvolvimento de TEV no doente com doença hemato-oncológica. Em doentes com Leucemias agudas, o risco de TEV depende, além dos fatores já mencionados, da utilização de L-asparaginase. Em doentes com doença linfoproliferativa, o diagnóstico de graus histopatológicos mais agressivos associa-se de igual modo a uma maior propensão ao desenvolvimento de fenómenos tromboembólicos (Kekre & Connors, 2019). No MM, o tratamento com agentes imunomoduladores, como talidomida ou lenalidomida, dois fármacos de amplo uso no MM ao longo dos últimos anos, constitui outro fator de risco, principalmente se associados a dexametasona em alta dose (Elice & Rodeghiero, 2012). Também o TPH representa um fator pró-trombótico, particularmente no contexto de desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro, pelo estado de inflamação sistémica e disrupção endotelial que caracteriza esta complicação (Zahid *et al.*, 2016).

A apresentação clínica de TEP no doente oncológico é semelhante à observada nos restantes doentes, podendo manifestar-se ao nível de diferentes órgãos e sistemas, com potenciais complicações cardiovasculares. Dispneia, dor torácica e tosse constituem os sintomas mais comuns. Febre, síncope, hemoptises e arritmia são

manifestações menos frequentes, embora possam também constituir o quadro clínico (Morrone & Morone, 2018).

São vários os exames complementares de natureza não invasiva que permitem a exclusão ou a confirmação de TEP. Na suspeita deste diagnóstico, perante um doente com instabilidade hemodinâmica, é recomendada a realização de Ecocardiograma transtorácico à cabeceira do doente, ou de Angio-TC, dependendo da disponibilidade deste último exame. Nesta situação clínica, a evidência ecocardiográfica de disfunção do ventrículo direito constitui uma indicação suficiente para reperfusão imediata, sem necessidade de exames complementares adicionais (Konstantinides *et al.*, 2020).

No doente sem instabilidade hemodinâmica, a estratégia diagnóstica deve basear-se na probabilidade clínica pré-teste deste diagnóstico. Nos doentes cuja probabilidade pré-teste seja baixa, é recomendado o doseamento de D-dímeros, um teste laboratorial com elevado valor preditivo negativo e que possibilita a exclusão deste diagnóstico, caso o resultado seja negativo. Não obstante, um resultado positivo não confirma o diagnóstico, sendo necessária a realização de um exame mais específico, como Angio-TC ou Cintigrafia de ventilação/perfusão. Em doentes com probabilidade clínica elevada, recomenda-se a realização de Angio-TC, sem a necessidade de doseamento prévio dos D-Dímeros. A demonstração de um defeito de preenchimento vascular segmentar ou mais proximal confirma o diagnóstico de TEP. Porventura, uma Angio-TC sem alterações sugestivas deste diagnóstico possibilita a exclusão desta hipótese diagnóstica, devendo ser investigadas outras etiologias para o quadro de IR aguda (Konstantinides *et al.*, 2020).

A realização de eco-doppler dos membros inferiores a demonstrar trombose venosa profunda suporta, de igual modo, este diagnóstico (Konstantinides *et al.*, 2020).

Edema pulmonar (cardiogénico, não-cardiogénico e ARDS)

Edema pulmonar consiste numa complicação caracterizada pela acumulação de líquido no espaço extravascular pulmonar. Considerando a sua origem, pode ser agrupado em dois grupos: cardiogénico e não-cardiogénico.

- **Edema pulmonar cardiogénico**

Edema pulmonar cardiogénico resulta de um aumento da pressão hidrostática capilar pulmonar, secundário a patologia cardíaca esquerda, nomeadamente doença arterial coronária, miocardiopatia, doença valvular mitro-aórtica ou ainda toxicidade cardíaca. Representa cerca de 10% dos casos de IR aguda no doente com doença hemato-oncológica (E. Azoulay *et al.*, 2017; Lemiale *et al.*, 2015), e constitui uma causa reversível de lesão pulmonar, com bom prognóstico se identificada precocemente (E. Azoulay *et al.*, 2019). Esta é uma complicação frequentemente reconhecida durante fases precoces do tratamento de doenças hemato-oncológicas, possivelmente como resultado de toxicidade cardíaca ou de descompensação de comorbilidades prévias do doente, demonstrando-se a exploração detalhada da história clínica e dos antecedentes terapêuticos do doente essenciais para avaliar a probabilidade clínica desta etiologia (E. Azoulay *et al.*, 2019).

Relativamente a toxicidade cardíaca, são vários os fármacos usados no tratamento de doenças hemato-oncológicas que podem associar-se a esta complicação, com eventual desenvolvimento de edema pulmonar cardiogénico. As classes são diversas, incluindo fármacos citotóxicos, terapêuticas-alvo e ainda tratamentos de radioterapia (Florescu *et al.*, 2013). No doente tratado com (1) antraciclina, o desenvolvimento de insuficiência cardíaca ocorre em até 9% dos doentes, estando associado a doses cumulativas pela geração de espécies reativas de oxigénio nos cardiomiócitos e inibição da topoisomerase II-beta, com disfunção mitocondrial. Este grupo de fármacos constitui um dos mais associados a toxicidade cardíaca (Florescu *et al.*, 2013). (2) Agentes alquilantes, por sua vez, estão associados a um perfil diverso de toxicidades, como arritmia, insuficiência cardíaca e tamponamento. A toxicidade é mais frequente após o tratamento com ciclofosfamida, como no doente submetido a TPH, podendo ocorrer em até 28% dos casos. Os mecanismos propostos são semelhantes aos descritos em antraciclina. Entre (3) agentes antimetabolitos, o fluorouracil e a capecitabina são os fármacos com maior

potencial cardiotoxíco, pelo desenvolvimento de stress oxidativo ao nível da vasculatura coronária, e conseqüente desenvolvimento de vasoespasmo e de eventos trombóticos. Outros fármacos com toxicidade cardíaca descrita, embora de modo menos frequente, são os (4) ICI e CAR-T (do inglês, *Chimeric antigen receptor T cells*), associados a um risco de cerca de 2% de desenvolvimento de miocardite, pericardite e de arritmia. No tratamento com células CAR-T, os efeitos cardíacos são secundários a uma síndrome de libertação de citocinas, com choque circulatório e disfunção multiorgânica. Por fim, ainda tratamentos de (5) radioterapia estão associados ao desenvolvimento de doença arterial coronária prematura, bem como de doença valvular (Mudd *et al.*, 2021).

Achados radiográficos incluem um aumento do índice cardiorácico, redirecção do fluxo sanguíneo para os lobos superiores, hipotransparências intersticiais com padrão típico de “asas de morcego”, dilatação do pedículo vascular, linhas de Kerley B e derrame pleural. Na TC, podem observar-se opacidades em vidro despolido, consolidações de distribuição peri-hilar ou peribronquica (Choi *et al.*, 2014).

- **Edema pulmonar não-cardiogénico**

Por sua vez, edema pulmonar não-cardiogénico resulta de uma lesão capilar alveolar com aumento da permeabilidade endotelial. Esta complicação pode ser explicada por vários mecanismos, alguns dos quais já abordados anteriormente, como (1) quadros infecciosos, com ou sem origem a nível pulmonar, (2) tratamento com fármacos citotóxicos, como inibidores da tirosina cinase ou ATRA, e ainda da (3) realização de transfusões com balanço hídrico positivo. Eventualmente, pode assistir-se ao desenvolvimento de ARDS, uma reacção inflamatória aguda com aumento da permeabilidade vascular pulmonar e conseqüente lesão alveolar, associada a razões de PaO₂/FiO₂ inferiores a 300mmHg. No doente com doença oncológica, estima-se que a etiologia seja de natureza infecciosa em cerca de 90% dos casos. Tais infeções têm habitualmente sede pulmonar, apesar de

poder assistir-se a ARDS em contexto de choque séptico por infeção de origem extrapulmonar (E. Azoulay *et al.*, 2014).

Segundo a definição de Berlim, o diagnóstico de ARDS é definido pela presença de (1) alterações radiográficas, associadas a uma clínica respiratória de (2) início agudo, no espaço de uma semana de um evento conhecido ou suspeito, após a (3) exclusão de outras causas de edema pulmonar, como insuficiência cardíaca congestiva ou sobrecarga circulatória. A confirmação de uma (4) razão de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior 300 mmHg constitui de igual modo um critério diagnóstico. Ademais, os valores da razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ podem ainda auxiliar na caracterização do quadro quanto à sua gravidade em ligeira (se $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$), moderada (se $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{mmHg}$), ou grave (se $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 100mmHg) (Ranieri *et al.*, 2012).

Relativamente aos achados imagiológicos, estes variam dependendo do estadio patológico da doença, ainda que possa existir alguma sobreposição temporal entre os mesmos. Primeiro, desenvolve-se uma fase exsudativa, que decorre durante a primeira semana da doença. Esta fase é caracterizada por deterioração respiratória rápida, com aparecimento de opacidades alveolares bilaterais heterogéneas na radiografia torácica, podendo surgir um “pulmão branco” em casos mais graves. Estes padrões assumem uma distribuição mais periférica, face ao edema pulmonar cardiogénico. Na TC, é frequente a identificação de opacidades heterogéneas, distribuídas segundo um gradiente ventro-dorsal, de acordo com as densidades. Este é o exame mais apropriado para determinar a sede do foco infeccioso. Em seguida, desenvolve-se durante a segunda semana uma fase proliferativa, com o surgimento de opacidades reticulares. A extensão de tais opacidades, padrão em favos de mel, bem como sinais de hipertensão pulmonar, são indicadores de fibrose pulmonar precoce, constituindo um sinal de mau prognóstico. Por fim, assiste-se a uma fase fibrótica. O resultado pode consistir num pulmão normal ou com fibrose pulmonar, caracterizada por opacidades em vidro despolido persistentes na TC (Zompatori *et al.*, 2014).

O diagnóstico diferencial entre estas duas etiologias é desafiante, especialmente durante a fase aguda, podendo ainda coexistir no mesmo doente. A ausência de aumento do índice cardiotorácico, de linhas de Kerley ou de derrame pleural, e o surgimento abrupto de opacidades alveolares bilaterais, são dados a favor de um quadro de ARDS. No entanto, todos os achados descritos anteriormente podem ser sobreponíveis a estas duas complicações.

O doseamento dos níveis séricos de NT-proBNP poderá demonstrar-se vantajoso neste diagnóstico diferencial, pelo que níveis inferiores a 100pg/mL tornam um quadro de ICC pouco provável por tratar-se de um exame com elevado valor preditivo negativo. Ademais, níveis mais elevados podem ser explicados por outras doenças como TEP, *cor pulmonale* ou hipertensão pulmonar. Não obstante, apesar de não confirmar o diagnóstico, o doseamento desta molécula possui valor prognóstico, traduzindo hipertensão pulmonar e disfunção cardíaca (Zompatori *et al.*, 2014).

Outro exame complementar a considerar é o ecocardiograma transtorácico, com a vantagem de poder ser realizado à cabeceira do doente. Segundo a definição de Berlim, este exame permite a exclusão de uma etiologia cardiogénica, com base na avaliação da função cardíaca (Ranieri *et al.*, 2012).

Hemorragia Alveolar Difusa

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) consiste numa síndrome caracterizada por alterações ao nível da membrana basal capilar dos alvéolos pulmonares com hemorragia alveolar associada. São vários os mecanismos propostos com envolvimento pulmonar que contribuem para o desenvolvimento desta síndrome, nomeadamente toxicidade farmacológica e radiação ionizante, infeções ou TPH.

Ainda que possa surgir na generalidade do doente hemato-oncológico, como em Leucemia aguda sob quimioterapia intensiva de indução de remissão, é particularmente relevante no doente submetido a TPH, com uma incidência estimada em 2,3-11,2% (Yadav *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2021). Trata-se de um desafio diagnóstico, dada a baixa especificidade de manifestações clínicas, bem como grande variedade de causas, estando associado geralmente a um mau prognóstico com mortalidade de cerca de 55%, pelo que o reconhecimento precoce é crucial (Zhang *et al.*, 2021).

Alguns dos fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento de HAD são a utilização de tratamentos de radioterapia externa com irradiação total corporal, bem como tratamentos antineoplásicos com fármacos citotóxicos pré-TPH ou em indução de remissão em doentes com leucemias agudas. A utilização de regimes de condicionamento mieloablativos, nomeadamente com ciclofosfamida, e a ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro na fase de pós-*engraftment* em TPH, são outros fatores associados ao desenvolvimento desta complicação (Afessa *et al.*, 2002; De Prost *et al.*, 2012).

Os critérios diagnósticos são definidos pela (1) evidência de lesão alveolar difusa na avaliação imagiológica, associada a (2) exclusão de uma infeção ou de outra etiologia que justifique o quadro respiratório agudo, e ainda pela (3) colheita de lavado broncoalveolar de conteúdo progressivamente hemático. Os doentes apresentam-se habitualmente com dispneia, febre e tosse. Hemoptises constituem o quadro clínico em apenas cerca de 15% dos doentes, contrariamente ao que seria expectável.

Os achados da radiografia torácica apresentam baixa especificidade, e consistem habitualmente em infiltrados alveolares e intersticiais difusos, de localização central, com distribuição preferencial pelos lobos médio e inferiores. Na TC de alta resolução, o padrão mais frequente é o de opacidades em vidro despolido, de distribuição habitualmente bilateral (Afessa *et al.*, 2002).

