

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Imunossupressão pós transplante
de Medula Óssea

Dezembro/2016



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunossupressão Pós- Transplante de medula Óssea foi avaliado pelos membros do Plenário da CONITEC, em sua 51ª Reunião Ordinária, que deliberou a recomendação preliminar favorável ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunossupressão Pós-Transplante de Medula Óssea segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 30 de novembro e 1º de dezembro de 2016, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE IMUNOSSUPRESSÃO PÓS-TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA



ÍNDICE

LISTA DAS ILUSTRAÇÕES E TABELAS	XI
1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA	12
2. INTRODUÇÃO	13
2.1. DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO AGUDA (DECHA): DEFINIÇÕES	15
2.1.1. EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO.....	15
2.1.2. DIAGNÓSTICO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA	16
Figura 1. Regra dos nove: proporção de acometimento da superfície corporal para adultos e crianças	17
2.1.3. ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO DA DECHA	19
Tabela 1: Estadiamento da DECHa por órgão.....	20
Tabela 2: Graduação global da DECHa.....	20
2.2. DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO CRÔNICA (DECHC): DEFINIÇÕES.....	21
2.2.1. DIAGNÓSTICO DA DECHC.....	22
2.2.2. MANIFESTAÇÕES E ÓRGÃOS ESPECÍFICOS DA DECHC.....	23
Tabela 3: Sinais e sintomas da DECH crônica	23
2.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE DECHA E DECHC.....	26
2.3.1. SISTEMA CLÍNICO DE PONTUAÇÃO DOS ÓRGÃOS	27
PONTUAÇÃO GLOBAL DA DECHC.....	27
Tabela 4: Gravidade global da DECHc pelo NIH.....	28
2.4. INDICAÇÃO PARA TRATAMENTO SISTÊMICO.....	29
2.5. AVALIAÇÃO DO RISCO DA MORTALIDADE RELACIONADA AO TRANSPLANTE (MRT) NÃO ASSOCIADA À RECAÍDA	30
3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)	31
4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	31
5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
6. TRATAMENTO	32
6.1. PROFILAXIA DA DECHA (OU INDUÇÃO)	32
6.1.1. TRATAMENTO BASEADO NOS INIBIDORES DA CALCINEURINA	33



Ciclosporina e Metotrexato	33
Tacrolimo e Metotrexato	34
Tacrolimo e Sirolimo	35
Precursores do Ácido Micofenólico (micofenolato de mofetila ou sódio) e Inibidor de Calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo)	36
6.1.1. TRATAMENTO COM OUTROS AGENTES	37
Imunoglobulinas Antitimócitos	37
Ciclofosfamida	37
Prednisona	38
6.2. PROFILAXIA DA DECH	38
6.3. ESQUEMAS ATUAIS DE ADMINISTRAÇÃO DE PROFILAXIA, PARA EVITAR DECH	39
<i>Profilaxia DECH: condicionamento mieloablativo</i> ⁷⁴	40
Ciclosporina	40
Tacrolimo	41
Metotrexato	42
Imunoglobulina antitimócitos (coelho)	42
<i>Profilaxia DECH: condicionamento não mieloablativo ou de intensidade reduzida</i> ⁷⁴	43
Ciclosporina	43
Tacrolimo	44
Micofenolato de mofetila/ Micofenolato de sódio	44
Imunoglobulina antitimócitos (coelho)	45
<i>Profilaxia DECH: sangue de cordão umbilical</i> ⁷⁴	45
<i>Profilaxia DECH: TCTH haploidênticos</i>	45
Ciclofosfamida	45
Ciclosporina	46
Tacrolimo	46
Micofenolato de mofetila/ Micofenolato de sódio	47
Tabela 5: Medicamentos utilizados na profilaxia da DECH	48
6.4. TRATAMENTO DA DECH AGUDA	50
<i>DECHa grau I</i>	50
<i>DECHa grau II-IV</i>	50
Tratamento de DECHa em 1ª linha:	52
Tratamento de 2ª linha para DECHa grau II-IV	53
Definição de DECHa corticorefratária	53
Considerações para pesquisas e futuras atualizações deste PCDT	53
Tratamento de DECHa corticorefratária	54
Tacrolimo	54
Micofenolato de mofetila (MMF)	55
Fotoférese extracorpórea (FEC)	55
Globulina antitimocítica (ATG)	56
Sirolimo (rapamicina)	57



Anticorpos contra o receptor IL-2.....	58
6.5. TRATAMENTO DA DECH CRÔNICA (DECHC)	58
<i>Tratamento da DECHc leve</i>	58
Tabela 6: Indicação para tratamento sistêmico ^{36,155}	59
<i>Tratamento da DECHc moderada e grave</i>	60
Tratamento sistêmico de primeira linha	60
Tabela 7: Tratamento de primeira linha da DECHC	61
Tratamento sistêmico de segunda linha	62
Micofenolato de mofetil	62
Inibidores do receptor dos mamíferos para Rapamicina (mTOR):	
sirolimo e everolimo.....	63
Metotrexato em baixa dose (MTX)	64
Inibidores de calcineurina (CI) - tacrolimo.....	66
Irradiação toracoabdominal em baixa dose.....	66
Pulso de metilprednisolona	67
Tabela 8: Tratamento de Segunda Linha da DECHc.....	67
Considerações para pesquisas e futuras atualizações deste PCDT	70
Tabela 9: Tratamento de Terceira Linha da DECHc	70
Fotoaférese extracorpórea (FEC)	71
Células mesenquimais.....	72
Pentostatina	73
Talidomida.....	74
Hidroxicloroquina.....	75
Azatioprina	75
Etretinato / Isotretinoína	76
Clofazimina.....	76
6.6. TERAPIAS ADJUVANTES NO TRATAMENTO DA DECHC ÓRGÃO-ESPECÍFICO	77
<i>Terapia adjuvante do trato gastrointestinal (TGI)</i>	77
<i>Terapia adjuvante pulmonar</i>	78
<i>Terapia adjuvante dermatológica</i>	78
Terapia tópica direta na pele intacta.....	79
Terapia com radiação ultravioleta	79
Medidas de prevenção para o desenvolvimento e exacerbação da DECH	80
Terapia tópica e cuidados para pele não intacta	80
<i>Terapia adjuvante para DECHc com envolvimento oral</i>	81
Tabela 10: Terapias adjuvantes possíveis para DECH oral.....	82
<i>Terapia adjuvante oftalmológica</i>	83
Tratamento adjuvante oftalmológico	84
Lubrificação	84
Controle da evaporação.....	84
Controle da drenagem	84
Tabela 11: Terapia adjuvante para DECHc ocular.....	85
<i>Terapia adjuvante ginecológica</i>	86



Tratamento adjuvante ginecológico.....	86
Fase aguda.....	86
Medidas de suporte.....	87
Fase crônica ou sequelas tardias.....	88
Medidas preventivas.....	88
Sexualidade.....	88
Tabela 12: Terapia adjuvante da DECHc genital.....	89
<i>Terapia adjuvante da DECHc hepática.....</i>	<i>89</i>
7. BENEFÍCIOS ESPERADOS.....	90
8. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER).....	90
9. REFERÊNCIAS.....	91
10. APÊNDICES.....	118
APÊNDICE 1. PONTUAÇÃO DOS ÓRGÃOS COM DECHC.....	118
<i>Orientações e Instrumentos.....</i>	<i>118</i>
<i>Sistema clínico de pontuação dos órgãos.....</i>	<i>118</i>
<i>Instrumento para Pontuação dos Órgãos com DECHc.....</i>	<i>120</i>
Suplemento do Apêndice 1: Avaliação da DECHc do Trato Genital e Formulário de pontuação.....	125
APÊNDICE 2: TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE.....	127
APÊNDICE 3: ALGORITMO PARA PROFILAXIA DA DECH.....	131
APÊNDICE 4: ALGORITMO DA DURAÇÃO DA PROFILAXIA DA DECH.....	133
APÊNDICE 5: ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DA DECH AGUDA.....	134
APÊNDICE 6: ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DA REATIVAÇÃO DA DECH AGUDA.....	135
APÊNDICE 7: ALGORITMO PARA TRATAMENTO DE 1ª LINHA DA DECH MODERADA OU GRAVE.....	135
APÊNDICE 8: ALGORITMO PARA TRATAMENTO DE 2ª LINHA DA DECH MODERADA OU GRAVE.....	136
APÊNDICE 9: ALGORITMO PARA TRATAMENTO DE 3ª LINHA DA DECH MODERADA OU GRAVE.....	136



LISTA DAS ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Figura 1. Regra dos nove: proporção de acometimento da superfície corporal para adultos e crianças

Tabela 1: Estadiamento da DECHa por órgão

Tabela 2: Graduação global da DECHa

Tabela 3: Sinais e sintomas da DECH crônica

Tabela 4: Gravidade global da DECHc pelo NIH

Tabela 5: Medicamentos utilizados na profilaxia da DECH

Tabela 6: Indicação para tratamento sistêmico^{5,6}

Tabela 7: Tratamento de primeira linha da DECHc

Tabela 8: Tratamento de Segunda Linha da DECHc

Tabela 9: Tratamento de Terceira Linha da DECHc

Tabela 10: Terapia adjuvante para DECH oral

Tabela 11: Terapia adjuvante para DECHc ocular

Tabela 12: Terapia adjuvante da DECHc genital

Erro! Indicador não

APÊNDICE 1: PONTUAÇÃO DOS ÓRGÃOS COM DECHc	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
Suplemento do Apêndice 1: Avaliação da DECHc do Trato Genital e Formulário de pontuação	Erro! Indicador não
APÊNDICE 2: TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
APÊNDICE 3: ALGORITMO PARA PROFILAXIA DA DECH.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
APÊNDICE 4: ALGORITMO DA DURAÇÃO DA PROFILAXIA DA DECH	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
APÊNDICE 5: ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DA DECH AGUDA.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
APÊNDICE 6: ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DA REATIVAÇÃO DA DECH AGUDA	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
APÊNDICE 7: ALGORITMO PARA TRATAMENTO DE 1ª LINHA DA DECH MODERADA OU GRAVE	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
APÊNDICE 8: ALGORITMO PARA TRATAMENTO DE 2ª LINHA DA DECH MODERADA OU GRAVE	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
APÊNDICE 9: ALGORITMO PARA TRATAMENTO DE 3ª LINHA DA DECH MODERADA OU GRAVE	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE IMUNOSSUPRESSÃO PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO AGUDA E CRÔNICA EM TRANSPLANTES DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca na base de dados Medline/Pubmed com a expressão “Graft versus Host Disease”[Mesh] AND “Prophylaxis”[Mesh]. Da busca, realizada em 09 de setembro de 2015 e limitada a artigos em humanos, ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e controlados, metanálises e artigos de revisão, resultaram em 328 artigos, sendo 55 artigos relevantes para a consulta.