O carácter pouco específico, tanto da apresentação clínica como dos achados imagiológicos, realça a necessidade de proceder à realização de exames complementares invasivos para fins diagnósticos, nomeadamente broncoscopia com colheita de LBA. Este procedimento representa o exame complementar com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico desta complicação, sendo das poucas situações clínicas em que se pondera a sua realização como primeira linha (Du Rand *et al.*, 2013). O objetivo deste exame assenta não só na exclusão de infeções por agentes oportunistas, como também na procura de evidência que suporte diretamente o diagnóstico de HAD (Zhang *et al.*, 2021). Tal evidência compreende a colheita de LBA proveniente de 3 bronquíolos segmentares distintos, de conteúdo progressivamente hemático, bem como a identificação de macrófagos com hemossiderina através da coloração de azul da Prússia. Estes macrófagos demoram, no entanto, até 72h a surgir, e podem também permanecer nas vias aéreas por duas a quatro semanas, pelo que a

ocorrência de falsos positivos/negativos não é incomum. Por tais razões, consideram-se apenas válidos macrófagos que possuam um conteúdo de hemossiderina superior a 20%, o que suporta de modo mais seguro o diagnóstico de HAD (Afessa *et al.*, 2002).

Doente submetido a Transplante de Progenitores Hematopoiéticos

O desenvolvimento de complicações pulmonares de origem infecciosa e não-infecciosa é frequente no doente submetido a transplante de progenitores hematopoiéticos, nomeadamente no que diz respeito ao transplante alogénico. Nesta população, o risco estimado de complicações pulmonares é de cerca de 11,5-19,4% (E. Azoulay *et al.*, 2014; Lemiale *et al.*, 2015; Yadav *et al.*, 2016), sendo consideravelmente inferior no doente submetido a enxerto autólogo, com um risco estimado de apenas 2,7% (Yadav *et al.*, 2016).

Complicações de origem infecciosa são mais comuns no doente submetido a enxerto alogénico, pela necessidade da utilização de fármacos imunossupressores após o transplante, de modo a prevenir ou tratar a doença do enxerto contra o hospedeiro. Em contrapartida, complicações de origem não-infecciosa tendem a ocorrer de igual modo tanto no enxerto alogénico como no autólogo. Tem ainda vindo a assistir-se a um aumento da incidência destas complicações, nomeadamente de origem inflamatória, como síndrome de *engraftment* e de HAD, pelo atingimento progressivamente mais precoce do *engraftment*, seja pela utilização de células estaminais periféricas, como pela utilização de fatores de crescimento hematopoiéticos (Kotloff *et al.*, 2004).

De certo modo, o quadro clínico neste grupo de doentes é menos confuso quando comparado ao de outros doentes imunossuprimidos, pela existência de alterações específicas de base imunológica que surgem em determinadas fases do transplante. A compreensão de tais alterações fisiopatológicas é essencial para a correta abordagem de um quadro de IR aguda no doente submetido a TPH, dada a maior suscetibilidade a certas complicações em determinada fase do processo de transplante (Kotloff *et al.*, 2004).

Em seguida, far-se-á uma breve revisão do processo de TPH como forma de contextualização, bem como das alterações imunológicas e possíveis complicações associadas.

Processo do Transplante de progenitores hematopoiéticos

Existem duas formas de transplante de progenitores hematopoiéticos: autólogo e alogénico.

(1) No que diz respeito ao transplante autólogo, as células progenitoras têm origem no próprio doente, e são reinfundidas posteriormente. As principais indicações são MM, como primeira linha terapêutica do doente jovem, bem como doenças linfoproliferativas, nomeadamente LH e LNH, em 2ª remissão da doença de base (Passweg *et al.*, 2021).

(2) No transplante alogénico, as células progenitoras têm origem num dador, relacionado ou não ao doente. Vários fatores contribuem para a escolha de um dador, nomeadamente a compatibilidade HLA, bem como a presença de infeção latente por CMV. No caso de doentes sem infeção por CMV, dá-se preferência, habitualmente, a dadores que também não tenham documentada infeção por este agente. Tal recomendação é suportada pela incidência e gravidade dos quadros de reativação de CMV no período de pós-transplante (Balassa *et al.*, 2019). Nesta forma de TPH, o sistema imunitário do dador contribui ainda para a eliminação da doença de base, pelo desenvolvimento de um efeito de “enxerto contra o tumor” (Copelan, 2006; Jenq & Van Den Brink, 2010). Não obstante, estes doentes requerem períodos prolongados de tratamentos imunossupressores, tanto para a prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro, como para evicção da rejeição aguda do enxerto (Balassa *et al.*, 2019). As principais indicações são LMA de risco citogenético intermédio a alto, LLA com características clínicas ou citogenéticas de alto risco, e síndromes mielodisplásicas de alto risco no doente jovem. Estão também descritas aplicações em imunodeficiências primárias, talassémia e drepanocitose, embora em menor prática (Balassa *et al.*, 2019; Passweg *et al.*, 2021).

As células progenitoras podem ter origem na medula óssea, sangue periférico ou sangue do cordão umbilical. O tratamento utilizado previamente à colheita destas células é designado por (1) *priming*, cujo objetivo é estimular a mobilização destas células para o sangue periférico no dador. Estes regimes de *priming* podem consistir em fatores estimuladores de granulócitos (G-CSF) (Balassa *et al.*, 2019). Em paralelo ou

apenas posteriormente, caso as células progenitoras sejam criopreservadas, segue-se uma (2) fase de condicionamento, em que o doente recetor do transplante é submetido a tratamentos de quimioterapia e/ou de radioterapia externa com irradiação total corporal. O objetivo de tais tratamentos consiste na supressão do sistema imunológico do doente, de modo a preparar a medula óssea para receber o enxerto de células progenitoras. Estes regimes possuem ainda um efeito anti-tumoral, por destruição direta das células tumorais (Copelan, 2006). Existem 3 formas de regimes de condicionamento: mieloablativo, reduzida intensidade e não-mieloablativo, que variam em intensidade. O regime mieloablativo resulta numa pancitopénia prolongada, normalmente irreversível, que maximiza o controlo da doença, estando associado a menor risco de recidiva (Jenq & Van Den Brink, 2010). É durante esta fase que os doentes são mais suscetíveis a complicações de origem infecciosa, tanto no enxerto autólogo como alogénico, pelo estado de neutropénia marcada, por vezes com duração de até duas semanas, dependendo do regime de condicionamento utilizado (Ninin *et al.*, 2001). Durante este período de pancitopénia, procede-se à (3) infusão do enxerto de células progenitoras. Cerca de 10 a 20 dias após a infusão, ocorre a reconstituição imunitária, com um aumento dos níveis de leucócitos, designado por (4) *engraftment*. O *engraftment* consiste no primeiro de três dias consecutivos, durante os quais a contagem absoluta de neutrófilos é de pelo menos 500 células/ul (Balassa *et al.*, 2019).

Complicações do transplante de progenitores hematopoiéticos

No entanto, estes procedimentos estão associados ao desenvolvimento de várias complicações a curto e a longo prazo, e ainda que as taxas de mortalidade sejam mais baixas quando comparado a valores históricos, são ainda significativas (Jenq & Van Den Brink, 2010). Apesar dos avanços atuais, incluindo o desenvolvimento de regimes de condicionamento de intensidade reduzida, IR aguda continua a representar a principal causa de admissão destes doentes em UCI (Corcía Palomo *et al.*, 2015; Pène *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2021).

A incidência de tais complicações varia de acordo com a fase do transplante em que o doente se encontra, pela ocorrência de défices imunológicos específicos. Estas fases são habitualmente estruturadas do seguinte modo: (1) fase de *pré-engraftment* (primeiros 30 dias após o transplante), (2) fase de *peri-engraftment*, (3) fase de pós-

engraftment precoce (30-100 dias após o transplante), e (4) fase de pós-*engraftment* tardia (pelo menos 100 dias após o transplante).

A fase de pré-*engraftment* é caracterizada por neutropénia marcada, mucosite, e ainda pela presença de catéteres venosos centrais, associados aos regimes de condicionamento utilizados. Por estas razões, constitui um dos momentos em que o doente se encontra mais suscetível ao desenvolvimento de complicações pulmonares de origem infecciosa, nomeadamente por agentes bacterianos e fúngicos, tanto no transplante alogénico como autólogo (Chi *et al.*, 2013). Bactérias Gram negativo, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*, devem ser sempre consideradas nesta fase, ao passo que agentes encapsulados, como *S. pneumoniae*, surgem tendencialmente numa fase mais tardia. Quanto a agentes fúngicos, pneumonia por *Aspergillus* é muito frequente na fase precoce do pós-transplante, e deve ser sempre equacionada (Wieruszewski *et al.*, 2018). Complicações não-infecciosas associadas a esta fase consistem em iatrogenia farmacológica associada ao próprio regime de condicionamento, como pneumonite rádica, hemorragia alveolar difusa ou edema pulmonar cardiogénico (Balassa *et al.*, 2019; Ninin *et al.*, 2001).

Durante o período de *engraftment*, pode assistir-se à ocorrência de uma síndrome de dificuldade respiratória peri-*engraftment*, coincidente com a recuperação da contagem de células polimorfonucleares, e consequente produção de citocinas pró-inflamatórias (Chi *et al.*, 2013).

Por sua vez, a fase de pós-*engraftment* precoce é caracterizada pelo tratamento com fármacos imunossupressores, nomeadamente no doente submetido a transplante alogénico. Esta constitui uma fase de grande suscetibilidade ao desenvolvimento de complicações pulmonares com IR aguda no doente submetido a TPH, principalmente pelo risco infeccioso associado (Yadav *et al.*, 2016). De facto, o doente submetido a enxerto alogénico tem um maior risco infeccioso nesta fase, pela presença de défices de imunidades celular e humoral, com risco de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, doença invasiva por *Aspergillus*, bem como de reativação de infeção latente por CMV, sob a forma de pneumonia ou enterocolite, no doente previamente infetado. São também frequentes as infeções bacterianas e fúngicas observadas durante a fase de pré-*engraftment*. Ademais, estas complicações de origem infecciosa são ainda mais frequentes no contexto de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (Balassa *et al.*,

2019; Ninin *et al.*, 2001). No que diz respeito a complicações de origem não-infecciosa, a mais relevante é a doença do enxerto contra o hospedeiro. Esta complicação resulta, numa fase inicial, de uma resposta inflamatória normal, não obstante exagerada, com ativação de células apresentadoras de antígenos. Esta resposta tem origem na síntese de citocinas como TNF-alfa, IL-6 e IL-1, devido à destruição tecidual pelo regime de condicionamento utilizado. Certas moléculas de origem infecciosa, denominadas de PAMPs, perpetuam também esta resposta inflamatória exagerada. As células apresentadoras de antígenos ativadas irão, desse modo, apresentar alo-antígenos às células T do dador, com expansão e proliferação das mesmas, bem como secreção de citocinas inflamatórias, como IL-2. Tal cascata de mediadores inflamatórios perpetua a destruição tecidual do recetor, resultando numa doença do enxerto contra o hospedeiro, bem como do tumor (efeito benéfico de enxerto contra tumor) (Nassereddine *et al.*, 2017). Esta complicação tem habitualmente envolvimento gastrointestinal e cutânea numa fase inicial, podendo eventualmente progredir para os pulmões, com maior predisposição a complicações infecciosas, por lesão mucocutânea (Copelan, 2006). Apesar da profilaxia, a doença do enxerto contra o hospedeiro aguda ocorre em até 30 a 60% dos doentes após transplante alogénico de dador relacionado, sendo as taxas ainda mais altas se o dador for não-relacionado (Jenq & Van Den Brink, 2010). Outras complicações de origem não-infecciosa são, mais uma vez, pneumonite rídica, hemorragia alveolar difusa e edema pulmonar de origem cardiogénica, dependendo dos regimes de condicionamento empregados e das comorbilidades do doente (Ferreyro & Munshi, 2019).

Por fim, na fase de pós-*engraftment* tardia, assiste-se também a um défice tanto de imunidade celular como humoral, principalmente no contexto de doença do enxerto contra o hospedeiro crónica, com necessidade de tratamento com doses elevadas de fármacos imunossupressores. Deste modo, podem surgir infeções tardias por CMV, bem como infeções que eram já frequentes durante fases mais precoces do transplante (Dropulic & Lederman, 2016). Pelos défices de imunidade celular e humoral, o doente é mais suscetível a infeções respiratórias por bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, bem como por micobactérias. Podem ainda surgir infeções por *Nocardia*, ainda que de modo menos frequente (Wieruszewski *et al.*, 2018).

Síndrome de dificuldade respiratória peri-*engraftment*

A síndrome de *engraftment* consiste numa complicação precoce do TPH, que surge durante o período de saída de aplasia. É caracterizada por febre, exantema cutâneo, infiltrados pulmonares e edema pulmonar não-cardiogénico. A sua patogénese parece estar associada à produção de citocinas pró-inflamatórias no seguimento do aumento da contagem de neutrófilos (Hong *et al.*, 2013). Quando na presença de manifestações pulmonares, não explicadas por disfunção cardíaca ou infeção respiratória baixa, esta complicação é designada por Síndrome de dificuldade respiratória peri-*engraftment* (PERDS).