O livro UpToDate, versão 17.0 e 23.0, disponível no site www.uptodateonline.com, também foi consultado para a profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro.

Foi realizada busca, nos últimos cinco anos, na base de dados Medline/Pubmed com a expressão “Acute and Chronic Graft versus Host Disease”[Mesh] AND “Treatment”[Mesh]. Da busca, realizada em 09 de setembro de 2015 e limitada a artigos em humanos, ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e controlados, metanálises e artigos de revisão, resultaram em 304 artigos, sendo 22 artigos relevantes para a consulta.

O livro UpToDate, versão 17.0, disponível no site www.uptodateonline.com, também foi consultado para a o tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica.



2. INTRODUÇÃO

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico é utilizado como terapia curativa para um grande número de doenças hematológicas ou não, de natureza maligna ou benigna. Nas doenças malignas, o sistema imunológico do doador reconhece células tumorais residuais como “estranhas” do ponto de vista imune e é capaz de erradicá-las do organismo, configurando o que se descreve como efeito “enxerto *versus* tumor” (EVT)¹. Dessa forma, o TCTH é considerado uma forma eficaz de imunoterapia no tratamento das neoplasias humanas. Mais de 20.000 TCTH são realizados anualmente em diversos centros mundiais, primariamente para tratamento das neoplasias hematológicas. No Brasil, em 2015, segundo o registro brasileiro de transplantes da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, foram realizados em 2015 2137 transplantes, sendo 1344 autólogos e 793 alogênicos. Modificações nos esquemas terapêuticos e de tratamento de suporte implementados nas décadas passadas foram capazes de reduzir a mortalidade pós transplante não relacionada à recaída da doença maligna (TRM)². Essas abordagens aumentaram significativamente a sobrevida global pós TCTH. Paralelamente a prática clínica do TCTH evoluiu de um contexto onde eram utilizados principalmente doadores HLA idênticos e aparentados com esquemas citoredutores e mieloablativos, predominante há 20 anos, para um cenário atual bem mais complexo e diversificado.

A introdução de fontes alternativas de células progenitoras como sangue periférico, cordão umbilical, doadores haploidênticos e regimes de condicionamento de toxicidade reduzida (não mieloablativos) contribuíram para essa mudança.²

Apesar desse novo cenário, a presença do efeito EVT permanece como um fator determinante para a erradicação da doença maligna e maior sobrevida livre de recaída a longo prazo. Infelizmente, parte das células imunocompetentes do doador, responsáveis pelo EVT, também reconhecem como “estranhas” células dos diferentes sistemas orgânicos e tecidos do receptor (exemplo: pele, fígado), gerando desordens multissistêmicas denominadas Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda e Crônica (DECHa e DECHc). Ambas as manifestações representam atualmente umas das principais barreiras para a utilização mais eficiente e bem sucedida dessa modalidade de terapia celular e contribuem significativamente para a mortalidade relacionada ao TCTH. Apesar do uso profilático de drogas imunossupressoras, aproximadamente 50% dos receptores de TCTH desenvolvem DECH com variados graus de severidade e mortalidade que pode atingir 20% dos pacientes transplantados³. Recentemente



foi publicada uma comparação entre os principais desfechos e resultados do TCTH em diferentes períodos de tempo (1993-1997 e 2003-2007)⁴. Considerando todas as indicações para transplante, 70% dos pacientes da coorte mais recente evoluíram com a forma mais grave de DECHa (grau II-IV) em comparação com 77% no primeiro grupo, o que expressa a alta incidência dessa complicação sem melhora significativa nas últimas décadas. Os dados publicados, quanto à incidência e gravidade da DECHc, são mais heterogêneos, mas estima-se que 60 a 80% dos sobreviventes a longo prazo do TCTH apresentam algum grau de atividade da doença com indicação de terapia imunossupressora por longos períodos pós transplante⁵.

Até o presente momento, não é possível dissociar na prática clínica (*in vivo*) ambos efeitos do enxerto (EVT e DECH), e qualquer estratégia utilizada para diminuir o impacto da DECH na morbimortalidade pós-TCTH também deverá considerar um possível aumento no risco de recidiva do câncer. Além disso, essas estratégias podem diminuir no hospedeiro a geração de uma resposta mais eficiente às infecções oportunistas^{6,7}. As principais subpopulações celulares responsáveis por ambos efeitos são os linfócitos T, sendo a utilização de anticorpos policlonais anti-T (por exemplo: imunoglobulina antitimócitos) uma abordagem tradicional na profilaxia da DECH. No entanto, apesar do seu uso se correlacionar com menor incidência da complicação imune, não se observou melhora na sobrevida global⁸. Portanto, apesar dos conhecimentos adquiridos recentemente sobre a fisiopatogenia da DECH e EVT, advindos de modelos murinos⁹ e estudos em seres humanos, a DECH especialmente na forma crônica, ainda permanece um alto preço a ser pago pela cura da malignidade.

As manifestações clínicas da DECHa costumam apresentar um *rash* macular cutâneo característico, náusea persistente e/ou vômitos frequentes, dor abdominal em cólica com diarreia e alterações laboratoriais colestáticas (níveis séricos elevados de bilirrubina). Esse quadro contrasta com o espectro de manifestações da DECHc que também incluem a pele, mas num aspecto semelhante ao líquen plano ou comprometendo as camadas cutâneas mais profundas como na esclerodermia *de novo*. As mucosas orais, oculares e do trato genital tornam-se ressecadas, podendo até evoluir com úlceras e também acometendo o trato gastro intestinal (esclerose esofagiana). Essa síndrome assemelha-se as doenças do colágeno e autoimune na sua apresentação.

A divisão da DECH em aguda e crônica foi classicamente feita com base em critérios unicamente temporais, antes ou depois do D+100 pós TCTH¹⁰. No entanto, essa divisão foi revista recentemente valorizando o quadro clínico em detrimento ao momento do seu surgimento, como será descrito nos tópicos posteriores.



2.1. Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHA): definições

Em 2005 foi publicado um documento de consenso do NIH (*National Institutes of Health*) cujo objetivo foi abordar diversos aspectos do diagnóstico, classificação e tratamento da DECHc, entre outros aspectos¹¹. Dessa maneira, foi possível estabelecer distinções claras que separavam essas duas entidades a partir da melhor caracterização da DECHc. A classificação original da DECHA foi publicada inicialmente em 1974 e utilizava apenas o critério temporal. A partir de 2005, os pacientes que apresentavam a síndrome clínica antes do D+100 foram considerados como portadores de “DECH aguda clássica” e se surgisse depois do D+100, geralmente após redução da imunossupressão, era classificada como “DECHA tardia, persistente ou recorrente”.

2.1.1. Epidemiologia e fatores de risco

Numerosos estudos identificaram os seguintes fatores de risco para maior incidência de DECHA^{12,13,14}:

- Disparidade na compatibilidade HLA entre doador e paciente (HLA *mismatch* ou doador não aparentado);
- Doador e paciente de sexos diferentes (especialmente doadora feminina para receptor masculino);
- Intensidade do regime de condicionamento;
- Regime profilático utilizado;
- Fonte de células progenitoras (sangue periférico ou medula > cordão).

A incidência e severidade da DECHA também parece aumentar com maior índice de co-morbidades pré TCTH¹⁵. No entanto, estimativas fidedignas de sua incidência são dificultadas pela variabilidade no seu diagnóstico e graus de severidade nas diferentes coortes publicadas. Podem variar de 9 a 50% em receptores de enxertos aparentados HLA idênticos. Uma análise recente feita pelo *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* publicada em 2012 avaliou uma coorte de 5561 pacientes, 3191 receptores de enxertos HLA idênticos aparentados e 2370 de doadores não aparentados¹⁶. Após um seguimento de 40 meses, a incidência de formas mais graves de DECHA foi observada



respectivamente em 39% e 59% dos pacientes. Foi observado também que os receptores de condicionamentos sem irradiação total no corpo (ICT), com menor disparidade HLA e uso de cordão evoluíam com menos DECHa. Enquanto os regimes de condicionamento, usualmente, são inerentes à doença de base, a escolha da fonte dos progenitores (Medula Óssea, Sangue Periférico ou cordão umbilical) pode minimizar a ocorrência das formas graves da DECHa.

2.1.2. Diagnóstico e apresentação clínica

A DECHa ocorre classicamente no período imediato pós-transplante paralelamente a elevação das contagens leucocitárias pós aplasia (“pega”). Alguns médicos utilizam o termo “DECH hiperaguda ou de início precoce” para descrever os sintomas da doença que se apresenta até o D+14.

A pele, trato gastrointestinal e fígado são os principais órgãos alvo afetados na DECHa. O primeiro órgão acometido usualmente é a pele, na forma de um *rash* maculopapular nas regiões da nuca, orelhas, ombros (extremidade cefálica), palmas das mãos e plantas dos pés. Pode se disseminar por toda superfície corpórea (SC) tornando-se confluyente e pruriginoso, às vezes até doloroso. Na forma severa, assemelha-se a síndrome de Stevens-Johnson com lesões bolhosas secundárias a necrose da epiderme.

O grau de envolvimento cutâneo é quantificado pela extensão e severidade das lesões como descrito a seguir:

- ✓ Estágio 1: *rash* maculopapular acometendo < 25% da SC;
- ✓ Estágio 2: *rash* maculopapular entre 25 e 50% da SC;
- ✓ Estágio 3: eritrodermia generalizada;
- ✓ Estágio 4: eritrodermia generalizada COM formação de bolhas, geralmente associada à descamação.

O cálculo da superfície corpórea acometida é distinta em adultos e crianças (Figura 1).