O PERDS pode ocorrer tanto no contexto de transplante autólogo como alogénico, ainda que no último caso a distinção entre esta síndrome e o desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda nem sempre seja clara, podendo ainda coexistir. Os mecanismos fisiopatológicos são complexos e multifatoriais, dependendo da intensidade do regime de condicionamento usado e da fonte das células progenitoras. A utilização de regimes de condicionamento mieloablativos, com libertação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, TNF-alfa e IFN-gama desempenha um papel importante. Por vezes, durante a saída de aplasia, assiste-se ainda a uma produção exagerada de citocinas e produtos resultantes da desgranulação de neutrófilos, com lesão tecidual sistémica e local, nomeadamente no pulmão (Spitzer, 2001). Outros fatores de risco descritos incluem a utilização de fatores de crescimento de granulócitos, a transfusão de plaquetas após o transplante, e um curto período desde a infusão das células progenitoras até que o doente saia de aplasia (Wieruszewski *et al.*, 2021).

Surge habitualmente cerca de 11 dias após a infusão do enxerto de células progenitoras, e até 72h após o *engraftment* (Capizzi *et al.*, 2001), sendo mais frequente no doente submetido a enxerto alogénico (Maqbool *et al.*, 2023). Apesar de inespecíficos, os achados imagiológicos pulmonares surgem, em grande parte dos casos, previamente a atingir-se o *engraftment*, podendo auxiliar no reconhecimento desta síndrome. Consistem, habitualmente, em opacidades bilaterais em vidro despolido, com um padrão de distribuição semelhante ao observado no doente com edema pulmonar cardiogénico (Wieruszewski *et al.*, 2021).

Apesar da ausência de exames complementares de diagnóstico, de biomarcadores ou de alterações histológicas que definam o diagnóstico de PERDS, foram propostos por Spitzer critérios que podem auxiliar no seu diagnóstico. São considerados três critérios *major*: (1) temperatura corporal superior a 38,3°C na ausência de infecção ativa, (2) exantema cutâneo a envolver pelo menos 25% da superfície corporal total, não atribuível a efeitos adversos de medicação, (3) documentação de edema pulmonar não-cardiogénico, manifestado por infiltrados pulmonares difuso; e ainda quatro critérios *minor*: (1) disfunção hepática com bilirrubina total superior a 2mg/dL ou transaminases pelo menos duas vezes os valores normais, (2) aumento de peso de pelo menos 2,5% do peso basal, (3) encefalopatia não explicada por outras causas, e ainda (4) creatinina sérica superior a duas vezes os valores basais. Segundo Spitzer, o diagnóstico é estabelecido na presença dos três critérios *major*, ou na presença de dois critérios *major* associado a pelo menos um *minor*, associado ao enquadramento temporal do quadro clínico (Spitzer, 2001).

Em seguida, apresentam-se dois quadros que descrevem de modo sucinto as principais causas de IR abordadas neste capítulo.

Quadro 1 – resumo das principais complicações pulmonares de origem infecciosa.

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA DE ETIOLOGIA INFECCIOSA				
Complicação	Contexto clínico	Apresentação	Imagiologia	Diagnóstico
Pneumonia bacteriana	Neutropenia prolongada, cateteres, mucosite <30 dias pós-TPH (Gram -) <100 dias pós-TPH (Gram +) >100 dias pós-TPH (encapsuladas)	Inespecifica (tosse, expectoração mucopurulenta, febre, dispneia, dor torácica)	<u>Agentes típicos</u> Consolidação lobar/segmentar, derrame pleural, cavitações (<i>S. aureus</i>) <u>Agentes atípicos</u> Infiltrados intersticiais bilaterais	Estudo microbiológico da expectoração, secreções brônquicas ou LBA Hemoculturas Antígenos urinários (<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i>)
Pneumonia por micobactérias (<i>M. tuberculosis</i>)	Défice de imunidade celular, corticoterapia prolongada >100 dias pós-TPH	Evolução insidiosa Adenopatias generalizadas, sudorese noturna, perda ponderal	Cavitações, consolidações, nódulos, derrame pleural Padrão miliar	Estudo microbiológico expectoração, secreções brônquicas ou LBA Países com elevada incidência – biópsia transbrônquica
Pneumonia por agentes fúngicos (<i>Aspergillus</i>)	Neutropenia prolongada, antibioterapia de largo espectro <30 dias pós-TPH	Inespecifica	Nódulos com “sinal do halo”, consolidações em cunha/crescendo de base pleural	PCR, Antígeno Galactomannan (amostras de sangue ou LBA), (1,3)-β-D-glucan Estudo microbiológico, biópsia (hifas septadas a 45º)
Pneumonia por <i>P. jirovecii</i>	Neutropenia prolongada 30-100 dias pós-TPH	Inespecifica Em doentes com infeção VIH - evolução insidiosa	Opacidades em vidro despolido difusas, aspeto homogéneo, poupando a periferia	Estudo microbiológico da expectoração induzida Broncoscopia com LBA
Pneumonia por CMV	Défice de imunidade celular e humoral 30-100 dias pós-TAPH	Inespecifica Manifestações extrapulmonares: colite, retinite, esofagite, encefalite	Opacidades em vidro despolido, aspeto heterogéneo; micronódulos; consolidações	Serologias (baixa sensibilidade) PCR (sangue ou LBA) Antígeno pp-65 Biópsia pulmonar (diagnóstico definitivo)

Quadro 2 – resumo das principais complicações pulmonares de origem não-infeciosa.

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA DE ETIOLOGIA NÃO-INFECIOSA				
Complicação	Contexto clínico	Apresentação	Imagiologia	Diagnóstico
TEP	<p>Imobilidade prolongada, doença oncológica ativa, GVHD</p> <p>Tratamento com L-asparaginase (LLA), imunomoduladores (mieloma), darbepoietina, ATRA (LPA)</p>	<p>Instalação súbita</p> <p>Dispneia, dor torácica pleurítica, síncope, arritmias, hipotensão</p>	<p>Defeito de preenchimento vascular segmentar ou proximal</p>	<p>Angio-TC</p> <p>D-Dímeros (valor preditivo negativo)</p>
Toxicidade pulmonar	<p><u>Pneumonite</u> ICI, radioterapia (precoce), inibidor tirosina cinase, antimetabolitos (metotrexato), bleomicina</p> <p><u>Fibrose pulmonar</u> radioterapia (tardia), antimetabolitos</p> <p><u>Broncospasmo/ARDS</u> antimetabolitos, ATRA, anticorpos monoclonais</p> <p><u>Derrame pleural</u> inibidores tirosina cinase</p> <p><u>Hipertensão pulmonar</u> Inibidores tirosina cinase</p>	<p><u>Pneumonite</u> dispneia, tosse, febre, hemoptises</p> <p><u>Fibrose pulmonar</u> dispneia progressiva, tosse seca</p>	<p>Opacidades bilaterais em vidro despolido, derrame pleural</p>	<p>Diagnóstico de exclusão</p> <p>Provas funcionais respiratórias (padrão restritivo)</p> <p>Teste de capacidade de difusão do CO (reduzida)</p> <p>Broncoscopia com colheita de LBA (alveolite)</p>
Reações adversas a hemoderivados	<p>IR aguda 2-6 horas após transfusão de hemoderivados</p>	<p><u>Anafilaxia</u> Urticária, sibilância, angioedema, diarreia</p> <p><u>Hemólise intravascular</u> Icterícia, anemia</p> <p><u>TRALI</u> IR início súbito, febre, hipotensão</p>	<p><u>TRALI</u> Opacidades bilaterais de padrão intersticial</p>	<p>Clínico</p>
Hemorragia alveolar difusa	<p>GVHD, 30-100 dias pós-TPH, trombocitopenia, fármacos antineoplásicos citotóxicos</p>	<p>Instalação súbita</p> <p>Dispneia, febre, tosse, hemoptises (15%)</p>	<p>Opacidades bilaterais em vidro despolido</p>	<p>Broncoscopia com LBA (>20% hemossiderina em macrófagos)</p>

Quadro 2 (continuação) - resumo das principais complicações pulmonares de origem não-infeciosa.

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA DE ETIOLOGIA NÃO-INFECIOSA (CONTINUAÇÃO)				
Complicação	Contexto clínico	Apresentação	Imagiologia	Diagnóstico
Edema pulmonar	<p><u>Não-cardiogénico/ARDS</u> Infecção (90%)</p> <p><u>Cardiogénico</u> Doença cardíaca, fármacos cardiotoxicos, radiação torácica, transfusões e fluidoterapia com balanço hídrico positivo, lesão renal</p>	<p><u>Não-cardiogénico/ARDS</u> Início súbito de IR parcial</p> <p><u>Cardiogénico</u> Sintomas de ICC, sintomas derivados da doença cardíaca de base</p>	<p><u>ARDS</u> Padrão intersticial bilateral (precoce) Opacidades bilaterais em vidro despolido (tardio)</p> <p><u>Cardiogénico</u> aumento índice CT, hipotransparência em “asas de morcego”, linhas de Kerley B, dilatação do pedículo vascular, derrame pleural</p>	<p>Critérios de Berlim</p> <p>Ecocardiograma TT NT-proBNP</p>
PERDS	Início de IR sobreponível ao <i>engraftment</i>	Dispneia, febre, exantema cutâneo >25% superfície corporal, insuficiência renal e hepática	Opacidades bilaterais em vidro despolido	Clínico
Invasão pela doença de base	<p>Doenças linfoproliferativas (+++ fase inicial/momento do diagnóstico)</p> <p>Leucemia mielóide (hiperleucocitose)</p>	<p>Tosse, dor torácica, estridor, síndrome da veia cava superior</p> <p><u>Leucostase</u> CID, cefaleia, papiledema, dispneia</p>	<p>Invasão direta do parênquima pulmonar, brônquios, atelectasias, desvio da traqueia</p> <p><u>Leucostase</u> infiltrados intersticiais bilaterais</p>	Biópsia pulmonar

Abordagem Diagnóstica

A realização de uma abordagem completa e sistematizada associa-se a uma elevada capacidade diagnóstica no doente imunossuprimido com doença hemato-oncológica que se apresente com IR aguda. Não obstante, o diagnóstico etiológico é complexo e desafiante. São vários os motivos que suportam esta última proposta, designadamente a (1) apresentação clínica subtil desprovida de sinais e sintomas típicos, e que contribui para a admissão tardia de formas mais graves de pneumonia em doentes neutropénicos; (2) a multiplicidade de causas de envolvimento pulmonar no doente com doença hemato-oncológica, de origem infecciosa e não-infecciosa; (3) a coexistência frequente de múltiplas etiologias, que dificulta esta abordagem diagnóstica; e ainda o (4) carácter pouco específico dos achados imagiológicos (Kontoyiannis, 2013).

Tais considerações contribuem para que a etiologia de IR não seja estabelecida em cerca de 5,7-24,7% dos casos, sendo a ausência de diagnóstico etiológico um dos principais fatores preditores de mau prognóstico, segundo vários estudos (E. Azoulay *et al.*, 2008, 2010, 2014, 2017; Lemiale *et al.*, 2015). Por conseguinte, e ainda que muitos autores defendam a necessidade de haver um maior investimento na abordagem diagnóstica destes doentes, a realização de exames complementares de natureza mais invasiva, como broncoscopia ou biópsia cirúrgica, considerados os mais sensíveis e específicos, está associada à ocorrência de complicações com deterioração da função respiratória. Tal investimento não deve, ainda, protelar o início de terapêutica empírica adequada, como de antibioterapia perante uma suspeita de infeção (E. Azoulay *et al.*, 2020; Kiehl *et al.*, 2018).

Abordagem inicial

A abordagem ao doente hemato-oncológico que se apresente com IR aguda deve sempre incluir uma avaliação compreensiva do curso clínico da doença de base, nomeadamente mecanismos de imunossupressão e tratamentos/profilaxias empregados, que suportem o diagnóstico mais provável, bem como vários métodos complementares de diagnóstico, minimamente/não-invasivos e invasivos. A realização de uma abordagem sistematizada e holística do quadro clínico do doente, permite estabelecer a probabilidade pré-teste das causas mais prováveis, ditando os exames

complementares com maior sensibilidade e especificidade diagnóstica que deverão ser realizados (E. Azoulay *et al.*, 2020).

Um quadro de IR de evolução insidiosa, por exemplo, associado à ausência de febre e a infiltrados difusos nos métodos imagiológicos, deve levantar a suspeita de edema pulmonar cardiogénico, toxicidade pulmonar farmacológica ou infiltração neoplásica. Estes diagnósticos são ainda mais prováveis na presença de comorbilidade cardíaca, de tratamentos prévios com toxicidade pulmonar descrita ou ainda em fases iniciais da doença de base, respetivamente. Nestes casos, sugerir-se-ia a obtenção de um ecocardiograma transtorácico, bem como a realização precoce de broncoscopia com colheita de LBA. Já um quadro caracterizado por uma rápida evolução, associado a febre e infiltrados difusos, deve levantar a suspeita de uma infeção por um agente oportunista, principalmente perante o incumprimento de profilaxia adequada e no caso de se tratar de um doente submetido a TPH alogénico ou com doença do enxerto contra o hospedeiro aguda. Estas são situações em que se preconiza a realização de broncoscopia com colheita de LBA como exame de primeira linha. Não obstante, um quadro semelhante ao anterior, mas caracterizado por consolidações focais ou alveolares difusas nos exames imagiológicos, sugere uma infeção pulmonar por agentes bacterianos, ou ainda ARDS. Nestas situações, preconizar-se-ia numa primeira instância a realização de exames minimamente invasivos, nomeadamente hemoculturas e exames microbiológicos da expetoração, e numa segunda linha, a realização de broncoscopia com colheita de LBA (É. Azoulay & Schlemmer, 2006). Todo o contexto clínico é, deste modo, relevante para a determinação da abordagem subsequente do doente.

A exploração detalhada e sistematizada da história clínica e antecedentes do doente constitui o primeiro passo para a determinação da etiologia de IR aguda. Como já abordado, o tipo de imunossupressão, as comorbilidades do doente, a doença de base e o histórico de tratamentos antineoplásicos e profiláticos empregados, predis põem a um espectro de possíveis causas.

À admissão, preconiza-se a realização de vários exames de natureza não-invasiva em todos estes doentes. Tais exames incluem uma avaliação analítica sérica *standard* (hemograma com contagens celulares, ionograma, função renal, enzimas hepáticas,

níveis de LDH e parâmetros de hemostase), amostras de expectoração para pesquisa de bactérias, antígenos urinários a *Legionella* e *S. pneumoniae*, indução da expectoração para avaliação de *P. jirovecii*, PCR viral no exsudado nasal ou aspirado nasofaríngeo, PCR virais do plasma (nomeadamente CMV), antígeno Galactomannan e BDG, hemoculturas, Ecocardiograma transtorácico, bem como Radiografia e TC de alta resolução torácicas. Biomarcadores séricos, como procalcitonina e proteína C reativa têm um valor preditivo limitado no doente imunossuprimido, além de pouco específicos (E. Azoulay *et al.*, 2019).

A realização destes exames prende-se com a necessidade de avaliar, numa fase inicial, a possibilidade de se tratar de um quadro infeccioso, com necessidade de tratamento antimicrobiano precoce, ou ainda de origem cardíaca, com uma abordagem completamente distinta (E. Azoulay *et al.*, 2020). De facto, por associar-se a um bom prognóstico, e por evitar a realização subsequente de procedimentos desnecessários para o doente, edema pulmonar cardiogénico deve consistir na primeira etiologia a ser investigada/excluída. Ecocardiograma transtorácico e a determinação dos níveis séricos de NT-proBNP, são exames complementares de diagnóstico que permitem excluir este quadro, nomeadamente NT-proBNP por possuir um elevado valor preditivo negativo (E. Azoulay *et al.*, 2019). No geral, ecografia transtorácica constitui um bom exame complementar de diagnóstico, pela possibilidade de ser realizado à cabeceira do doente, evitando o seu transporte para a unidade de Radiologia, por prevenir a exposição a radiação ionizante, bem como por guiar a terapêutica em contextos de emergência extrema (Zompatori *et al.*, 2014). Excluído edema pulmonar cardiogénico, deve ser dada prioridade à procura de evidência de infeção respiratória, por ser este o diagnóstico mais frequente neste grupo de doentes (E. Azoulay *et al.*, 2017; Lemiale *et al.*, 2015; Schnell *et al.*, 2013).

Exames de natureza mais invasiva, nomeadamente broncoscopia com colheita de LBA e biópsia pulmonar aberta, são realizados após uma ponderação das probabilidade pré-teste de certas causas de IR aguda, e ainda dos riscos e benefícios associados (E. Azoulay *et al.*, 2018; Kiehl *et al.*, 2018).

Num primeiro contacto com o doente, vários autores sugerem a realização de uma abordagem fundamentada em seis fatores, abrangidos pela mnemónica DIRECT, que auxilia na determinação das causas de IR aguda mais prováveis no doente hemato-

oncológico. Tal abordagem integra o (D) enquadramento temporal dos sintomas do doente, no que toca à doença de base e tratamentos empregados, incluindo TPH, (I) o défice imunitário subjacente, (R) achados radiográficos, (E) experiência da equipa médica em casos semelhantes, (C) achados clínicos e (T) alterações na TC de alta resolução. Esta abordagem desempenha um papel fundamental na seleção de tratamentos empíricos, antimicrobianos ou não, bem como na determinação de subsequentes investigações diagnósticas, tendo em consideração as causas mais prováveis.

Considerando o enquadramento temporal dos sintomas respiratórios, existe, como já abordado, uma maior tendência para o desenvolvimento de certas etiologias em etapas bem estabelecidas da doença hemato-oncológica subjacente, ou ainda no seguimento do tratamento com certos fármacos com toxicidade pulmonar descrita, incluindo TPH. Complicações como HAD, sobrecarga circulatória secundária a balanço hídrico excessivo e complicações infecciosas podem surgir em qualquer momento da doença (É. Azoulay & Schlemmer, 2006). Não obstante, no que diz respeito às complicações de origem infecciosa, estas são mais comuns na fase inicial de doenças linfoproliferativas, devido ao efeito imunossupressor da doença de base, nomeadamente em neoplasias de células T, ou ainda durante períodos prolongados de neutropénia (E. Azoulay *et al.*, 2019). Outra complicação frequente numa fase inicial da doença de base é a invasão pulmonar pela própria doença, tanto por infiltração pulmonar como por leucostase (E. Azoulay *et al.*, 2019; É. Azoulay & Schlemmer, 2006). Em fases mais tardias da doença, durante o seguimento, toxicidade pulmonar secundária a fármacos antineoplásicos ou a radioterapia, bem como recidiva da doença de base são causas que devem ser equacionadas, além das complicações infecciosas já referidas (E. Azoulay *et al.*, 2019). No doente submetido a TPH, é pertinente situar os doentes relativamente à ocorrência, ou não, da reconstituição imunitária. Previamente à recuperação dos níveis de neutrófilos, infeções pulmonares por agentes bacterianos e fúngicos são uma causa de IR aguda a ser considerada em qualquer doente. Após o *engraftment*, e especialmente na presença de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda, deve ter-se em consideração agentes oportunistas, como CMV, *Aspergillus*, e *P. jirovecii*, mesmo na presença de profilaxia adequada. Nos primeiros dias de

engraftment, a equipa médica deve ainda considerar a ocorrência de síndrome de dificuldade respiratória peri-*engraftment* (Sanchez *et al.*, 2014).

Também o défice imunitário específico do doente, resultante tanto da doença de base como dos tratamentos imunossupressores empregados, predispõe a infeções por determinados agentes, incluindo agentes oportunistas. Numa abordagem inicial, é importante determinar os níveis de neutrófilos, e caso neutropénia esteja presente, quantificar a mesma quanto ao seu grau e duração. Neutropénia de duração superior a duas semanas, associada a níveis de neutrófilos inferiores a 100 células/mm³, traduz um risco infeccioso sistémico extremamente elevado, nomeadamente por agentes fúngicos, como *Aspergillus spp.*, bem como por agentes bacterianos (Lalami *et al.*, 2006). No doente com défice de imunidade celular, como no contexto de certos tratamentos imunossupressores ou de doenças hemato-oncológicas linfoproliferativas previamente ao tratamento, são mais frequentes as complicações infecciosas por microrganismos intracelulares, como CMV e *P. jirovecii*. Por fim, um défice de imunidade humoral é frequente no doente com MM e LLC, ou ainda a realizar rituximab, assistindo-se neste caso a uma maior predisposição a infeção por agentes bacterianos encapsulados (Dropulic & Lederman, 2016).

A realização de radiografia torácica nestes doentes é indispensável, constituindo uma parte integral do diagnóstico, apesar dos achados serem pouco específicos. Além de permitir determinar a extensão destes achados e caracterizá-los, possibilita o reconhecimento de certas alterações como derrame pleural, presença de massas mediastínicas ou de cardiomegália (E. Azoulay *et al.*, 2020). Ademais, é ainda útil na identificação de outras causas que possam estar a contribuir para o quadro de IR, como a presença tubos de traqueostomia ou endotraqueais mal posicionados (Zompatori *et al.*, 2014).

A TC de alta resolução representa um exame imagiológico mais sensível do que a radiografia torácica. Os padrões de envolvimento pulmonar constituem um dado importante. Certos padrões são específicos de determinadas etiologias, como a presença de lesões nodulares com sinal do halo, bem como consolidações em forma de cunha/crescendo, sugestivos de aspergilose pulmonar invasiva (Bajaj & Tombach, 2017), ou a documentação de cavitações, sugestiva de infeção por *M. tuberculosis* ou *S. aureus* (E. Azoulay *et al.*, 2020). O envolvimento unilateral constitui ainda um dado a favor de

infecção por agentes bacterianos ou invasão pela doença de base, principalmente se ocorrer numa fase precoce da doença. Não obstante, estes padrões são, na maior parte dos casos, pouco específicos e associados a baixo valor preditivo, conferindo apenas uma orientação diagnóstica (É. Azoulay & Schlemmer, 2006; Schnell *et al.*, 2013).

A realização da abordagem supramencionada permite, na maioria dos casos, restringir as causas mais prováveis de IR aguda a duas ou três. O desenvolvimento progressivo de testes não-invasivos de elevada sensibilidade, como métodos PCR, permite ainda o estabelecimento da causa de IR na maioria dos doentes, sem que exista necessidade de recorrer a métodos de diagnóstico adicionais, nomeadamente de natureza invasiva. Contudo, a realização de uma abordagem exclusivamente dotada de métodos minimamente invasivos conduz, em certos casos, a resultados falsamente negativos, pela menor sensibilidade e especificidade inerente a estes testes no diagnóstico de certas complicações como toxicidade pulmonar, HAD ou infiltração neoplásica, ou ainda falsamente positivos, pela presença de colonização por certos agentes microbianos (E. Azoulay *et al.*, 2020). Torna-se, portanto, necessário as equipas médicas terem conhecimento da utilidade dos exames de natureza mais invasiva, e de ponderarem os riscos e benefícios associados à sua realização (E. Azoulay *et al.*, 2019).

Exames complementares de diagnóstico invasivos

A incapacidade de identificar uma causa para a IR aguda define um pior prognóstico, pelo que deve ser considerada a realização de todos os exames disponíveis ao alcance da equipa médica. Deste modo, na ausência de contra-indicações absolutas, e tendo em consideração a probabilidade pré-teste das causas a ser investigadas, pode optar-se por uma abordagem de natureza mais invasiva, como a realização de broncoscopia com colheita de LBA ou de biópsia transbrônquica, bem como biópsia pulmonar aberta (Bauer, Chevret, & Azoulay, 2019).

Broncoscopia com LBA

A realização de broncoscopia e técnicas associadas, como colheita de LBA ou realização de biópsia transbrônquica, representa um exame útil em doentes imunossuprimidos que se apresentem com IR aguda, principalmente quando o

diagnóstico não é obtido por métodos minimamente invasivos. No doente hematológico que se apresente com IR aguda, sem necessidade de admissão em UCI, a broncoscopia com colheita de LBA consiste no exame complementar de diagnóstico com maior sensibilidade e especificidade, permitindo o diagnóstico da causa de deterioração respiratória em até metade dos casos (É. Azoulay & Schlemmer, 2006). Esta capacidade diagnóstica é ainda mais elevada se realizado precocemente, idealmente nas primeiras 24 horas e previamente ao tratamento com antibioterapia de largo espectro, bem como se associado a técnicas avançadas de diagnóstico, como coloração imunohistoquímica e detecção de anticorpos por imunofluorescência indireta e PCR, nomeadamente perante a suspeita de infeção por agentes oportunistas (Sanchez *et al.*, 2014).

De facto, a colheita de LBA consiste num procedimento dotado de elevada sensibilidade e especificidade diagnósticas na maioria das infeções, e pode ser considerado como a única investigação broncoscópica em países sem elevada prevalência documentada de tuberculose (caso haja elevada incidência de tuberculose, preconiza-se ainda a realização de biópsia transbrônquica) (Du Rand *et al.*, 2013). Doentes com suspeita de infeção por *P. jirovecii* ou *Aspergillus*, são dos que mais beneficiam de obtenção do LBA, principalmente quando os resultados dos métodos minimamente invasivos são falsamente negativos, ou quando é inexequível a sua realização. Um exemplo é a incapacidade de proceder a indução da expectoração para a testagem de *P. jirovecii* (Bauer, Chevret, Yadav, *et al.*, 2019; Sanchez *et al.*, 2014). A avaliação do LBA é ainda essencial em certas causas não-infecciosas, nomeadamente toxicidade pulmonar e HAD, constituindo um exame de primeira linha perante uma suspeita elevada destes diagnósticos (E. Azoulay *et al.*, 2019; Du Rand *et al.*, 2013).

Não obstante, tais exames não são isentos de riscos, principalmente no que toca a doentes admitidos em UCI, com risco de deterioração respiratória e VMI, e tal facto deve ser levado em consideração no momento da tomada de decisão. As principais complicações associadas são dessaturação, hemorragia e diminuição do FEV1.

De facto, apesar de vários estudos reportarem um agravamento da função respiratória após a realização de broncoscopia, por vezes com necessidade de VMI e admissão em UCI, bem como maior taxa de mortalidade hospitalar, face a doentes submetidos exclusivamente a uma abordagem minimamente invasiva, são vários os fatores, não associados ao procedimento, que podem contribuir para tais resultados.

Apesar deste procedimento estar, efetivamente associado a um risco inerente e inquestionável de complicações, esta última proposta prende-se com a necessidade de proceder à realização deste exame em formas mais graves de doença, representando um marcador de etiologias subjacentes com pior prognóstico ou sem tratamento eficaz (Bauer, Chevret, Yadav, *et al.*, 2019). Na verdade, vários estudos realizados revelam uma taxa de complicações associadas à realização de broncoscopia de apenas 3,7-13%, sendo que a maior parte dos doentes tolerou o procedimento, e com a complicação mais frequente a consistir em hipoxémia transitória peri-procedimento, sem aumento da necessidade de VMI (Bauer, Chevret, & Azoulay, 2019; Deotare *et al.*, 2018; Prebil *et al.*, 2014).