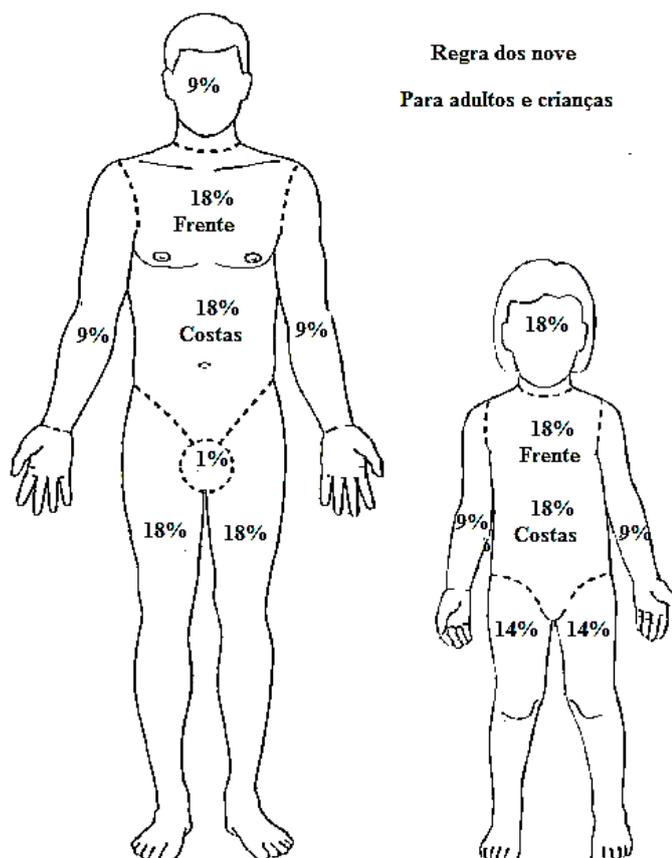


Figura 1. Regra dos nove: proporção de acometimento da superfície corporal para adultos e crianças

Com relação ao trato gastrointestinal (TGI), observa-se frequentemente acometimento das porções superior e inferior. A apresentação clínica varia de náuseas, vômitos e anorexia até diarreia e dor abdominal. O diagnóstico pode ser confirmado por exame histopatológico obtido através de endoscopia digestiva alta, biópsia retal ou colonoscopia. Os resultados de diversos estudos, em especial uma coorte prospectiva recente, sugerem que a maioria dos casos de DECHA do TGI pode ser feita através das biópsias de reto¹⁷. Cabe ressaltar que uma biópsia retal negativa não afasta DECHA, necessitando de endoscopias posteriores para firmar o diagnóstico e diferenciar de outras patologias comuns no pós TCTH imediato, como infecções, por exemplo.

O grau de envolvimento do TGI é quantificado pela severidade da diarreia como descrito a seguir:

- ✓ Estágio 1: diarreia de 500ml a 1000ml/24h; crianças 10–19,9 ml/kg/dia
- ✓ Estágio 2: diarreia de 1000 a 1500ml/24h; crianças 20–30 ml/kg/dia
- ✓ Estágio 3: diarreia de 1500 a 2000ml/24h; crianças >30 ml/kg/dia



- ✓ Estágio 4: diarreia >2000ml OU dor abdominal OU íleo paralítico.

O acometimento do TGI inferior é geralmente severo com diarreia acompanhada ou não de hematoquezia e cólicas abdominais. O volume diarreico pode ser superior a 10 litros/24h, de padrão aquoso com progressão frequente para sanguinolento. A necessidade de suporte hidroeletrólítico com transfusão de hemocomponentes é comum, cursando também com instabilidade hemodinâmica e uso de opiáceos para controle da dor, o que geralmente piora a motilidade intestinal^{10,18}. Como a diarreia é um sintoma frequente no pós TCTH imediato, causada por toxicidade orgânica, pelo condicionamento ou pelo uso de antibióticos de amplo espectro, o exame histopatológico é uma ferramenta diagnóstica bastante útil, além da pesquisa para toxinas bacterianas (ex: *Clostridium difficile*). Na histopatologia também é possível afastar a concomitância de infecção pelo citomegalovírus que não necessariamente causa positividade da antigenemia. Essa infecção pode mimetizar o quadro clínico e histológico da DECHa no intestino, requerendo pesquisa direta de replicação viral no material da biópsia.

O acometimento da porção superior do TGI também deve ser diferenciado de infecções pelo vírus *herpes simplex*, esofagite por *candida*, gastrite, ulcera péptica e toxicidade secundária ao condicionamento, corroborando aqui também o papel da endoscopia para diagnóstico diferencial. O paciente pode evoluir com dispepsia e intolerância alimentar, além das náuseas e vômitos. Essa forma de DECHa parece ser mais sensível a terapia imunossupressora. No entanto, os casos não responsivos evoluem frequentemente para DECHa TGI baixo, o que sugere um caráter progressivo na etiopatogenia dessa doença.

A lesão hepática pela DECHa usualmente ocorre em pacientes com sinais de DECHa cutânea e/ou de TGI. Raramente o fígado é afetado de forma moderada ou severa sem acometimento dos outros órgãos. Há alteração nas provas de função hepática (PFH) com elevação da bilirrubina total (forma conjugada predominante) e da fosfatase alcalina. Pode evoluir com hepatomegalia dolorosa, retenção hídrica e prurido. A coagulopatia ocorre, menos frequentemente. Essas anormalidades na PFH refletem a destruição dos canalículos biliares levando a colestase. Porém, essas alterações laboratoriais são inespecíficas, devendo ser diferenciadas de outras desordens como Síndrome de Obstrução Sinusoidal (SOS), hepatopatas virais, toxicidade das drogas utilizadas no condicionamento ou na profilaxia da DECH (ciclosporina, metotrexato). Ainda que a presença de *rash* concomitante sugira evidência de DECHa hepática, a biópsia também tem um papel importante, mas geralmente não é factível pela frequente plaquetopenia com risco de sangramento agudo. Quando disponível, a biópsia hepática transjugular [disponível no SUS como 0210010207portografia trans-hepatica +



0201010208 biopsia de fígado em cunha / fragmento] pode ser de grande ajuda pelos achados histológicos característicos¹⁹.

Segue abaixo a graduação da DECHa hepática, baseada na bilirrubina sérica:

- ✓ Estágio 1: bilirrubina 2-3 mg/dl;
- ✓ Estágio 2: bilirrubina 3-6 mg/dl;
- ✓ Estágio 3: bilirrubina 6-15 mg/dl;
- ✓ Estágio 4: bilirrubina > 15 mg/dl.

Apesar de bem menos frequentes, outros órgãos/sistemas orgânicos podem ser acometidos na DECHa. A liberação de citocinas e quimiocinas características dessa doença podem comprometer diretamente o sistema hematopoiético resultando em citopenias (principalmente plaquetopenia), atrofia tímica e hipogamaglobulinemia (IgA > IgG)²⁰. Os olhos podem se apresentar com hemorragia conjuntival, fotofobia e lagofalmo. As glomerulonefrites também são descritas, apesar de quadros típicos de síndrome nefrótica serem mais comuns no contexto da DECHc.

Estudos da década de 80 com modelos murinos, já evidenciavam uma lesão direta dos tecidos linfóides do paciente pela DECHa. Apesar de aparentemente menos expressivo clinicamente em seres humanos, esse impacto pode ser inferido na geração de resposta imune menos efetiva a vacina da pólio, por exemplo, em pacientes acometidos pela DECH^{21,22}.

2.1.3. Estadiamento e classificação da DECHa

O primeiro sistema de estadiamento da DECHa foi publicado em 1974 por Glucksberg e cols¹⁰. Cada órgão era avaliado separadamente de acordo com o estágio de acometimento clínico/laboratorial e os dados resultantes forneciam uma graduação global da DECH (tabelas: 1 e 2).

Cabe ressaltar que a tabela 2 acrescenta informações sobre o status de *performance* clínica/funcional não presentes originalmente, mas que foram acrescentados à escala proposta por Glucksberg após várias reuniões de consenso e workshops da década de 90^{23,24}. No entanto, esse dado adicional não pareceu acrescentar modificações quanto ao prognóstico, além de usar um critério subjetivo e sujeito a variáveis inter-observador. Dessa forma, a classificação de 1974 segue em uso regular pela maioria dos centros mundiais, sendo um bom preditor de sobrevida global.



Tabela 1: Estadiamento da DECHa por órgão

Estágio	Achados cutâneos	Achados hepáticos	Achados intestinais
+	Exantema maculopapular em <25% da superfície corporal	Bilirrubina: 2-3 mg/dL	Diarreia (500-1000 mL) persistente e náuseas; crianças 10–19,9 ml/kg/dia
++	Exantema maculopapular em 25-50% da superfície corporal	Bilirrubina: 3-6 mg/dL	Diarreia (1000-1500 mL); crianças 20-30 ml/kg/dia
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina: 6-15 mg/dL	Diarreia > 1500 mL; crianças > 30 ml/kg/dia
++++	Descamação e bolhas	Bilirrubina > 15 mg/dL	Dor com ou sem obstrução

Tabela 2: Gradação global da DECHa

Grau/estágio	Pele	Fígado	Intestino	Distúrbio funcional
0 (nenhum)	0	0	0	0
I (leve)	+ a ++	0	0	0
II (moderado)	+ a +++	+	+	+
III (grave)	++ a +++	++ a +++	++a+++	++
IV (com risco de morte)	++ a ++++	++a++++	++a++++	+++

A gradação inicial da DECHa é importante para avaliar resposta à profilaxia ou ao tratamento, além correlacionar-se a sobrevida global pós TCTH²⁵. O efeito benéfico da DECHa na sobrevida global seria expresso por uma menor taxa de recaída da malignidade (EVT), porém, não se observa correlação direta entre a magnitude dos dois eventos e a mortalidade aumentada pelas lesões orgânicas secundárias à DECHa e infecções oportunistas. Pacientes que evoluem com as formas moderada ou grave da doença (graus II-IV global) apresentam uma taxa de mortalidade significativamente maior que àqueles com forma leve. As formas moderada e grave ocorrem aproximadamente em 40% de todos os TCTH alogênicos e sem a profilaxia efetiva torna-se uma grave complicação especialmente ao se utilizarem doadores não aparentados ou familiares HLA não idênticos (exemplo: haplo TCTH)^{26, 27}.

Alguns grupos, como o Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC), tem aplicado uma subclassificação da DECHa global moderada (grau II) em 2 apresentações distintas (IIa e IIb) baseada em diferentes aspectos clínico-laboratoriais²⁸. O subtipo IIa considerado menos agressivo, é composto pelas seguintes manifestações:

- a) rash cutâneo < 50% SC sem progressão rápida nas primeiras 6-24h de evolução;



b) anorexia, náuseas, vômitos ou diarreia <1000 ml/24h (estágio 1 + de TGI) e ausência de alterações hepáticas ou no máximo estágio 1+.

Enquanto o subtipo IIb apresenta um quadro clínico mais severo, apresentando qualquer um dos achados a seguir:

- a) rash \geq 50% SC ou de rápida evolução e/ou;
- b) níveis mais elevados de bilirrubinas sérica com diarreia também presente.

Apesar dessa dicotomia da DECHa grau II ser o racional para terapias diferenciadas²⁹, como se verá a seguir, ainda necessita ser validada prospectivamente, com utilização ainda restrita até o momento. A classificação da DECHa nas formas clássica e tardia/recorrente, conforme a proposta do consenso do NIH¹⁰ será abordada adiante mais detalhadamente em conjunto com a DECHc.