Deste modo, recomenda-se a realização de broncoscopia com colheita de LBA em situações para as quais este exame apresente uma elevada sensibilidade e especificidade diagnóstica, como perante uma suspeita elevada de pneumonia por *P. jirovecii*, HAD, toxicidade farmacológica ou infiltrados neoplásicos, bem como na incapacidade dos exames minimamente invasivos em confirmar o diagnóstico etiológico (Du Rand *et al.*, 2013). Deve ainda evitar-se a sua realização em doentes com neutropénia e consolidações alveolares, bem como no doente hipoxémico, propondo-se a realização de exames de diagnóstico não-invasivos, com menos riscos e complicações associadas. Quando considerado um exame absolutamente indispensável ao diagnóstico etiológico, recomenda-se a sua realização sob monitorização apertada, com oxigenoterapia de alto fluxo para correção de hipoxémia (E. Azoulay *et al.*, 2020).

Biópsia transbrônquica e Biópsia pulmonar aberta

A realização de biópsia pulmonar pode ser útil nos casos em que a broncoscopia com colheita de LBA não identificou a causa de IR aguda, sendo um procedimento de segunda linha. Existem duas formas principais de biópsia pulmonar: biópsia transbrônquica e biópsia pulmonar aberta, sendo este último reservado para casos extremos de necessidade diagnóstica (Mayaud & Cadranel, 2000).

A biópsia transbrônquica é um procedimento que pode ser realizado durante a broncoscopia, associado à colheita de LBA. A realização destes dois exames em simultâneo associa-se a maior sensibilidade diagnóstica, fornecendo informação microbiológica e histológica (Bulpa *et al.*, 2003). Não obstante, a realização de biópsia

tem mais riscos associados, nomeadamente de pneumotórax, sendo estas complicações 30% mais frequentes, comparativamente à colheita isolada de LBA. Deste modo, não é um exame recomendado como primeira linha na maioria dos quadros de IR aguda (Du Rand *et al.*, 2013).

Biópsia pulmonar aberta deve ser reservada caso as restantes opções não sejam diagnósticas, principalmente na suspeita de etiologias não-infecciosas (Sanchez *et al.*, 2014). Este é um procedimento extremamente invasivo, e nem sempre está indicado na presença de instabilidade hemodinâmica, hipoxémia marcada ou trombocitopénia. Deste modo, é um procedimento raramente realizado no doente hemato-oncológico com IR aguda de origem desconhecida (E. Azoulay *et al.*, 2019).

Concluindo, qualquer doente imunossuprimido que se apresente com IR aguda beneficia, numa fase inicial, da realização de abordagens de natureza menos invasiva, e como tal, com menos riscos associados. De facto, um estudo demonstrou que a realização de broncoscopia com colheita de LBA não está associada a uma redução na mortalidade hospitalar, face a estratégias menos invasivas. A única exceção apresentada consistiu nos casos de pneumonia por *P. jirovecii*, em que a avaliação de LBA conduziu a um diagnóstico mais precoce, estando bem comprovada a sensibilidade deste exame no diagnóstico de pneumonia por este agente (E. Azoulay *et al.*, 2010). Questiona-se então a necessidade de realizar uma abordagem invasiva nestes doentes, com mais riscos associados, face a uma abordagem minimamente invasiva que estabelece o diagnóstico etiológico em grande parte dos casos, e ressalva-se a necessidade de individualizar o uso de broncoscopia no doente imunossuprimido, em função do risco de complicações e da probabilidade pré-teste da hipótese diagnóstica a ser investigada.

Em seguida, apresenta-se esquematizado de modo sucinto um resumo da abordagem ao doente imunossuprimido com doença hemato-oncológica que se apresenta com IR aguda.

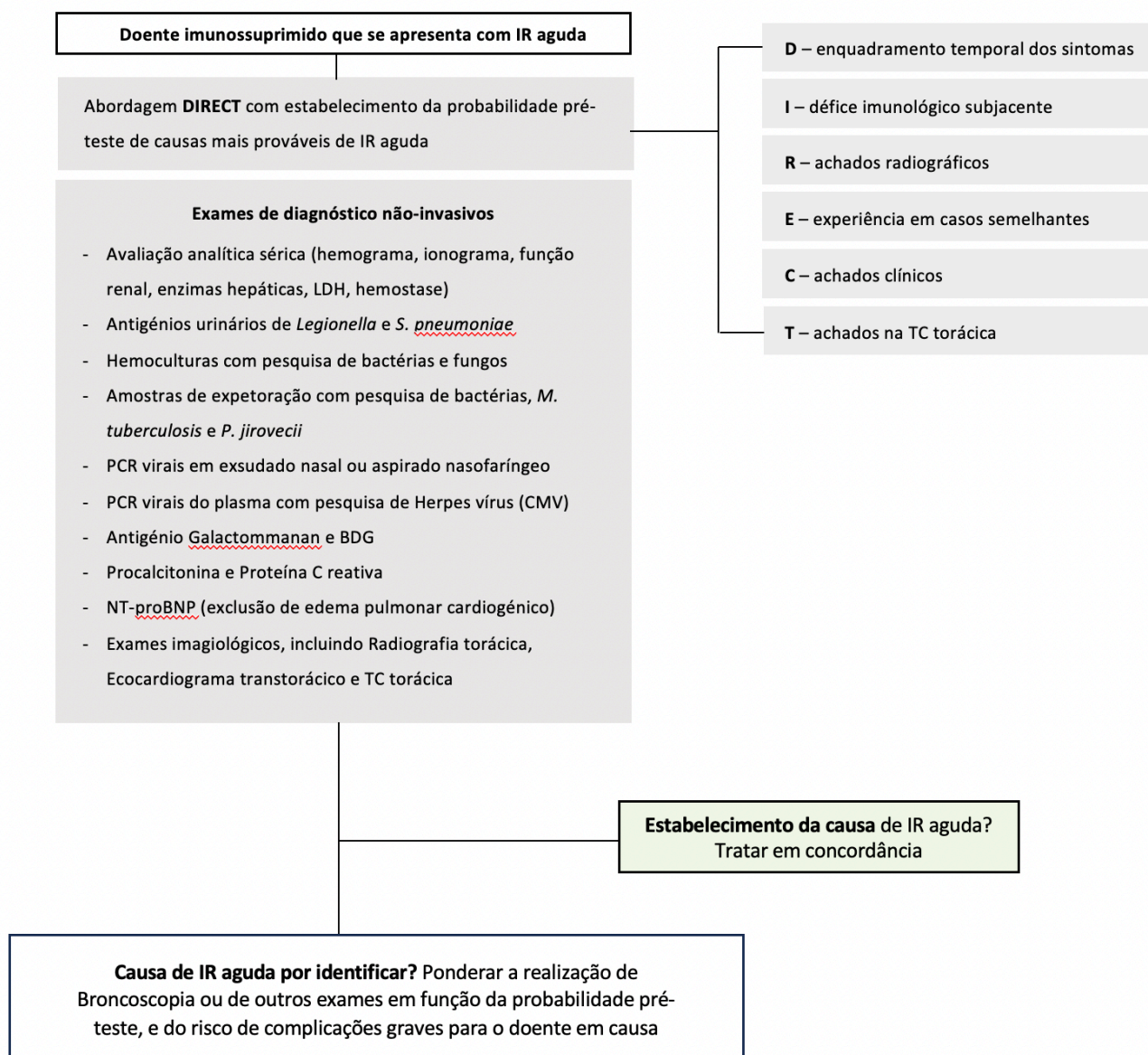


Figura 6 – Resumo da abordagem diagnóstica ao doente imunossuprimido que se apresenta com IR aguda.

V. Discussão

Trata-se do caso clínico de um doente submetido a transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos, na sequência do diagnóstico de LLA de células B. O caso exposto retrata, de entre várias complicações, a complexidade inerente ao diagnóstico de IR aguda no doente imunossuprimido. De facto, devido a complicações precoces relacionadas com este procedimento, nomeadamente o desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda, assim como a reativação de CMV a nível gastrointestinal, demonstrou-se necessário proceder ao internamento do doente, durante o qual sucederam várias intercorrências, entre as quais a nível respiratório. O doente acabou eventualmente por falecer ao 75º dia de internamento, como resultado de um destes quadros de IR, de etiologia não identificada.

Como já abordado, o TPH constitui uma importante arma terapêutica com uso crescente em várias doenças hemato-oncológicas. No entanto, este procedimento está associado ao desenvolvimento de várias complicações, designadamente pelo risco infeccioso e de desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro, especialmente no doente submetido a enxerto alogénico (E. Azoulay *et al.*, 2019).

No presente caso clínico, os quadros de IR aguda de maior relevância ocorreram durante a fase de pós-*engraftment* precoce, que corresponde de modo grosseiro aos primeiros 100 dias após o transplante. Pelos défices imunológicos inerentes a esta fase, seria expectável um aumento do risco de complicações infecciosas respiratórias, nomeadamente por bactérias Gram positivo, vírus respiratórios, e ainda por agentes oportunistas como *Aspergillus*, CMV e *P. jirovecii* (Balassa *et al.*, 2019; Chi *et al.*, 2013). De facto, apesar de ter permanecido em remissão da doença de base, com resposta medular completa documentada em avaliação medular, o doente do exposto caso clínico encontrava-se profundamente imunossuprimido, tanto pelo tratamento prolongado com corticóides e ciclosporina, necessário para a profilaxia e tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro, como pelo desenvolvimento desta a nível abdominal e cutâneo, um fator predisponente a complicações de origem infecciosa (Balassa *et al.*, 2019; Ninin *et al.*, 2001). Ademais, o internamento prolongado, com necessidade de várias transferências para a UCI, assim como a multiplicidade de

tratamentos antibióticos empíricos de largo espectro empregados, terão constituído certamente fatores predisponentes ao desenvolvimento deste tipo de complicações.

Além das complicações infecciosas, devem também ser equacionadas hipóteses diagnósticas de origem não-infecciosa. A necessidade diária de suporte transfusional, de empregar fármacos citotóxicos no regime de condicionamento, o desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda, bem como a ocorrência de intercorrências do foro cardíaco, constituem alguns dos fatores predisponentes ao desenvolvimento deste tipo de complicações no doente do caso exposto. Apesar da invasão pela doença de base representar ainda uma causa frequente de IR aguda no doente com doença hemato-oncológica, não foi equacionada no presente caso pela documentação de resposta medular completa.

Durante o caso descrito, foram três os episódios de IR com necessidade de transferência do doente para a UCI. Nos dois primeiros internamentos, nomeadamente ao 75º dia pós-TPH e 87º dia pós-TPH, por enfarte agudo do miocárdio NSTEMI e sobrecarga circulatória, respetivamente, registou-se uma melhoria clínica após as medidas estabelecidas. Em contrapartida, no terceiro internamento em UCI, a etiologia de IR não foi identificada, adotando-se medidas empíricas que se provaram ineficazes, tendo o doente acabado por falecer.

Relativamente aos dois primeiros quadros de IR a motivar transferência para a UCI, foi identificada a etiologia responsável pelo quadro respiratório.

De facto, e como já abordado na revisão da literatura, a realização de ecocardiograma transtorácico constitui um dos primeiros passos na abordagem ao doente hemato-oncológico que se apresenta com IR aguda (E. Azoulay *et al.*, 2019). No primeiro episódio de IR, a realização deste exame complementar de diagnóstico permitiu não só identificar o compromisso da função ventricular esquerda, sugestivo de uma etiologia cardíaca que justificasse o quadro respiratório, como também evitar a realização de procedimentos diagnósticos adicionais e desnecessários para o doente.

Em ambos os episódios, a clínica e achados imagiológicos, apesar de compatíveis com o descrito na literatura, demonstraram-se, de um modo geral, inespecíficos. Não obstante, a presença de outros sinais e sintomas de origem extrapulmonar, nomeadamente a opressão torácica com vários dias de evolução, bem como o edema

periférico, associados à ausência de febre, eram sugestivos de uma causa extrapulmonar para o quadro de IR. De modo semelhante, o doseamento de troponinas e do NT-proBNP, como descrito na literatura, contribuiu de modo substancial para aumentar o índice de suspeição destas etiologias, por se encontrarem ambos consideravelmente elevados.

Não obstante ter-se identificado uma origem cardíaca para o quadro de IR, foram consideradas ainda as hipóteses diagnósticas de pneumonia e de HAD, por tratar-se de um doente profundamente imunossuprimido com infiltrados pulmonares documentados em avaliação imagiológica. Ainda no SMI, durante o primeiro episódio de IR, o doente foi submetido a broncoscopia com colheita de LBA para pesquisa de *P. jirovecii* e realização de exame micobacteriológico. Apesar deste exame apresentar uma elevada sensibilidade e especificidade diagnósticas, não foi identificada qualquer outra causa que pudesse justificar este quadro de IR aguda. Ainda que se possa considerar um resultado verdadeiro negativo, um resultado falso negativo não seria de desconsiderar, pelo tratamento com antibioterapia empírica de largo espectro de vários dias de evolução, além da realização deste exame mais de 24 horas após o estabelecimento do quadro respiratório, fatores associados a uma redução da sensibilidade deste exame (Sanchez *et al.*, 2014).

Estes dois episódios de IR aguda demonstram, deste modo, a importância da identificação da etiologia do quadro de IR para o estabelecimento de medidas terapêuticas dirigidas, bem como a necessidade de proceder a uma abordagem sistematizada na abordagem destes doentes, com realização de exames que permitam o diagnóstico de causas potencialmente reversíveis e que evitem a realização desnecessária de procedimentos adicionais.

Contudo, no terceiro e último episódio de IR, não foi confirmada qualquer etiologia que pudesse explicar o mesmo. Foram equacionadas várias hipóteses, nomeadamente de pneumonia por agentes bacterianos, fúngicos e virais (nomeadamente CMV), tanto pelo estado profundo de imunossupressão inerente a todo o período de internamento como por reativação persistente de CMV, e de sobrecarga hídrica pela necessidade diária de suporte transfusional e fração de ejeção reduzida pós-enfarte, que terão contribuído certamente para a deterioração da função

respiratória. Esta última proposta prende-se com o agravamento da condição clínica do doente, não obstante aos tratamentos empíricos com antibioterapia e antifúngicos, além de uma melhoria transitória do quadro face à adoção de uma estratégia de otimização diurética e suspensão de foscarnet.

Apesar do estudo etiológico se ter revelado inconclusivo no decorrer de todo o internamento, alguns dos agentes microbianos a considerar seriam bactérias gram positivas e negativas, *Aspergillus*, CMV e *P. jirovecii*, como já referido, por constituírem agentes infecciosos comuns durante o período pós-transplante no doente submetido a enxerto alogénico. De facto, os padrões imagiológicos documentados pela avaliação imagiológica, nomeadamente consolidações parenquimatosas, multilobares e bilaterais, com sinal de broncograma aéreo, bem como opacidades em vidro despolido adjacentes a múltiplas consolidações milimétricas, seriam sugestivas de qualquer um destes agentes. No entanto, poderiam de igual modo traduzir complicações de origem não-infecciosa, como hemorragia alveolar difusa, tratando-se de achados de baixa especificidade.

Alguns dos fatores a favor de doença pulmonar invasiva por *Aspergillus* seriam, além do próprio TPH, o tratamento com antibioterapia de largo espectro em múltiplas ocasiões, bem como o tratamento prolongado com corticóides em dose elevada. Ademais, o doseamento sérico do antígeno Galactomannan revelou-se positivo em 2 medições consecutivas, um dado sugestivo de doença invasiva por este agente, conforme o descrito na literatura (Douglas *et al.*, 2021). Contudo, tanto o doseamento deste biomarcador no LBA obtido por broncoscopia como a realização de testes adicionais nesta mesma amostra respiratória, consistem em procedimentos com maior sensibilidade para o diagnóstico de aspergilose pulmonar, procedimentos não realizados no doente do caso clínico.

Como já referido, foi registada ainda durante maior parte do internamento, bem como à admissão na Unidade de Transplante de Medula, reativação persistente de CMV confirmada por PCR. Esta reativação demonstrou-se francamente resistente aos tratamentos empregados, nomeadamente ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e letermovir em indicação off-label, tendo eventualmente a virémia descido sob ganciclovir em dose terapêutica durante este último internamento na UCI. CMV representa um agente etiológico a ser sempre considerado no doente submetido a TPH,

principalmente nos primeiros três meses após o transplante. Além dos padrões imagiológicos descritos, a presença de manifestações extrapulmonares, nomeadamente de colite a CMV diagnosticada por biópsia intestinal, seria também um dado a favor de uma infeção pulmonar por este agente. Contudo, o diagnóstico definitivo de pneumonia por CMV requer a demonstração de corpos de inclusão através de biópsia pulmonar, não realizada no doente do caso clínico (Ariza-Heredia *et al.*, 2014).

Também um quadro de pneumonia por *P. jirovecii* deve ser equacionado perante tais achados imagiológicos e clínicos, especialmente quando colocada a hipótese de doença pulmonar por CMV, pela similaridade dos achados imagiológicos e sobreposição temporal dos períodos de maior suscetibilidade a ambos estes agentes. Outra hipótese a ser considerada, agora de etiologia não infecciosa, mas que pode também decorrer de um processo infeccioso respiratório subjacente, seria a de HAD. O doente do caso clínico apresentava vários fatores de risco, nomeadamente o desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro e de trombocitopénia. Tanto uma suspeita elevada de pneumocistose como de HAD constituem indicações de primeira linha à realização de broncoscopia com colheita de LBA, um exame não realizado durante este internamento na UCI, como já referido, não sendo possível excluir estas hipóteses diagnósticas de forma absoluta.

De facto, a realização de exames de diagnóstico de natureza mais invasiva, nomeadamente broncoscopia com colheita de LBA ou biópsia pulmonar, poderia ter sido determinante para o diagnóstico etiológico deste quadro respiratório. Estes constituem os exames de diagnóstico mais sensíveis e específicos, nomeadamente no que respeita ao diagnóstico de *P. jirovecii*, HAD, e eventualmente invasão neoplásica e toxicidade farmacológica (Du Rand *et al.*, 2013), apesar destas duas últimas hipóteses serem menos prováveis no contexto do caso clínico apresentado. Não obstante, por apresentarem riscos associados para o doente, nomeadamente pela documentação de hipoxémia e de trombocitopénia, optou-se pela não realização de tais exames.

Realça-se deste modo, e a título de conclusão, a importância do estabelecimento de um diagnóstico etiológico para um quadro de IR aguda no doente imunossuprimido com doença hemato-oncológica. A incapacidade de identificar a etiologia concreta impossibilita a realização de uma abordagem terapêutica mais dirigida, e constitui um

fator de mau prognóstico, associado a maior taxa de mortalidade hospitalar. No contexto do caso clínico exposto, apesar da suspeita elevada de pneumonia e de outros fatores de foro não-infeccioso que terão contribuído certamente para o quadro de IR, a incapacidade de identificar a etiologia neste último internamento, e que possibilitaria o tratamento específico dessa causa, bem como de proceder à realização de exames complementares invasivos pelo risco associado de deterioração clínica, terão contribuído certamente para o desfecho menos positivo deste caso. Contudo, é importante ainda realçar a provável contribuição de outros fatores, dado que tanto o aumento da fragilidade do doente associado ao prolongamento do internamento como o desenvolvimento de comorbilidades múltiplas, constituem fatores independentemente associados a mau prognóstico.

VI. Conclusão

Em suma, IR aguda representa uma complicação comum e associada a elevada mortalidade no doente imunossuprimido com doença hemato-oncológica. O diagnóstico diferencial é complexo, sendo importante as equipas médicas estarem alerta para as causas mais prováveis, tendo em consideração o contexto clínico do doente. Apenas na integração de todos os fatores que constituem o quadro clínico, nomeadamente as características da doença de base, tratamentos empregados e comorbilidades, poderão as equipas médicas optar pela abordagem mais acertada e com menos riscos associados para o doente.

O caso apresentado reflete a dificuldade na abordagem destes casos, tanto pela multiplicidade de causas possíveis, como pela vulnerabilidade inerente a estes doentes, que dificulta a realização de exames de diagnóstico invasivos. Torna-se ainda necessário desenvolver exames minimamente invasivos de maior sensibilidade diagnóstica, que permitam identificar o diagnóstico com o menor risco possível de complicações para estes doentes, de modo a estabelecer uma abordagem terapêutica o mais dirigida possível.

VII. Agradecimentos

O meu percurso na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa culmina na defesa deste Trabalho Final de Mestrado. Gostaria especialmente de utilizar este espaço para agradecer a algumas pessoas que me acompanharam ao longo deste percurso.

Em primeiro lugar, agradecer à minha orientadora Dr.^a Ana Mata por me dar a oportunidade de trabalhar na área da Hematologia, e pela disponibilidade que sempre demonstrou ao longo da realização deste trabalho. Agradeço sobretudo a aprendizagem que adquiri pela sua realização, que não teria sido alcançável sem a sua ajuda.

Um obrigado também à minha família por tornar todo este percurso possível e alcançável, e aos meus amigos por terem aturado algumas das minhas crises existenciais e pelas memórias que guardo com tanto afeto. Agradeço ainda ao meu gato por ter feito, de certo modo, o curso de Medicina comigo.

Por fim, um obrigado também a todas as pessoas, professores nesta instituição ou não, que tenham contribuído para a minha formação enquanto estudante de medicina, ou servido de inspiração ao meu futuro percurso enquanto médico,

Obrigado.

João Pereira

VIII. Bibliografía

1. Afessa, B., Tefferi, A., Litzow, M. R., Krowka, M. J., Wylam, M. E., & Peters, S. G. (2002). Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 166, Issue 5, pp. 641–645). <https://doi.org/10.1164/rccm.200112-141CC>
2. Alanio, A., Hauser, P. M., Lagrou, K., Melchers, W. J. G., Helweg-Larsen, J., Matos, O., Cesaro, S., Maschmeyer, G., Einsele, H., Donnelly, J. P., Cordonnier, C., Maertens, J., Bretagne, S., Agrawal, S., Kibbler, C., Pagliuca, A., Ward, K., Akova, M., Herbrecht, R., ... Wood, C. (2016). ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(9), 2386–2396. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw156>
3. Alexandrakis, M. G., Passam, F. H., Kyriakou, D. S., & Bouros, D. (2004). Pleural effusions in hematologic malignancies. In *Chest* (Vol. 125, Issue 4, pp. 1546–1555). American College of Chest Physicians. <https://doi.org/10.1378/chest.125.4.1546>
4. Allegra, A., Tonacci, A., Musolino, C., Pioggia, G., & Gangemi, S. (2021). Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.738915>
5. Andersen, M. H. (2014). The targeting of immunosuppressive mechanisms in hematological malignancies. In *Leukemia* (Vol. 28, Issue 9, pp. 1784–1792). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.108>
6. Ariza-Heredia, E. J., Neshler, L., & Chemaly, R. F. (2014). Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. In *Cancer Letters* (Vol. 342, Issue 1, pp. 1–8). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.004>
7. Arroyo-Hernández, M., Maldonado, F., Lozano-Ruiz, F., Muñoz-Montaño, W., Nuñez-Baez, M., & Arrieta, O. (2021). Radiation-induced lung injury: current

- evidence. In *BMC Pulmonary Medicine* (Vol. 21, Issue 1). BioMed Central Ltd.
<https://doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4>
8. Azoulay, E., Lemiale, V., Mokart, D., Pène, F., Kouatchet, A., Perez, P., Vincent, F., Mayaux, J., Benoit, D., Bruneel, F., Meert, A. P., Nyunga, M., Rabbat, A., & Darmon, M. (2014). Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Medicine*, *40*(8), 1106–1114.
<https://doi.org/10.1007/s00134-014-3354-0>
 9. Azoulay, E., Mokart, D., Kouatchet, A., Demoule, A., & Lemiale, V. (2019). Acute respiratory failure in immunocompromised adults. In *The Lancet Respiratory Medicine* (Vol. 7, Issue 2, pp. 173–186). Lancet Publishing Group.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30345-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30345-X)
 10. Azoulay, E., Mokart, D., Lambert, J., Lemiale, V., Rabbat, A., Kouatchet, A., Vincent, F., Gruson, D., Bruneel, F., Epinette-Branche, G., Lafabrie, A., Hamidfar-Roy, R., Cracco, C., Renard, B., Tonnelier, J. M., Blot, F., Chevret, S., & Schlemmer, B. (2010). Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: Randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *182*(8), 1038–1046.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201001-0018OC>
 11. Azoulay, E., Mokart, D., Pène, F., Lambert, J., Kouatchet, A., Mayaux, J., Vincent, F., Nyunga, M., Bruneel, F., Laisne, L. M., Rabbat, A., Lebert, C., Perez, P., Chaize, M., Renault, A., Meert, A. P., Benoit, D., Hamidfar, R., Jourdain, M., ... Lemiale, V. (2013). Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: Prospective multicenter data from France and Belgium-A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(22), 2810–2818.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2365>
 12. Azoulay, E., Mokart, D., Rabbat, A., Pene, F., Kouatchet, A., Bruneel, F., Vincent, F., Hamidfar, R., Moreau, D., Mohammedi, I., Epinette, G., Beduneau, G., Castelain, V., De Lassence, A., Gruson, D., Lemiale, V., Renard, B., Chevret, S., & Schlemmer, B. (2008). Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: Prospective multicenter data.

Critical Care Medicine, 36(1), 100–107.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000295590.33145.C4>

13. Azoulay, E., Pène, F., Darmon, M., Lengliné, E., Benoit, D., Soares, M., Vincent, F., Bruneel, F., Perez, P., Lemiale, V., & Mokart, D. (2015). Managing critically ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Reviews*, 29(6), 359–367. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.04.002>
14. Azoulay, E., Pickkers, P., Soares, M., Perner, A., Rello, J., Bauer, P. R., van de Louw, A., Hemelaar, P., Lemiale, V., Taccone, F. S., Martin Loeches, I., Meyhoff, T. S., Salluh, J., Schellongowski, P., Rusinova, K., Terzi, N., Mehta, S., Antonelli, M., Kouatchet, A., ... Shah, S. (2017). Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*, 43(12), 1808–1819. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4947-1>
15. Azoulay, E., Roux, A., Vincent, F., Kouatchet, A., Argaud, L., Rabbat, A., Mayaux, J., Perez, P., Pène, F., Nyunga, M., Bruneel, F., Klouche, K., Mokart, D., Darmon, M., Chevret, S., & Lemiale, V. (2018). A multivariable prediction model for pneumocystis jirovecii pneumonia in hematology patients with acute respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(12), 1519–1526. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2452OC>
16. Azoulay, E., Russell, L., Van de Louw, A., Metaxa, V., Bauer, P., Povoas, P., Montero, J. G., Loeches, I. M., Mehta, S., Puxty, K., Schellongowski, P., Rello, J., Mokart, D., Lemiale, V., & Mirouse, A. (2020). Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 46, Issue 2, pp. 298–314). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05906-5>
17. Azoulay, É., & Schlemmer, B. (2006). Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 32, Issue 6, pp. 808–822). <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0129-2>
18. Azoulay, E., Thiéry, G., Chevret, S., Moreau, D., Darmon, M., Bergeron, A., Yang, K., Meignin, V., Cioldi, M., Le Gall, J. R., Tazi, A., & Schlemmer, B. (2004). The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients.