2.2. Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc): definições

A DECHc é a maior causa de morbidade e mortalidade tardia do TCTH alogênico³⁰⁻³³ ocorrendo em 30-70% dos pacientes³⁰⁻³³. A incidência cumulativa em 2 anos da DECHc, definida pelos critérios do *National Institute of Health* (NIH), após TCTH alogênico com medula óssea ou sangue periférico de doadores aparentados ou não aparentados, em um estudo que avaliou os fatores de risco para a DECHa e DECHc, foi de 34% (variação de 32%-35%)¹⁴. As manifestações clínicas da DECHc podem ser restritas a um único órgão ou local ou pode ser disseminada, com profundo impacto na qualidade de vida^{32,34}. Esta complicação imunológica assemelha-se à doenças autoimunes com manifestações clínicas de doenças vasculares do colágeno, tais como líquen plano oral, ceratoconjuntivite *sicca*, xerostomia, poliserosite, esofagite e estenose de esôfago, ulceração e estenose vaginal, doença hepática obstrutiva intra-hepática, doença pulmonar obstrutiva, esclerodermia, fascíte e miosite. As manifestações clínicas quase sempre aparecem no primeiro ano do transplante, mas alguns casos desenvolvem muitos anos após o transplante^{31,33,35}. A fisiopatologia da DECHc envolve inflamação, imunidade celular, humoral e fibrose³².

O perfil de risco para a DECHa e DECHc, diagnosticadas pelos critérios do consenso do NIH 2005¹¹, foi similar num grande estudo comparativo, mas com algumas diferenças notáveis¹⁴. Chama a atenção que os fatores de risco associados à DECHc não mudaram após o



ajuste para a DECHa prévia, sugerindo que a DECHc não é simplesmente uma evolução da DECHa progressiva¹⁴.

O diagnóstico e a pontuação da gravidade da DECHc podem ser desafiadores por várias razões: entendimento limitado da fisiopatologia, coexistência de manifestações da DECHa, ferramentas para avaliação da pontuação pouco validadas e falta de biomarcadores para o diagnóstico e avaliação da atividade da doença³⁶.

Vários estudos retrospectivos, e um grande prospectivo, validaram muitos aspectos dos critérios diagnósticos e do estadiamento do consenso do NIH 2005¹¹ incluindo a pontuação nos órgãos, a gravidade global e as categorias da DECH³⁷⁻⁵². Em 2014 o Grupo de Trabalho do Diagnóstico e Estadiamento da DECHc do Consenso do NIH³⁶ atualizou os critérios diagnósticos e do estadiamento da DECHc.

2.2.1. Diagnóstico da DECHc

São as manifestações clínicas, e não o tempo de início dos sintomas após o TCTH, que determinam se a DECH é aguda ou crônica³⁶. Sinais e sintomas diagnósticos se referem àquelas manifestações que estabelecem a presença de DECHc sem a necessidade de mais testes ou evidências de outros órgãos acometidos³⁶. Sinais e sintomas distintos se referem àquelas manifestações que não são comumente encontradas na DECHa, mas não são consideradas suficientes para estabelecer um diagnóstico preciso de DECHc³⁶.

Testes adicionais, em algumas situações, podem ser necessários para o diagnóstico, tais como a biópsia para documentação histológica da DECHc (embora se reconheça que a DECH crônica é heterogênea tanto clínica como histologicamente, e que não existe um padrão histológico único). A documentação da presença de características distintas em outro local é também necessária para estabelecer o diagnóstico de DECHc³⁶. Outras características ou entidades não classificadas definem manifestações raras, controversas e não específicas de DECHc que não podem ser utilizadas para firmar o diagnóstico de DECHc³⁶. Alguns sinais e sintomas comuns são observados tanto na DECH aguda quanto na crônica (Tabela 3)³⁶.

As características clínicas que estabelecem o diagnóstico da DECHc não servem como o parâmetro mais apropriado para avaliar a gravidade da DECHc³⁶. Os critérios diagnósticos confiáveis podem não ser sensíveis o suficiente para a mudança dos critérios de resposta ao



tratamento³⁶. Do mesmo modo, uma medida sensível de avaliação da resposta da DECHc pode não necessariamente servir como uma ferramenta para o diagnóstico e pontuação³⁶.

O grupo de estudos recomenda que para o diagnóstico da DECHc é necessário pelo menos uma manifestação diagnóstica da DECHc ou pelo menos uma manifestação distinta confirmada por biópsia pertinente, ou testes laboratoriais, ou avaliação por um especialista (oftalmologista, ginecologista) ou imagens radiológicas, no mesmo ou em outro órgão, salvo indicação contrária³⁶ (Tabela 3).

Como na DECHa, as infecções e outras causas podem confundir ou complicar o diagnóstico diferencial da DECHc e devem ser excluídas (exemplo, distrofia ungueal devido a *onicomicose*, herpes *simplex* ou *Candida albicans* na cavidade oral e toxicidade medicamentosa)³⁶.

As características diagnósticas e distintas da DECHc podem apresentar-se na pele e apêndices, boca, olhos, genitália, esôfago, pulmões e tecido conjuntivo³⁶. A realização da biópsia e de outros testes, apesar de às vezes não serem factíveis, são sempre encorajados e frequentemente valiosos para confirmar a presença da DECHc³⁶. Não é mandatória se o paciente tem pelo menos um achado diagnóstico de DECHc (Tabela 3)³⁶.

2.2.2. Manifestações e órgãos específicos da DECHc

Em todos os casos, reações a medicamentos, infecção, recidiva ou nova neoplasia e outras causas devem ser excluídas³⁶. A tabela 3 mostra as manifestações órgãos-específicas da DECHc.

Tabela 3: Sinais e sintomas da DECH crônica

ÓRGÃO OU LOCAL	DIAGNÓSTICO (Suficiente para estabelecer o diagnóstico da DECH crônica)	DISTINTO (Visto na DECH crônica, mas insuficiente isoladamente para o diagnóstico da DECH crônica)	OUTRAS CARACTERÍSTICAS OU ENTIDADES NÃO CLASSIFICADAS*	COMUM (visto tanto na DECH aguda e crônica)
Pele	<ul style="list-style-type: none">● Poiquilodermia● Líquen-plano like● Características de esclerose● Morfeia-like● Líquen escleroso like	<ul style="list-style-type: none">● Despigmentação● Lesões Papuloesquamosas	<ul style="list-style-type: none">● alteração na sudorese● Ictiose● Ceratose Pilar● Hipopigmentação● Hiperpigmentação● Eritema● Lesões	



ÓRGÃO OU LOCAL	DIAGNÓSTICO (Suficiente para estabelecer o diagnóstico da DECH crônica)	DISTINTO (Visto na DECH crônica, mas insuficiente isoladamente para o diagnóstico da DECH crônica)	OUTRAS CARACTERÍSTICAS OU ENTIDADES NÃO CLASSIFICADAS*	COMUM (visto tanto na DECH aguda e crônica)
			maculopapulosas ● Prurido	
Unhas		<ul style="list-style-type: none"> ● Distrofia ● Estrias longitudinais, quebradiças ou frágeis ● Onicólise ● Pterígio ungueal ● Perda das unhas** (geralmente simétricas, várias unhas) 		
Couro cabeludo e cabelos	<ul style="list-style-type: none"> ● Alopecia cicatrizante ou não cicatrizante (após a quimioterapia) ● Descamação 	<ul style="list-style-type: none"> ● cabelos escassos, ásperos, sem brilhos (não explicado por doença endócrina ou outras causas), ● cabelo grisalho prematuro 		
Boca	<ul style="list-style-type: none"> ● Líquen-plano like 	<ul style="list-style-type: none"> ● Xerostomia ● Mucocele ● Atrofia da mucosa ● Úlceras e pseudomembranas** 		<ul style="list-style-type: none"> ● Gengivite ● Mucosite ● Eritema ● Dor
Olhos		<ul style="list-style-type: none"> ● Seco, sensação de areia, ou dor ● Conjuntivite cicatricial ● Ceratoconjuntivite sicca ● Áreas confluentes de ceratopatia punctuada 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fotofobia ● Hiperpigmentação periorbital ● Blefarite (eritema das pálpebras com edema) 	
Genitália	<ul style="list-style-type: none"> ● Líquen -plano like ● Líquen escleroso like 	<ul style="list-style-type: none"> ● Erosões** ● Fissuras** ● Úlceras** 		
<i>Feminina</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Cicatriz Vaginal ou Aglutinação clitoriana/labial 			
<i>Masculina</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Fimose ou cicatriz/estenose do meato uretral 			
Trato GI	<ul style="list-style-type: none"> ● Estrias esofágicas ● Estreitamento ou estenose do terço superior e médio do esôfago ** 		<ul style="list-style-type: none"> ● Insuficiência pancreática exócrina 	<ul style="list-style-type: none"> ● Anorexia ● Náusea ● Vômitos ● Diarreia ● perda de peso ● Déficit de crescimento (lactentes e crianças)
Fígado				<ul style="list-style-type: none"> ● Bilirrubina



ÓRGÃO OU LOCAL	DIAGNÓSTICO (Suficiente para estabelecer o diagnóstico da DECH crônica)	DISTINTO (Visto na DECH crônica, mas insuficiente isoladamente para o diagnóstico da DECH crônica)	OUTRAS CARACTERÍSTICAS OU ENTIDADES NÃO CLASSIFICADAS*	COMUM (visto tanto na DECH aguda e crônica)
				total, Fosfatase alcalina > 2 x limite superior da normalidade ● ALT > 2x limite superior da normalidade
Pulmões Bronquiolite obliterante na biópsia pulmonar Síndrome Bronquiolite obliterante	● Aprisionamento aéreo e bronquiectasias na tomografia computadorizada de tórax	† Pneumonia em organização criptogênica (COP) † Doença pulmonar restritiva		
Músculos, Fascia e articulações	● Fascíte ● Articulações endurecidas ou contraturas secundárias a esclerose	● Miosite ou polimiosite ^{††}	● Edema ● Câimbras musculares ● Artralgia ou artrite	
Hematopoiético e imune			● Plaquetopenia ● Eosinofilia ● Linfopenia ● Hipo ou hiper gamaglobulinemia ● Autoanticorpos (AHA1, PTI) ● Fenômeno de Raynaud	
Outros			● Derrame pericárdico ou pleural ● Ascite ● Neuropatia Periférica ● Síndrome Nefrótica ● Miastenia <i>gravis</i> ● Anormalidade condução cardíaca ou cardiomiopatia	

*Pode ser considerado como parte da sintomatologia da DECHc se confirmado o diagnóstico;

** Em todos os casos, infecção, efeitos de drogas, malignidade ou outras causas devem ser



excluídas; † Entidades Pulmonares em investigação ou não classificadas; †† Biópsia Necessária para o diagnóstico da DECHc

Abreviações: ALT (alanina aminotransferase); AHAI (anemia hemolítica autoimune); PTI (Púrpura trombocitopênica imune).

2.3. Diagnóstico diferencial entre DECHa e DECHc

Como no critério do consenso de 2005¹¹, o consenso de 2014³⁶ reconhece duas principais categorias de DECH (aguda e crônica). A DECHa inclui a (1) DECHa clássica (eritema, lesões maculopapulosas, náusea, vômitos, anorexia, diarreia, íleo paralítico ou doença hepática colestática) que ocorre antes dos 100 dias após o TCTH ou após a infusão de linfócitos do doador, sem sinais diagnósticos ou distintos de DECHc; (2) DECHa tardia, persistente ou recorrente: apresenta alterações da DECHa clássica, mas sem sinais diagnósticos ou distintos de DECHc e ocorre após os 100 dias do TCTH ou da infusão de linfócitos do doador (frequente após diminuição ou retirada da imunossupressão).

No critério de 2005¹¹ a DECHc incluía (1) DECHc clássica, sem características da DECHa; (2) síndrome de sobreposição nas quais as características da DECHa e crônica aparecem concomitantemente. Melhor esclarecimento da definição da subcategoria DECHc de sobreposição foi fornecido no critério de 2014³⁶ devido aos problemas identificados na prática clínica quando se utilizava esta terminologia⁵³. O termo sobreposição refere-se à presença de manifestações de DECHa num paciente com o diagnóstico de DECHc. As manifestações da DECHa podem estar presentes no diagnóstico inicial da DECHc, podem aparecer após o diagnóstico da DECHc e podem recorrer com ou sem a resolução das manifestações da DECHc prévia. A subcategoria sobreposição pode ser transitória, depende frequentemente do grau da imunossupressão e está sujeita a alterações durante a evolução da doença. Muitos pacientes que apresentam DECHc de sobreposição resolvem as características da aguda enquanto persistem as manifestações da DECHc. Do mesmo modo, pacientes com DECHc clássica podem desenvolver características de DECHa quando a imunossupressão é reduzida³⁶.

O consenso da DECHc 2014³⁶ recomenda a documentação de todas as manifestações específicas (agudas e crônicas) durante a avaliação da gravidade dos órgãos no início e a qualquer momento após o diagnóstico da DECHc (apêndice 1). As vantagens da documentação das manifestações específicas em relação à simples citação “sobreposição” incluem: melhor



descrição da síndrome DECHc em qualquer momento, orientar o tratamento, identificar as manifestações com valor prognóstico, auxiliar na identificação de pacientes candidatos para um estudo clínico específico e para estudos de biomarcadores.

Na ausência de características que preencham a definição de DECHc, a persistência, recorrência ou novo aparecimento de anormalidades cutâneas, gastrointestinais ou hepáticas devem ser classificadas como DECHa independentemente do tempo após o transplante³⁶.

2.3.1. Sistema clínico de pontuação dos órgãos

O sistema de pontuação dos órgãos do consenso de 2005¹¹ foi modificado baseado nas evidências disponíveis, ou falta delas, e pelas dúvidas geradas pelos investigadores e a prática clínica⁵³. O apêndice 1 mostra o sistema de pontuação para cada órgão individual³⁶. Várias considerações explicam a seleção das características para o sistema de pontuação proposto *versus* os critérios de resposta³⁶. (1) O critério de pontuação foi proposto para uso no diagnóstico ou uso transversal, enquanto os critérios de resposta são utilizados para avaliação longitudinal em estudos clínicos. (2) Em geral, o sistema de pontuação foi elaborado de tal maneira que ele possa ser utilizado pelo médico transplantador assistente. Dois locais, olhos e genitália feminina, (suplemento no apêndice 1) são geralmente avaliados pelo clínico do transplante, entretanto, quando possível, são melhores avaliados pelo especialista. O único teste laboratorial requisitado necessário para o preenchimento do formulário de pontuação é o teste para avaliar as enzimas hepáticas. Os dados devem ser incorporados no formulário de pontuação. (apêndice 1).

O **Apêndice 1** deve ser completado baseado na situação atual sem consideração de manifestações passadas ou de causas para a anormalidade em cada órgão³⁶.

Pontuação global da DECHc

Vários estudos mostraram que a gravidade global, ao diagnóstico³⁶, pelos critérios do NIH 2005 está associada com a sobrevida global e MRT^{42,49,55} e alguns elementos da pontuação foram validados com medidas de qualidade de vida⁴¹.

Oito órgãos ou locais (pele, olhos, trato gastrointestinal, fígado, pulmões, articulações, fascia e trato genital) são considerados para o cálculo da pontuação global. Os



elementos incluídos na pontuação global consideram tanto o número de órgãos ou locais envolvidos e a gravidade dentre cada órgão afetado³⁶. A pontuação do *Performance status* não está incorporado no sistema de pontuação global³⁶. A descrição leve, moderada e grave reflete o grau do impacto e comprometimento funcional, em cada órgão ou local, devido a DECHc³⁶. Embora a pontuação seja frequentemente utilizada no momento do diagnóstico, a avaliação periódica durante a evolução da DECHc pode rever as expectativas prognósticas e descrever melhor a gravidade atual da DECHc³⁶. É importante destacar que a mudança do sistema de pontuação global não é sinônimo de resposta³⁶. O sistema de pontuação global só pode ser aplicado após a confirmação do diagnóstico da DECHc tanto (1) pela presença de características diagnósticas ou, se não presente, (2) pelo menos uma manifestação distinta de DECHc com o diagnóstico suportado pela histologia, radiologia ou evidências laboratoriais de DECHc em qualquer local ou uma manifestação distinta em outro local³⁶. A tabela 4 mostra a pontuação global de gravidade da DECHc categorizada como leve, moderada e grave³⁶.

Tabela 4: Gravidade global da DECHc pelo NIH

<u>DECH crônica leve</u>	<u>DECH crônica moderada</u>
1 ou 2 órgãos envolvidos <i>mais</i> Pontuação nos órgãos envolvidos 1 <i>mais</i> Pontuação Pulmão 0	3 ou mais órgãos envolvidos <i>mais</i> Pontuação 1 em cada órgão OU Pelo menos 1 órgão (exceto pulmão) com pontuação 2 OU Pontuação pulmão 1
<u>DECH crônica grave</u>	
Pelo menos 1 órgão com pontuação 3 OU Pontuação pulmão 2 ou 3	
<u>Pontos chaves:</u> 1. Na pele: A pontuação maior será usada para o cálculo da gravidade global. 2. No pulmão: FEV1 é usado no lugar da pontuação clínica para o cálculo da gravidade global. 3. Se uma anormalidade de um órgão é inequivocamente explicada por uma causa não associada à DECH, a pontuação deste órgão será zero para o cálculo da gravidade global. 4. Se uma anormalidade de um órgão é atribuída a causas multifatoriais (DECH mais outras causas) a pontuação do órgão será usada para o cálculo da gravidade global independentemente das causas contribuintes (a pontuação do órgão não será desconsiderada).	

O consenso atual³⁶ incorpora as manifestações assintomáticas (DECHc oral assintomática). Estas manifestações não afetarão a pontuação global porque elas serão registradas como 0. A consideração de anormalidades atribuídas a causas não relacionadas à DECHc poderia ter um impacto na pontuação global. Por exemplo, se um paciente tem uma



pontuação ≥ 1 em um órgão e se esta anormalidade é atribuída a uma causa inequivocamente não associada à DECHc, o órgão será pontuado como zero para o cálculo da gravidade global³⁶.

O registro de potenciais manifestações conflitantes (atribuídas a outras causas não relacionadas à DECHc) corrigirá uma superestimação do envolvimento do órgão^{42,55} e melhora a especificidade do sistema de pontuação. Estas alterações são suportadas pelos resultados de um estudo prospectivo recente que avaliou o impacto de manifestações conflitantes na pontuação dos órgãos e na gravidade global da DECHc. Os dados mostraram que aproximadamente 40% das anormalidades em pelo menos um órgão eram atribuídas a outras causas não relacionadas a DECHc resultando numa modesta diminuição da gravidade global depois que as manifestações conflitantes foram consideradas⁵⁶. Como já destacado anteriormente, se uma anormalidade em um órgão é multifatorial, o órgão é pontuado como se o déficit total fosse atribuído à DECHc³⁶.

2.4. Indicação para tratamento sistêmico

A indicação para o tratamento sistêmico depende da magnitude, extensão ou intensidade do acometimento. Salienta-se que a DECHc leve assintomática pode frequentemente ser conduzida com tratamento local (p.ex., corticosteróides tópicos para o envolvimento da pele)³⁶. Nos pacientes com três ou mais órgãos, ou com pontuação 2 ou maior, em qualquer órgão, o tratamento sistêmico deve ser considerado³⁶. Em alguns locais (boca, olhos e trato genital) o tratamento agressivo local pode ser razoável, já que a resposta ao tratamento sistêmico pode ser subótimo³⁶. Monitoramento para a detecção de doença progressiva insidiosa em outros locais é mandatório quando o tratamento é baseado apenas em terapia local³⁶. A intervenção precoce com tratamento sistêmico efetivo pode prevenir a progressão para a DECHc grave³⁶. Nos pacientes com o diagnóstico de DECHc “de novo” e que já estão recebendo imunossupressão, a dosagem pode ser aumentada ou outros imunossupressores podem ser adicionados³⁶.



2.5. Avaliação do risco da mortalidade relacionada ao transplante (MRT) não associada à recaída

A DECHc é uma das maiores causas de MRT tardia após o TCTH alogênico. Estudos prospectivos utilizando os critérios de 2005¹¹ mostraram que a pontuação na pele, pulmão e trato gastrointestinal cada uma estava associada a risco de MRT^{39,41,47,55}. Estudos anteriores mostraram vários fatores associados com um risco maior de MRT entre os pacientes com DECHc incluindo o envolvimento de múltiplos órgãos ou locais, diminuição da performance clínica, plaquetopenia (plaquetas < 100 000//L) ao diagnóstico, forma progressiva da DECHc de uma DECHa prévia (ou dose de corticóide no diagnóstico da DECHc), hiperbilirrubinemia e maior porcentagem de envolvimento da pele no momento do diagnóstico e outros^{30,14,45,57,58,27,59,60}. As características consistentemente associadas com um aumento do risco de MRT entre os pacientes com DECHc são plaquetopenia e aparecimento progressivo da DECHc de uma DECHa³⁶.