19. Bajaj, S. K., & Tombach, B. (2017). Respiratory infections in immunocompromised patients: Lung findings using chest computed tomography. *Radiology of Infectious Diseases*, 4(1), 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.jrid.2016.11.001>
20. Balassa, K., Danby, R., & Rocha, V. (2019). Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *British Journal of Hospital Medicine*, 80(1), 33–38.
21. Bashoura, L., Eapen, G. A., & Faiz, S. A. (2017). Pulmonary Manifestations of Lymphoma and Leukemia. In *Clinics in Chest Medicine* (Vol. 38, Issue 2, pp. 187–200). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.12.003>
22. Bauer, P. R., Chevret, S., & Azoulay, E. (2019). Acute hypoxaemic respiratory failure in immunocompromised patients: Abandon bronchoscopy or make it better? In *European Respiratory Journal* (Vol. 54, Issue 6). European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.01950-2019>
23. Bauer, P. R., Chevret, S., Yadav, H., Mehta, S., Pickkers, P., Bukan, R. B., Rello, J., van de Louw, A., Klouche, K., Meert, A. P., Martin-Loeches, I., Marsh, B., Crespi, L. S., Moreno-Gonzalez, G., Buchtele, N., Amrein, K., Balik, M., Antonelli, M., Nyunga, M., ... Azoulay, E. (2019). Diagnosis and outcome of acute respiratory failure in immunocompromised patients after bronchoscopy. *European Respiratory Journal*, 54(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.02442-2018>
24. Bergeron, A., Mikulska, M., De Greef, J., Bondeelle, L., Franquet, T., Herrmann, J. L., Lange, C., Spriet, I., Akova, M., Donnelly, J. P., Maertens, J., Maschmeyer, G., Rovira, M., Goletti, D., de la Camara, R., Greinix, H., Slavin, M., Hubacek, P., Cordonnier, C., ... Chemaly, R. (2022). Mycobacterial infections in adults with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplants: guidelines from the 8th European Conference on Infections in Leukaemia. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 22, Issue 12, pp. e359–e369). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00227-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00227-4)

25. Berkmani, N., Breueri, R., Krameri, M. R., & Polliack², A. (1995). *Pulmonary Involvement in Lymphoma* (Vol. 20).
26. Bin-Hussain, I. (2012). Infections in the Immunocompromised Host. In *Textbook of Clinical Pediatrics* (pp. 847–852). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-02202-9_68
27. Bulpa, P. A., Dive, A. M., Mertens, L., Delos, M. A., Jamart, J., Evrard, P. A., Gonzalez, M. R., & Installé, E. J. (2003). Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: Safety and yield in ventilated patients. *European Respiratory Journal*, 21(3), 489–494. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00298303>
28. Capizzi, S. A., Kumar, S., Huneke, N. E., Gertz, M. A., Inwards, D. J., Litzow, M. R., Lacy, M. Q., Gastineau, D. A., Prakash, U., & Tefferi, A. (2001). Post-transplant complications Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 27, 1299–1303. www.nature.com/bmt
29. Chi, A. K., Soubani, A. O., White, A. C., & Miller, K. B. (2013). An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*, 144(6), 1913–1922. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1708>
30. Choi, M. H., Jung, J. I., Chung, W. Do, Kim, Y. J., Lee, S. E., Han, D. H., Ahn, M. I., & Park, S. H. (2014). Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies. *Radiographics*, 34(6), 1755–1768. <https://doi.org/10.1148/rg.346130107>
31. Copelan, E. (2006). Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 354(17), 1813–1826.
32. Corcía Palomo, Y., Knight Asorey, T., Espigado, I., Martín Villén, L., & Garnacho Montero, J. (2015). Mortality of Oncohematological Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Admitted to the Intensive Care Unit. *Transplantation Proceedings*, 47(9), 2665–2666. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.09.033>
33. De Prost, N., Parrot, A., Cuquemelle, E., Picard, C., Antoine, M., Fleury-Feith, J., Mayaud, C., Boffa, J. J., Fartoukh, M., & Cadranel, J. (2012). Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis

- revisited. *Respiratory Medicine*, 106(7), 1021–1032.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.015>
34. Deotare, U., Merman, E., Pincus, D., Kraguljac, A. P., Croucher, D., Kumar, V., Ibrahimova, N., Minden, M. D., Lee, C., & Mehta, S. (2018). The utility and safety of flexible bronchoscopy in critically ill acute leukemia patients: a retrospective cohort study. *Canadian Journal of Anesthesia*, 65(3), 272–279.
<https://doi.org/10.1007/s12630-017-1041-7>
35. Depuydt, P., Kerre, T., Noens, L., Nollet, J., Offner, F., Decruyenaere, J., & Benoit, D. (2011). Outcome in critically ill patients with allogeneic BM or peripheral haematopoietic SCT: A single-centre experience. *Bone Marrow Transplantation*, 46(9), 1186–1191. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.255>
36. Dhodapkar, M. V., & Dhodapkar, K. M. (2015). Immune Modulation in Hematologic Malignancies. In *Seminars in Oncology* (Vol. 42, Issue 4, pp. 617–625). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.05.009>
37. Dimopoulou, I., Bamias, A., Lyberopoulos, P., & Dimopoulos, M. A. (2006). Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. In *Annals of Oncology* (Vol. 17, Issue 3, pp. 372–379). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj057>
38. Douglas, A. P., Smibert, O. C., Bajel, A., Halliday, C. L., Lavee, O., McMullan, B., Yong, M. K., van Hal, S. J., & Chen, S. C. A. (2021). Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Internal Medicine Journal*, 51(S7), 143–176. <https://doi.org/10.1111/imj.15591>
39. Dropulic, L. K., & Lederman, H. M. (2016). Overview of Infections in the Immunocompromised Host. *Microbiology Spectrum*, 4(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.dmih2-0026-2016>
40. Du Rand, I. A., Blaikley, J., Booton, R., Chaudhuri, N., Gupta, V., Khalid, S., Mandal, S., Martin, J., Mills, J., Navani, N., Rahman, N. M., Wrightson, J. M., & Munavvar, M. (2013). British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*, 68(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203618>
41. Elice, F., & Rodeghiero, F. (2012). Hematologic malignancies and thrombosis. In *Thrombosis Research* (Vol. 129, Issue 3, pp. 360–366). <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.11.034>

42. Evison, J. M., Rickenbacher, P., Ritz, R., Gratwohl, A., Haberthür, C., Elsasser, S., & Passweg, J. R. (2001). *Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors*.
43. Ferreyro, B. L., & Munshi, L. (2019). Causes of acute respiratory failure in the immunocompromised host. In *Current Opinion in Critical Care* (Vol. 25, Issue 1, pp. 21–28). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000569>
44. Ferreyro, B. L., Scales, D. C., Wunsch, H., Cheung, M. C., Gupta, V., Saskin, R., Thyagu, S., & Munshi, L. (2021). Critical illness in patients with hematologic malignancy: a population-based cohort study. *Intensive Care Medicine*, 47(10), 1104–1114. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06502-2>
45. Florescu, M., Cinteza, M., Vinereanu, D., & Carol, ". (2013). Maedica-a Journal of Clinical Medicine Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. In *Maedica A Journal of Clinical Medicine* (Vol. 8, Issue 1).
46. Froudarakis, M., Hatzimichael, E., Kyriazopoulou, L., Lagos, K., Pappas, P., Tzakos, A. G., Karavasilis, V., Daliani, D., Papandreou, C., & Briasoulis, E. (2013). Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 87, Issue 1, pp. 90–100). <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.12.003>
47. Gajic, O., & Moore, S. B. (2005). Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Mayo Clinic Proceedings*, 80(6), 766–770. <https://doi.org/10.4065/80.6.766>
48. Garcia, J. B., Lei, X., Wierda, W., Cortes, J. E., Dickey, B. F., Evans, S. E., & Ost, D. E. (2013). Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Annals of the American Thoracic Society*, 10(5), 432–440. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201304-097OC>
49. Giammarco, S., Chiusolo, P., Piccirillo, N., Di Giovanni, A., Metafuni, E., Laurenti, L., Sica, S., & Pagano, L. (2017). Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. In *Expert Review of Hematology* (Vol. 10, Issue 2, pp. 147–154). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1270754>
50. Hanania, A. N., Mainwaring, W., Ghebre, Y. T., Hanania, N. A., & Ludwig, M. (2019). Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. In *Chest*

- (Vol. 156, Issue 1, pp. 150–162). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.033>
51. Harpaz, R., Dahl, R. M., & Dooling, K. L. (2016). Prevalence of immunosuppression among US adults, 2013. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 316, Issue 23, pp. 2547–2548). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16477>
52. Hong, K. T., Kang, H. J., Kim, N. H., Kim, M. S., Lee, J. W., Kim, H., Park, K. D., Shin, H. Y., & Ahn, H. S. (2013). Peri-engraftment syndrome in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 48(4), 523–528. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.171>
53. Hughes, U. (2012). Pattern of Clinical Presentations in Immunocompromised Patient. In *Immunodeficiency* (pp. 178–189). InTech. <https://doi.org/10.5772/51519>
54. Jenq, R. R., & Van Den Brink, M. R. M. (2010). Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Individualized stem cell and immune therapy of cancer. In *Nature Reviews Cancer* (Vol. 10, Issue 3, pp. 213–221). <https://doi.org/10.1038/nrc2804>
55. Johkoh, T., Lee, K. S., Nishino, M., Travis, W. D., Ryu, J. H., Lee, H. Y., Ryerson, C. J., Franquet, T., Bankier, A. A., Brown, K. K., Goo, J. M., Kauczor, H. U., Lynch, D. A., Nicholson, A. G., Richeldi, L., Schaefer-Prokop, C. M., Verschakelen, J., Raouf, S., Rubin, G. D., ... Hatabu, H. (2021). Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-Related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper From the Fleischner Society. *Chest*, 159(3), 1107–1125. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.027>
56. Joos, L., Chhajed, P. N., Wallner, J., Battegay, M., Steiger, J., Gratwohl, A., & Tamm, M. (2007). Pulmonary infections diagnosed by BAL: A 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respiratory Medicine*, 101(1), 93–97. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.04.006>
57. Jung, J., Hong, H. L., Lee, S. O., Choi, S. H., Kim, Y. S., Woo, J. H., & Kim, S. H. (2002). Immune reconstitution inflammatory syndrome in neutropenic

- patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 8(3), 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.12.020>
58. Kanne, J. P., Yandow, D. R., & Meyer, C. A. (2012). Pneumocystis jiroveci pneumonia: High-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. In *American Journal of Roentgenology* (Vol. 198, Issue 6). <https://doi.org/10.2214/AJR.11.7329>
59. Kekre, N., & Connors, J. M. (2019). Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. In *Blood Reviews* (Vol. 33, pp. 24–32). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.06.002>
60. Kiehl, M. G., Beutel, G., Böll, B., Buchheidt, D., Forkert, R., Fuhrmann, V., Knöbl, P., Kochanek, M., Kroschinsky, F., La Rosée, P., Liebregts, T., Lück, C., Olgemoeller, U., Schalk, E., Shimabukuro-Vornhagen, A., Sperr, W. R., Staudinger, T., von Bergwelt Baildon, M., Wohlfarth, P., ... Schellongowski, P. (2018). Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support. *Annals of Hematology*, 97(7), 1271–1282. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3312-y>
61. Konstantinides, S. V., Meyer, G., Bueno, H., Galié, N., Gibbs, J. S. R., Agno, W., Agewall, S., Almeida, A. G., Andreotti, F., Barbato, E., Baumbach, A., Beygui, F., Carlsen, J., De Carlo, M., Delcroix, M., Subias, P. E., Gaine, S., Goldhaber, S. Z., Gopalan, D., ... Pepke-Zaba, J. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). In *European Heart Journal* (Vol. 41, Issue 4, pp. 543–603). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
62. Kontoyiannis, D. P. (2013). Rational approach to pulmonary infiltrates in leukemia and transplantation. In *Best Practice and Research: Clinical Haematology* (Vol. 26, Issue 3, pp. 301–306). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2013.10.012>
63. Koo, H. J., Lim, S., Choe, J., Choi, S. H., Sung, H., & Do, K. H. (2018). Radiographic and CT features of viral pneumonia. In *Radiographics* (Vol. 38, Issue 3, pp. 719–739). Radiological Society of North America Inc. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170048>