Entretanto, a MRT associada à DECHc não ocorre na maior parte dos casos pela atividade da doença e sim por complicações infecciosas associadas à imunossupressão secundária à DECHc, aos imunossupressores, asplenia funcional e hipogamaglobulinemia³⁴. Pacientes com DECHc devem receber profilaxia contra pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, todas as doses recomendadas da vacinação contra bactérias encapsuladas (*meningococo*, haemofilus, pneumococo 7 ou 10-valente e 4ª dose de reforço com 23-valente) e, se necessário, reposição mensal de imunoglobulina *standard*³⁴. Crianças pequenas com DECHc devem receber imunoglobulina hiperimune (Palivizumab) para profilaxia de Vírus Sincicial Respiratório nos períodos de maior transmissibilidade do vírus na comunidade. Contato domiciliares de pacientes com DECHc devem receber a vacina contra varicela se não tiverem história pregressa de catapora³⁴. Deve ser tomada atenção adicional nos pacientes com DECHc pois podem apresentar infecções oportunistas graves apesar do número normal de neutrófilos, como infecções fúngicas (*candida*, fungos filamentosos e *Pneumocystis jiroveci*), virais (reativação de CMV, HSV, VZV), além de toxoplasmose³⁴. Pacientes com DECHc e febre devem ser avaliados e tratados agressivamente pelo risco de rapidamente sucumbir à infecção³⁴.

A avaliação da gravidade da DECHc pelo consenso 2014³⁶ pode ser usada para a tomada de decisões em relação ao tratamento e inclusão em estudos clínicos. O objetivo do tratamento da DECHc é aliviar os sintomas, controlar a atividade da doença e prevenir danos e



incapacidade³⁶. Como regra geral, a intensidade do tratamento deve ser calibrada quanto à extensão e gravidade das manifestações da doença. Os pacientes com manifestações leves ou assintomáticas limitadas a um único órgão ou local podem ser conduzidos com observação ou tratamento tópico, ou redução lenta do tratamento imunossupressor profilático. Aqueles com manifestações mais graves ou envolvimento de múltiplos órgãos ou locais necessitam de tratamento sistêmico³⁶. Embora seja assumido com frequência que o tratamento sistêmico poderia melhorar a sobrevida, estudos randomizados não demonstraram tal benefício e alguns ainda mostraram piora da sobrevida com diferenças estatísticas significativas com o tratamento imunossupressor mais intenso³⁶. A DECHc deve ser conduzida com a menor dose necessária para controlar a doença até que apareça a tolerância imunológica³⁶.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- Z94.8: Outros órgãos e tecidos transplantados
- T86.0: Rejeição a transplante de medula óssea

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo para terapia convencional ou alternativa, sistêmica, os pacientes com DECH aguda II-IV e DECH crônica moderada ou grave, pediátricos e adultos até 70 anos de idade, submetidos a Transplantes de células tronco hematopoiéticas alogênico, conforme o Regulamento Técnico vigente do Sistema Nacional de Transplantes, podendo ser:

- ✚ Com doador aparentado ou não aparentado;
- ✚ Com condicionamento mieloablativo ou sem mieloablação;
- ✚ Com enxerto proveniente da medula óssea, do sangue periférico ou cordão umbilical;
- ✚ Com DECHa estágio II-IV;
- ✚ Com DECHc moderada ou grave, de acordo com os critérios do NIH.



5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do respectivo tratamento sistêmico os pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

Além disso, também serão excluídos de tratamento sistêmico os pacientes que apresentarem:

- DECHa estágio I
- DECHc leve ou assintomática com manifestações presentes (pontuação 0),

Pois em ambos pontos, nestes casos o tratamento tópico consiste a melhor prática preconizada. É, além disto, importante observar que o limite de idade, excluindo pacientes acima de 70 anos, foi uma decisão social na redação do Regulamento Técnico vigente do Sistema Nacional de Transplantes vigente, consensuada segundo a literatura científica sobre resultados ainda escassos, onde a balança entre benefícios e riscos ainda se mostrava desfavorável.

6. TRATAMENTO

6.1. Profilaxia da DECHa (ou Indução)

A DECHa é uma causa importante de morbidade e mortalidade após o TCTH alogênico. A DECHa moderada (grau II) ou grave (grau III) está associada com o aumento da morbidade e, por sua vez, a manifestação grave com a diminuição da sobrevida. Outro ponto de destaque é a possibilidade de não resposta ao tratamento da DECH no momento da sua apresentação. São estes os motivos que justificam a profilaxia. Sem a profilaxia, a incidência da DECHa, clinicamente significativa, pode variar entre 70 a 100%, a depender do grau de incompatibilidade do HLA e do tipo de transplante⁶¹.

A profilaxia da DECHa tem como foco principal a imunossupressão das células do doador. Não existe um regime padrão. A escolha deve ser baseada considerando a doença de base, o grau de incompatibilidade do HLA, o regime de condicionamento e as características do paciente⁶².



6.1.1. Tratamento baseado nos inibidores da Calcineurina

A estratégia farmacológica para a prevenção da DECH é a inibição da enzima citoplasmática calcineurina, que é importante para a ativação dos linfócitos T. Os inibidores da calcineurina, ciclosporina e tacrolimo, tem mecanismos de ação, eficácia clínica e efeitos colaterais similares. Os efeitos adversos comuns são a hipomagnesemia, hipercalcemia, hipertensão e nefrotoxicidade. Efeitos colaterais graves incluem microangiopatia trombótica e neurotoxicidade, complicações que podem levar a suspensão precoce. Devido a nefrotoxicidade, outros medicamentos nefrotóxicos devem ser evitados. Caso ocorra, medicamentos alternativos podem ser utilizados (ex., sirolimo, e precursores do ácido micofenólico)⁶³⁻⁶⁵.

Ciclosporina e Metotrexato

Os estudos clínicos randomizados demonstraram uma vantagem na sobrevivência dos pacientes que receberam a combinação de ciclosporina e metotrexato, comparado com qualquer uma das drogas isoladas. O metotrexato é utilizado num período curto (dias +1, +3, +6 e +11 após o TCTH alogênico) e combinado com a ciclosporina, que é suspensa no fim dos 6 meses. A combinação da ciclosporina e metotrexato é o regime de profilaxia para a DECHa mais usado e o mais comum nos pacientes que recebem um regime de condicionamento mieloablativo^{62,69-73}.

A ciclosporina é administrada a partir do dia -2 ou -1 do condicionamento. Nas primeiras semanas é geralmente dada endovenosamente. Durante este período a absorção oral da ciclosporina pode ser prejudicada devido a mucosite e lesões do TGI. A ciclosporina deve atingir uma concentração terapêutica alvo, que varia de acordo com o tempo após o transplante. Uma concentração terapêutica alvo de 200 a 300 mcg/L é adotada durante as primeiras 3 a 4 semanas; se não houver o aparecimento da DECHa, a concentração é diminuída para 100 a 200 mcg/L até 3 meses após o transplante e então inicia-se a redução, e suspensão no final do sexto mês, nos transplantes com doadores irmãos idênticos⁷⁴. Nos transplantes com doadores irmãos não compatíveis, ou com doadores não aparentados compatíveis, pode ser necessário um período maior de utilização, algumas vezes anos. Uma redução mais lenta pode ser preferencial nos pacientes mais velhos para a prevenção da DECHc. Durante a redução os pacientes necessitam de vigilância em relação ao aparecimento da DECHc⁷⁴.



O metotrexato é administrado nos dias +1, +3, +6, e +11. O ácido fólico, folinato de cálcio ou leucovorina, pode ser usado como resgate quando houver presença de efeitos tóxicos, após o metotrexato (pois o metotrexato antagoniza o ácido fólico). Pode ser usado 24h após cada dose do metotrexato, ou de acordo com o nível sérico do metotrexato. Neste caso, será administrado nos pacientes com valores maiores do que o esperado em determinados períodos (ex., níveis detectados após do dia +6 e + 11)⁷⁴. Todos os esforços devem ser feitos para administrar a dose alvo do metotrexato. A dose do dia +11 deve ser omitida ou reduzida, caso haja qualquer toxicidade \geq a grau II. A urina deve ser alcalinizada para manter o PH urinário acima de 7.0 para facilitar a excreção e evitar a precipitação nos túbulos, que pode levar a insuficiência renal aguda⁷⁴. A dose também deve ser reduzida em pacientes com hiperbilirrubinemia, mucosite grave ou insuficiência renal. Além do mais, coleção no terceiro espaço (ascite, derrame pleural) pode facilitar o acúmulo de altos níveis de metotrexato, que pode ser liberado lentamente para a circulação tempos após a dose inicial. Isto resulta numa eliminação prolongada e toxicidade tardia grave, principalmente na presença de comprometimento da função renal. Se possível, as coleções devem ser drenadas antes da administração⁷⁴.

Outro cuidado com o metotrexato é a hepatotoxicidade. Um estudo no qual os pacientes receberam a combinação de metotrexato e ciclosporina, após condicionamento com bussulfano oral e ciclofosfamida, mostrou um aumento da incidência e morte relacionada à síndrome de obstrução sinusoidal do fígado. Isto já não é mais uma preocupação com a transição do bussulfano oral para a formulação endovenosa⁷⁵.

Tacrolimo e Metotrexato

Um estudo clínico de fase II, outro randomizado e um recente retrospectivo, sugerem que a combinação do tacrolimo e metotrexato é pelo menos tão efetiva como a combinação de ciclosporina e metotrexato para a profilaxia da DECHa, sem diferença na sobrevida ou recidiva nos receptores de TCTH com doadores aparentados e não aparentados idênticos e enxertos provenientes de medula óssea ou sangue periférico. Muitos centros usam o tacrolimo e a ciclosporina indistintamente⁷⁶⁻⁷⁸.



Tacrolimo e Sirolimo

A combinação do tacrolimo e sirolimo é uma opção de profilaxia sem o metotrexato, quando existe a preocupação pelo risco elevado de mucosite. Entretanto, o sirolimo está associado com a síndrome de obstrução sinusoidal após os regimes de condicionamento mieloablativos, especialmente com doses ablativas de bussulfano⁷⁹. Estes dados sugerem que doses mieloablativas do bussulfano não devem ser usadas em esquemas de imunossupressão que empregam o sirolimo⁸⁰.

O sirolimo e o tacrolimo são similares estruturalmente e ligam-se às mesmas proteínas intracelulares, mas possuem mecanismos imunossupressores diferentes. O sirolimo inibe o crescimento *in vitro* de células linfóides e suprime o crescimento destas células dependentes de citocinas^{79,80}.

Em um estudo de fase II o tacrolimo foi empregado em combinação com o sirolimo, e baixa dose de metotrexato, para a profilaxia da DECH em TCTH com doadores aparentados e não aparentados não compatíveis, com uma baixa frequência de DECHa⁸¹. Numa tentativa de minimizar a toxicidade do metotrexato, estudos subsequentes de fase II usaram o tacrolimo e o sirolimo, sem o metotrexato, em TCTH com doadores aparentados e não aparentados compatíveis. Os resultados mostraram que não houve diferença entre os TCTH aparentados e não aparentados e com baixa incidência da DECHa e MRT^{82,83}.

Um estudo randomizado fase III comparou o tacrolimo e sirolimo com o tacrolimo e metotrexato em 304 pacientes submetidos a um TCTH aparentado compatível. Quando comparado com o tacrolimo e metotrexato, o grupo do tacrolimo e sirolimo foi associado com taxas similares de DECHa II-IV, DECHc, sobrevida livre de recidiva e sobrevida global em 2 anos. O grupo tacrolimo e sirolimo foi associado com pega mais rápida de neutrófilos, plaquetas e menos mucosite⁸⁴.

Um estudo similar randomizado fase III em crianças com leucemia linfoblástica aguda que avaliou o tacrolimo e metotrexato, com ou sem sirolimo, mostrou que a adição do sirolimo resultou em menos DECHa grau II a IV, mais síndrome da obstrução sinusoidal hepática e nenhuma diferença na sobrevida global⁶⁸.

Os dados iniciais indicaram que a associação sirolimo e tacrolimo e baixa dose de metotrexato apresentou toxicidade tolerável⁸¹. Em contraste aos efeitos colaterais comuns com a ciclosporina e tacrolimo, a nefrotoxicidade é raramente encontrada com o sirolimo, embora este possa potencializar a nefrotoxicidade da ciclosporina. O sirolimo tem toxicidade



gastrointestinal, incluindo elevação das enzimas hepáticas e diarreia⁸⁰⁻⁸⁴. Também está associado com aumento da incidência da síndrome de obstrução sinusoidal hepática quando associado à ciclofosfamida/irradiação corporal total, bussulfano e uso concomitante do metotrexato⁷⁹. Outras toxicidades incluem hipertrigliceridemia, diminuição dos leucócitos e plaquetas, alteração na pressão arterial, cefaleia e náuseas⁸⁵.

Precusores do Ácido Micofenólico (micofenolato de mofetila ou sódio) e Inibidor de Calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo)

Estudos clínicos randomizados sugerem que um precursor do ácido micofenólico associado a um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) é tão efetivo quanto a associação de metotrexato e inibidor de calcineurina para a prevenção de DECHa e está associado com redução da mucosite e melhora da enxertia^{86,87}. Esta combinação é geralmente mais usada para os pacientes que recebem regime de condicionamento não mieloablativo e de intensidade reduzida⁷⁴. Em um estudo de fase II, o uso do micofenolato, sem o inibidor de calcineurina, não foi efetivo para reduzir a DECH⁸⁸. Estudos prospectivos de fase I/II, randomizados e uma metanálise sugeriram que a combinação do micofenolato e ciclosporina tem eficácia similar aos regimes com metotrexato para a prevenção da DECHa nos pacientes submetidos a condicionamento mieloablativos^{86,87,89,90}. Os efeitos colaterais são baixos. O maior efeito é a neutropenia. Efeitos colaterais no TGI também são descritos. A dose de 15mg/kg duas vezes ao dia é a mais comumente empregada e a profilaxia é continuada por um a três meses, dependendo do doador^{86,87,89}. Na pediatria, nos transplantes não aparentados com sangue de cordão umbilical e nos transplantes haploidênticos a dose recomendada é de 15 mg/kg/dose 8/8 horas, no máximo 1 g VO 8/8 horas. No transplante com sangue de cordão, o micofenolato é iniciado no D-3 e administrado até D+30 ou 7 dias após a pega, o que for mais tardio; no haploidêntico, MMF é administrado até o D+35⁹¹. Embora seja muito importante, pois muitos pacientes têm mucosite importante ou vômitos que impedem a administração por via oral, ainda não há a disponibilidade comercial da formulação intravenosa do micofenolato mofetila; e, isto pressiona pela adoção de alternativas terapêuticas para estes casos.



6.1.1. Tratamento com outros Agentes

Imunoglobulinas Antitimócitos

A imunoglobulina antitimócitos pode ser adicionada nos regimes de profilaxia para os pacientes submetidos a um TCTH com doadores não aparentados, haploidênticos, com condicionamento mieloablativo ou de intensidade reduzida⁷⁴. ATG é uma imunoglobulina policlonal contra os linfócitos T humanos. O interesse na profilaxia da DECH é baseado no conceito de que a DECH é causada por linfócitos T do doador. Estudos randomizados e uma metanálise sugerem que a ATG é efetiva para diminuir a DECHa e DECHc, sem aumento da recidiva e MRT que, porém, não se traduziram em aumento da sobrevida global⁹²⁻⁹⁵. ATG está associada com aumento da doença linfoproliferativa pós transplante⁹⁶.

Um estudo do grupo de trabalho de leucemia aguda do *European Group for Blood and Marrow Transplantation* mostrou uma melhora da sobrevida livre de leucemia e sobrevida global, em TCTH aparentados com sangue periférico e com condicionamento de intensidade reduzida, quando o ATG foi associado à ciclosporina ao invés da associação da ciclosporina ao micofenolato ou metotrexato⁹⁷.

Ciclofosfamida

Um estudo prospectivo e outro retrospectivo, multicêntrico, mostraram que altas doses de ciclofosfamida (50 mg/kg por dia nos dias 3 e 4 pós transplante) associada ao tacrolimo e micofenolato foi seguro e efetivo na prevenção da DECH e rejeição, após condicionamento não mieloablativo, com medula óssea sem depleção de células T, e com doadores aparentados não compatíveis^{98,99}.

Outros estudos retrospectivos e um prospectivo também mostraram que as altas doses de ciclofosfamida (50 mg/kg por dia nos dias 3 e 4 pós transplante) reduziram a incidência da DECHa e DECHc após um TCTH mieloablativo com doadores aparentados e não aparentados compatíveis¹⁰⁰⁻¹⁰².

Estes dados sugerem que o uso de altas doses profiláticas da ciclofosfamida (após transplantes (i) não mieloablativo com doadores aparentados não compatíveis [haploidênticos], ou (ii) ablativo com doadores aparentados e não aparentados compatíveis)



resulta numa remoção seletiva de células T aloreativas do doador, resultando no efeito importante de redução da incidência da DECHc.

Prednisona

A prednisona é o medicamento mais efetivo para o tratamento da DECHa. Ela não é parte do regime profilático padrão, mas poderá ser usada caso haja preocupação em relação ao uso do metotrexato, como por exemplo em pacientes que não toleram o metotrexato ou aqueles de alto risco para doença veno-oclusiva quando o metotrexato é associado ao tacrolimo e sirolimo⁶⁸.

Estudos retrospectivos e outros randomizados que usaram prednisona em associação com ciclosporina, metotrexato ou ciclofosfamida, mostraram redução da DECHa¹⁰³⁻¹⁰⁸. Uma metanálise mostrou uma forte evidência de que a administração de corticosteróides ao regime de profilaxia da DECH reduziu a ocorrência da DECHa graus I-IV e II-IV. Entretanto, não houve evidência de benefício na sobrevida¹⁰⁹.

6.2. Profilaxia da DECHc

Vários esquemas de profilaxia, como, por exemplo, corticosteróides e ciclosporina, estão sendo usados para a prevenção da DECHc. Entretanto, nenhum regime foi bem efetivo até o momento. Uma exceção incorporada no SUS é o uso da ATG como parte do condicionamento. Frente às falhas atuais dos esquemas profiláticos que se observam no período pós transplante, novas tecnologias vem sendo testadas ou desenvolvidas¹¹⁰⁻¹¹⁷, tais como o rituximabe, talidomida, depleção, entre outros anticorpos monoclonais, princípios ativos ou outras técnicas.

Um estudo randomizado incluiu pacientes submetidos a um TCTH alogênico com doadores não aparentados compatíveis e que receberam a ciclosporina e metotrexato, com ou sem ATG de coelho, como profilaxia da DECH⁹³. A adição da ATG reduziu significativamente a incidência global da DECHa e DECHc, sem aumento da recidiva, MRT e sem comprometimento da sobrevida global. Entretanto, a ATG não reduziu significativamente a DECHa graus III a IV ou morte nos primeiros 100 dias⁹³. Um relato subsequente deste estudo demonstrou uma menor incidência e gravidade da DECHc, sem aumento do risco da recidiva⁹⁴.



Entre as tecnologias emergentes, existem estudos iniciais, não randomizados, onde foram e estão a avaliar o papel do rituximabe no período pós transplante. [Um estudo de fase II utilizou o rituximabe 375 mg/m² no dia 100, 6, 9 e 12 meses, em pacientes submetidos a um TCTH não mieloablativo ou ablativo, com sangue periférico e doadores compatíveis ou um antígeno/alelo não compatível. A taxa da DECHc e a necessidade de tratamento com corticóide sistêmico em 2 anos foi de 48% e 31%, respectivamente. O grupo controle mostrou resultado de 60% e 49%, respectivamente. O rituximabe também foi associado a uma menor taxa de MRT (5% *versus* 19%) e melhora da sobrevida global (71% *versus* 56%) em 4 anos¹¹⁸. Um outro estudo de fase II em pacientes que receberam condicionamento de intensidade reduzida com doadores compatíveis, ou um antígeno/alelo não compatível, utilizou o rituximabe 375 mg/m² nos dias 56, 63, 70 e 77 pós transplante. A incidência acumulativa da DECHc foi de 20% e a MRT foi de 3%¹¹⁹.] Esta pode ser uma área para possíveis protocolos para estudos clínicos controlados de aplicação no futuro.

6.3. Esquemas atuais de administração de profilaxia, para evitar DECH

- **TCTH alogênicos mieloablativos aparentados:** metotrexato associado a um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) mais do que outros regimes ou, em pacientes pediátricos, utilizando medula óssea, apenas ciclosporina ou ainda tacrolimo e metotrexato. Nível de Evidência – 1B
- **TCTH alogênicos de intensidade reduzida ou não mieloablativos aparentados:** ácido micofenólico associado a um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) para maximizar a enxertia. Nível de Evidência - 1A. Em TCTH aparentados com sangue periférico e com condicionamento de intensidade reduzida, o ATG pode ser associado à ciclosporina ao invés da associação da ciclosporina e ácido micofenólico ou Metotrexato. Nível de Evidência – 2C
- **TCTH alogênicos mieloablativos, de intensidade reduzida, não mieloablativo não aparentados:** adicionar a ATG. Nível de Evidência – 1A
- **TCTH haploidênticos:** ciclofosfamida em altas doses associada a inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) e ácido micofenólico. Nível de Evidência – 2B
- **TCTH com cordão umbilical:** A profilaxia recomendada é ciclosporina/tacrolimo associada ao ácido micofenólico. Nível de Evidência – 1^a



Profilaxia DECH: condicionamento mieloablativo⁷⁴

- A profilaxia padrão é ciclosporina associada ao metotrexato com a opção de somente ciclosporina em crianças com doenças malignas recebendo medula óssea aparentada. Tacrolimo e metotrexato são equivalentes. Nível de Evidência 1B.
- ATG reduz a DECHc e melhora a qualidade de vida nos TCTH não aparentados. Deve ser incluída nos TCTH não aparentados. Nível de Evidência 1A.