64. Kotloff, R. M., Ahyá, V. N., & Crawford, S. W. (2004). Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 170, Issue 1, pp. 22–48). American Thoracic Society. <https://doi.org/10.1164/rccm.200309-1322so>
65. Krcméry, V., Matejicka, F., Pichňová, E., Jurga, L., Sulcova, M., Kunová, A., & West, D. (1999). Documented Fungal Infections after Prophylaxis or Therapy with Wide Spectrum Antibiotics: Relationship Between Certain Fungal Pathogens and Particular Antimicrobials? In *Journal of Chemotherapy* (Vol. 11).
66. Lahmer, T., Neuenhahn, M., Held, J., Rasch, S., Schmid, R. M., & Huber, W. (2016). Comparison of 1,3-β-D-glucan with galactomannan in serum and bronchoalveolar fluid for the detection of *Aspergillus* species in immunosuppressed mechanically ventilated critically ill patients. *Journal of Critical Care*, 36, 259–264. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.06.026>
67. Lalami, Y., Paesmans, M., Muanza, F., Barette, M., Plehiers, B., Dubreucq, L., Georgala, A., & Klastersky, J. (2006). Can we predict the duration of chemotherapy-induced neutropenia in febrile neutropenic patients, focusing on regimen-specific risk factors? A retrospective analysis. *Annals of Oncology*, 17(3), 507–514. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj092>
68. Lateef, O., Shakoor, N., & Balk, R. A. (2005). Methotrexate pulmonary toxicity. In *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 4, Issue 4, pp. 723–730). <https://doi.org/10.1517/14740338.4.4.723>
69. Lemiale, V., Resche-Rigon, M., Mokart, D., Pène, F., Rabbat, A., Kouatchet, A., Vincent, F., Bruneel, F., Nyunga, M., Lebert, C., Perez, P., Meert, A. P., Benoit, D., Chevret, S., & Azoulay, E. (2015). Acute respiratory failure in patients with hematological malignancies: outcomes according to initial ventilation strategy. A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (Grrr-OH) study. *Annals of Intensive Care*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0070-z>
70. Lewinsohn, D. M., Leonard, M. K., Lobue, P. A., Cohn, D. L., Daley, C. L., Desmond, E., Keane, J., Lewinsohn, D. A., Loeffler, A. M., Mazurek, G. H., O'Brien, R. J., Pai, M., Richeldi, L., Salfinger, M., Shinnick, T. M., Sterling, T. R.,

- Warshauer, D. M., & Woods, G. L. (2017). Official American thoracic society/Infectious diseases society of America/Centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clinical Infectious Diseases*, 64(2), 111–115. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw778>
71. Ljungman, P., de la Camara, R., Robin, C., Crocchiolo, R., Einsele, H., Hill, J. A., Hubacek, P., Navarro, D., Cordonnier, C., & Ward, K. N. (2019). Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 19, Issue 8, pp. e260–e272). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30107-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0)
72. Maqbool, S., Nadeem, M., Shahroz, A., Naimat, K., Khan, I., Tahir, H., Rehman, A., Anwer, F., Iftikhar, R., & Lee, K. Y. (2023). Engraftment syndrome following Hematopoietic stem cell transplantation: a systematic approach toward diagnosis and management. In *Medical Oncology* (Vol. 40, Issue 1). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01894-7>
73. Mayaud, C., & Cadranet, J. (2000). A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax*, 55, 511–517.
74. Miller, W. T., Mickus, T. J., Barbosa, E., Mullin, C., Van Deerlin, V. M., & Shiley, K. T. (2011). CT of viral lower respiratory tract infections in adults: Comparison among viral organisms and between viral and bacterial infections. *American Journal of Roentgenology*, 197(5), 1088–1095. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.6501>
75. Morrone, D., & Morone, V. (2018). Acute pulmonary embolism: Focus on the clinical picture. In *Korean Circulation Journal* (Vol. 48, Issue 5, pp. 365–381). Korean Society of Cardiology. <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0314>
76. Mudd, T. W., Khalid, M., & Guddati, A. K. (2021). Cardiotoxicity of chemotherapy and targeted agents. In *Am J Cancer Res* (Vol. 11, Issue 4). www.ajcr.us/

77. Nassereddine, S., Rafei, H., Elbahesh, E., & Tabbara, I. (2017). Acute graft versus host disease: A comprehensive review. *Anticancer Research*, 37(4), 1547–1555. <https://doi.org/10.21873/anticanres.11483>
78. Ninin, E., Milpied, N., Moreau, P., André -Richet, B., Morineau, N., Mahé, B., Vigier, M., Imbert, B.-M., Morin, O., Harousseau, J.-L., & Richet, H. (2001). Longitudinal Study of Bacterial, Viral, and Fungal Infections in Adult Recipients of Bone Marrow Transplants. In *Bone Marrow Transplant Recipients • CID*. <https://academic.oup.com/cid/article/33/1/41/317129>
79. Pardo, E., Lemiale, V., Mokart, D., Stoclin, A., Moreau, A. S., Kerhuel, L., Calvet, L., Valade, S., De Jong, A., Darmon, M., & Azoulay, E. (2019). Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with hematological malignancies. *Intensive Care Medicine*, 45(12), 1732–1741. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05789-6>
80. Passweg, J. R., Baldomero, H., Chabannon, C., Basak, G. W., de la Cámara, R., Corbacioglu, S., Dolstra, H., Duarte, R., Glass, B., Greco, R., Lankester, A. C., Mohty, M., Peffault de Latour, R., Snowden, J. A., Yakoub-Agha, I., & Kröger, N. (2021). Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplantation*, 56(7), 1651–1664. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01227-8>
81. Pastores, S. M., & Voigt, L. P. (2010). Acute Respiratory Failure in the Patient with Cancer: Diagnostic and Management Strategies. In *Critical Care Clinics* (Vol. 26, Issue 1, pp. 21–40). <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.10.001>
82. Pène, F., Aubron, C., Azoulay, E., Blot, F., Thiéry, G., Raynard, B., Schlemmer, B., Nitenberg, G., Buzyn, A., Arnaud, P., Socié, G., & Mira, J. P. (2006). Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: A reappraisal of indications for organ failure supports. *Journal of Clinical Oncology*, 24(4), 643–649. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.9073>
83. Peter Donnelly, J., Chen, S. C., Kauffman, C. A., Steinbach, W. J., Baddley, J. W., Verweij, P. E., Clancy, C. J., Wingard, J. R., Lockhart, S. R., Groll, A. H., Sorrell, T. C., Bassetti, M., Akan, H., Alexander, B. D., Andes, D., Azoulay, E., Bialek, R., Bradsher, R. W., Bretagne, S., ... Pappas, P. G. (2020). Revision and update of

- the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clinical Infectious Diseases*, 71(6), 1367–1376. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
84. Pozzessere, C., Lazor, R., Jumeau, R., Peters, S., Prior, J. O., & Beigelman-Aubry, C. (2021). Imaging Features of Pulmonary Immune-related Adverse Events. In *Journal of Thoracic Oncology* (Vol. 16, Issue 9, pp. 1449–1460). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.05.017>
 85. Prebil, S. E. W., Andrews, J., Cribbs, S. K., Martin, G. S., & Esper, A. (2014). Safety of research bronchoscopy in critically ill patients. *Journal of Critical Care*, 29(6), 961–964. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.06.006>
 86. Pufall, M. A. (2015). Glucocorticoids and cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 872, 315–333. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_14
 87. Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., & Slutsky, A. S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA*, 307(23), 2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
 88. Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csósz, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Leiby, M. A., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Rangwala, R., & Brahmer, J. R. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1823–1833. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774>
 89. Roux, A., Canet, E., Valade, S., Gangneux-Robert, F., Hamane, S., Lafabrie, A., Maubon, D., Debourgogne, A., Le Gal, S., Dalle, F., Leterrier, M., Toubas, D., Pomares, C., Bellanger, A. P., Bonhomme, J., Berry, A., Durand-Joly, I., Magne, D., Pons, D., ... Azoulay, É. (2014). Pneumocystis jirovecii Pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerging Infectious Diseases*, 20(9), 1490–1497. <https://doi.org/10.3201/eid2009.131668>
 90. Safdar, A., & Armstrong, D. (2011). Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: Neutropenia,

- humoral, and splenic defects. *Clinical Infectious Diseases*, 53(8), 798–806.
<https://doi.org/10.1093/cid/cir492>
91. Sanchez, J. F., Ghamande, S. A., Midturi, J. K., & Arroliga, A. C. (2014). Invasive diagnostic strategies in immunosuppressed patients with acute respiratory distress syndrome. In *Clinics in Chest Medicine* (Vol. 35, Issue 4, pp. 697–712). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.08.008>
92. Schneider, B. J., Naidoo, J., Santomasso, B. D., Lacchetti, C., Adkins, ; Sherry, Anadkat, M., Michael, ; Atkins, B., Kelly, ; Brassil, J., Caterino, J. M., Chau, I., Davies, M. J., Marc, ; Ernstoff, S., Fecher, ; Leslie, Ghosh, M., Jaiyesimi, I., Mammen, J. S., ... Bollin, K. (2021). Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*, 39, 4073–4126. <https://doi.org/10.1200/JCO.21>
93. Schnell, D., Mayaux, J., Lambert, J., Roux, A., Moreau, A. S., Zafrani, L., Canet, E., Lemiale, V., Darmon, M., & Azoulay, É. (2013). Clinical assessment for identifying causes of acute respiratory failure in cancer patients. *European Respiratory Journal*, 42(2), 435–443. <https://doi.org/10.1183/09031936.00122512>
94. Skeate, R. C., & Eastlund, T. (2007). Wolters Kluwer Health | Lippincott Current Opinion in Hematology. In *Curr Opin Hematol* (Vol. 14).
95. Spitzer, T. R. (2001). Mini-review Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 27, 893–898. www.nature.com/bmt
96. Stephens, R. S., Psoter, K., Jones, R. J., & Merlo, C. A. (2022). Incidence and Outcomes of Respiratory Failure after Nonmyeloablative Related Haploidentical Blood or Marrow Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, 28(3), 160.e1-160.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.12.006>
97. Stroncek, D. F. (2007). Pulmonary Transfusion Reactions. *Seminars in Hematology*, 44(1), 2–14. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2006.09.014>
98. Sueki, H., Mizukawa, Y., & Aoyama, Y. (2018). Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. In *Journal of*

- Dermatology* (Vol. 45, Issue 1, pp. 3–9). Blackwell Publishing Ltd.
<https://doi.org/10.1111/1346-8138.14074>
99. Summers, C., Todd, R. S., Vercruyse, G. A., & Moore, F. A. (2022). *Acute Respiratory Failure*.
100. Sun, H. Y., & Singh, N. (2009). Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. In *Current Opinion in Infectious Diseases* (Vol. 22, Issue 4, pp. 394–402).
<https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32832d7aff>
101. Terbuch, A., Tiu, C., Candilejo, I. M., Scaranti, M., Curcean, A., Bar, D., Timon, M. E., Ameratunga, M., Ang, J. E., Ratoff, J., Minchom, A. R., Banerji, U., de Bono, J. S., Tunariu, N., & Lopez, J. S. (2020). Radiological Patterns of Drug-induced Interstitial Lung Disease (DILD) in Early-phase Oncology Clinical Trials. *Clinical Cancer Research*, 26(18), 4805–4813.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0454>
102. Vlaar, A. P. J., & Juffermans, N. P. (2013). Transfusion-related acute lung injury: A clinical review. In *The Lancet* (Vol. 382, Issue 9896, pp. 984–994). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62197-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62197-7)
103. Walter, J. M., & Wunderink, R. G. (2018). Testing for Respiratory Viruses in Adults With Severe Lower Respiratory Infection. In *Chest* (Vol. 154, Issue 5, pp. 1213–1222). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.06.003>
104. Weatherald, J., Bondeelle, L., Chaumais, M. C., Guignabert, C., Savale, L., Jaïs, X., Sitbon, O., Rousselot, P., Humbert, M., Bergeron, A., & Montani, D. (2020). Pulmonary complications of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. In *European Respiratory Journal* (Vol. 56, Issue 4). European Respiratory Society.
<https://doi.org/10.1183/13993003.00279-2020>
105. Weisdorf, D. J. (2003). Diffuse alveolar hemorrhage: An evolving problem? In *Leukemia* (Vol. 17, Issue 6, pp. 1049–1050). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402921>
106. Wieruszewski, P. M., Hrasevich, S., Gajic, O., & Yadav, H. (2018). Respiratory failure in the hematopoietic stem cell transplant recipient. *World Journal of Critical Care Medicine*, 7(5), 62–72.
<https://doi.org/10.5492/wjccm.v7.i5.62>

107. Wieruszewski, P. M., May, H. P., Peters, S. G., Gajic, O., Hogan, W. J., Dierkhising, R. A., Alkhateeb, H. B., & Yadav, H. (2021). Characteristics and outcome of periengraftment respiratory distress syndrome after autologous hematopoietic cell transplant. *Annals of the American Thoracic Society*, *18*(6), 1013–1019. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1032OC>
108. Wills, B., Brahmer, J. R., & Naidoo, J. (2018). Treatment of Complications from Immune Checkpoint Inhibition in Patients with Lung Cancer. In *Current Treatment Options in Oncology* (Vol. 19, Issue 9). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11864-018-0562-9>
109. Yadav, H., Nolan, M. E., Bohman, J. K., Cartin-Ceba, R., Peters, S. G., Hogan, W. J., Gajic, O., & Kor, D. J. (2016). Epidemiology of acute respiratory distress syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Critical Care Medicine*, *44*(6), 1082–1090. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001617>
110. Youssef, J., Novosad, S. A., & Winthrop, K. L. (2016). Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. In *Rheumatic Disease Clinics of North America* (Vol. 42, Issue 1, pp. 157–176). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.004>
111. Zahid, M. F., Murad, M. H., Litzow, M. R., Hogan, W. J., Patnaik, M. S., Khorana, A., Spyropoulos, A. C., & Hashmi, S. K. (2016). Venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation—a systematic review and meta-analysis. In *Annals of Hematology* (Vol. 95, Issue 9, pp. 1457–1464). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2673-3>
112. Zhang, Z., Wang, C., Peters, S. G., Hogan, W. J., Hashmi, S. K., Litzow, M. R., Patnaik, M. S., Niven, A. S., & Yadav, H. (2021). Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes of Diffuse Alveolar Hemorrhage After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Chest*, *159*(6), 2325–2333. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.008>
113. Zompatori, M., Ciccarese, F., & Fasano, L. (2014). Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Review*, *23*(134), 519–530. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001314>