Ciclosporina

- A dose inicial é de 03 mg/kg/dia EV que deve ser iniciada no dia que precede a infusão do enxerto (dia -1);
- A ciclosporina deve ser administrada em infusão endovenosa, padrão de 1 hora, em duas doses diárias, OU, em infusão contínua em 24h em adultos e crianças;
- Assim que possível, deve-se alterar a forma de administração para a via oral.
- A primeira dose oral deve ser o dobro da dose endovenosa, dividida em duas administrações com intervalo de 12h; a dose é ajustada de acordo com a concentração sérica de ciclosporina ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos);
- A concentração alvo da ciclosporina é de 200 a 300 mcg/L durante as primeiras 3 - 4 semanas, e de 100 a 200 mcg/L após, em adultos, e 80 a 130 mcg/L em crianças com doenças malignas, se não houver DECH ou toxicidade;
- Para evitar resultado falsamente elevado, a concentração sérica da ciclosporina deve ser medida em sangue total 12 horas após a última dose; A coleta para não deve ser feita pelo mesmo acesso utilizado para administração do medicamento.
- Crianças metabolizam muito mais rapidamente os inibidores de calcineurina e necessitam, proporcionalmente, de doses maiores para atingir um mesmo nível sérico;
- Protocolos pediátricos para tratamento de doenças malignas recomendam profilaxia de DECH somente com Ciclosporina A, iniciada no D-1, na dose de 1,5 mg/kg/dose



12/12 horas, infundida IV em 2 horas^{66,67}. O grupo americano *BMT-CTN* recomenda, no TCTH de crianças com leucemia de alto risco, o uso de tacrolimo e Metotrexato 5 mg/m² nos D+1, D+3 e D+6⁶⁸.

- Crianças com doenças não malignas devem fazer profilaxia de DECH com duas drogas de maneira similar aos adultos. Estudos pediátricos estão disponíveis apenas com a infusão de ciclosporina por via intravenosa contínua e concomitante com outros medicamentos. Nos demais casos de pacientes pediátricos onde houver necessidade de infusão intravenosa de dois ou mais medicamentos, sua infusão deve ser separada e devidamente vigiada e documentada, visando à segurança do paciente.
- Existem medicamentos que interagem muito frequentemente com a ciclosporina, principalmente os antifúngicos azólicos, podendo levar a toxicidade grave. Pacientes que iniciam uso de voriconazol devem ter a dose de inibidor de calcineurina diminuída pela metade.
- A duração da profilaxia com a ciclosporina é de 3-12 meses, na ausência da DECH;
- A ciclosporina pode começar a ser reduzida a partir do terceiro mês, caso não haja DECH (exceto nos transplantes com doadores irmãos não compatíveis, ou com doadores não aparentados compatíveis, onde pode ser necessário um período maior de utilização, algumas vezes anos [conforme secção do algoritmo de tempo de profilaxia]); não deve haver redução enquanto houver sinais de DECHa ou DECHc. Períodos maiores de profilaxia poderão ser utilizados em doenças benignas, como por exemplo, a anemia aplástica grave.

Tacrolimo

- Dose inicial de 0,03 mg/kg/dia em infusão endovenosa contínua em 24h;
- A administração é iniciada no dia que precede a infusão do enxerto (dia -1);
- A administração é mudada para via oral quando possível;
- A primeira dose oral é de 0,12 mg/kg/dia, equivalente a 4 vezes a dose endovenosa, dividida em duas administrações, com intervalos de 12h);
- A dose é ajustada de acordo com a concentração no sangue total ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos);



- A concentração alvo do tacrolimo é de 5-15 ng/mL, se não houver DECH ou toxicidade;
- A duração prevista para a profilaxia com o tacrolimo é de 6 meses, na ausência da DECH. Após este período, se não há DECH não é necessário usar medicamentos;
- O tacrolimo começa a ser reduzido a partir do terceiro mês, caso não haja DECH. Não deve haver redução enquanto houver sinais de DECHa ou DECHc. Períodos maiores de profilaxia poderão ser utilizados em doenças benignas, como por exemplo, a anemia aplástica grave.

Metotrexato

- A dose inicial é 15 mg/m² no dia +1, e em crianças com doenças malignas recebendo TCTH de sangue periférico ou não aparentado, 10 mg/m² associado à ciclosporina ou 5 mg/m² D+1, D+3, D+6 quando associado ao tacrolimo, no tratamento de leucemias de alto risco;
- As doses adicionais de 10 mg/m² são dadas nos dias +3, +6 e +11. A dose do dia +11 é omitida em crianças com doenças malignas e caso ocorra qualquer toxicidade WHO maior ou igual a II;
- A infusão é endovenosa em *bolus*;
- Não deve ser feita adaptação de dose, com exceção da omissão do dia + 11, caso necessário;
- O ácido fólico, folinato de cálcio ou leucovorina, pode ser associado 24h após cada dose de metotrexato. A dose é de 15 mg a cada 6h x 3 no dia +1, a mesma dose x 4 a cada 6h nos dias +4, +7 e +12;
- Pode ser administrado por via oral e no caso de mucosite grave, EV.

Imunoglobulina antitimócitos (coelho)

- ATG ou Timoglobulina;
- A dose total de ATG é de 30 mg/kg e da Timoglobulina de 6-7,5 mg/kg;
- A globulina antitimocítica é administrada antes da infusão do enxerto.



Profilaxia DECH: condicionamento não mieloablativo ou de intensidade reduzida⁷⁴

- A profilaxia padrão é ciclosporina/ tacrolimo associada ao ácido micofenólico. Nível de Evidência 1A. Nos TCTH aparentados com sangue periférico e com condicionamento de intensidade reduzida, o ATG pode ser associado à ciclosporina ao invés da associação da ciclosporina e ácido micofenólico ou Metotrexato. Nível de Evidência – 2C
- A ATG mostrou redução da DECHc e melhora da qualidade de vida nos transplantes com doadores não aparentados. Assim, a ATG deve ser incluída nos TCTH não aparentados. Nível de Evidência 1A

Ciclosporina

- A profilaxia pode ser dada tanto EV ou por via oral, dependendo da intensidade do condicionamento. Se for usada EV, a recomendação da dose inicial é a mesma utilizada nos transplantes com condicionamento mieloablativo;
- A dose oral inicial é de 12 mg/kg/dia;
- Iniciar no dia –1;
- A dose diária é dividida em duas doses com intervalo de 12h;
- As doses são adaptadas de acordo com a concentração da ciclosporina no sangue total, toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia ou problemas neurológicos) ou diminuição do quimerismo;
- A concentração alvo é de 200 a 300 microgramas/L nas primeiras 3-4 semanas e então 100 a 200 microgramas/L (caso não haja DECH, toxicidade ou diminuição do quimerismo);
- A concentração da ciclosporina é medida em sangue total 12 horas após a última dose;
- A duração da profilaxia é de 6 meses, caso não haja DECH. Caso ocorra recidiva ou progressão da doença de base a redução da dose profilática deve ser feita mais precocemente;



- A redução da dose é iniciada a partir do terceiro mês, caso não haja sinais da DECH. Não é feito a redução na presença de DECHa ou DECHc.

Tacrolimo

- A profilaxia pode ser dada tanto EV ou por via oral, dependendo da intensidade do condicionamento. Se for usada EV, a recomendação da dose inicial é a mesma utilizada nos transplantes com condicionamento mieloablativo;
- A administração é iniciada no dia que precede a infusão do enxerto (dia -1);
- A primeira dose oral é 4 vezes a dose endovenosa, administrada em duas doses diárias (0,06 mg/kg 12/12h);
- A dose é ajustada de acordo com a concentração no sangue total ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos);
- A concentração alvo do tacrolimo é de 5-15 ng/mL, se não houver DECH ou toxicidade;
- A duração da profilaxia é de 6 meses, caso não haja DECH. Caso ocorra recidiva ou progressão da doença de base a redução da dose profilática deve ser feita mais precocemente;
- A redução da dose é iniciada a partir do terceiro mês, caso não haja sinais da DECH. Não é feito a redução na presença de DECHa ou DECHc.

Micofenolato de mofetila/ Micofenolato de sódio

- A dose de micofenolato de mofetila é de 30-45 mg/kg/dia, via oral, dividida em 2 doses. A eficácia e a segurança são similares para doses de 1.000 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de mofetila e de 720 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de sódio;
- A administração é iniciada no dia +1;
- A dose ser adaptada de acordo com a toxicidade;
- A duração da profilaxia com o ácido micofenólico é de um mês nos transplantes aparentados, 3 meses nos não aparentados ou com incompatibilidades;



- Em caso de recidiva ou progressão a redução da dose profilática deve ser feita mais precocemente.

Imunoglobulina antitimócitos (coelho)

- ATG ou Timoglobulina;
- A dose total de ATG é de 30 mg/kg e da Timoglobulina de 6-7.5 mg/kg;
- A globulina antitimocítica é administrada antes da infusão do enxerto.

Profilaxia DECH: sangue de cordão umbilical⁷⁴

- A profilaxia recomendada é ciclosporina/tacrolimo associada ao ácido micofenólico, com dose e duração como descrita acima para os transplantes com condicionamento de intensidade reduzida ou não mieloablativo. Nível de Evidência 1A.
- Na pediatria, nos transplantes não aparentados, a dose recomendada de micofenolato de mofetila é de 15 mg/kg/dose 8/8 horas, no máximo 1 g VO 8/8 horas. O micofenolato de mofetila é iniciado no D-3 e administrado até D+30 ou 7 dias após a pega, o que for mais tardio.

Profilaxia DECH: TCTH haploidênticos

Ciclofosfamida

- 50 mg/kg por dia, intravenoso em 2 horas, nos dias 3 e 4 pós transplante (primeira dose entre 60 e 72 horas após a infusão das células-tronco hematopoiéticas) associada ciclosporina/tacrolimo e ácido micofenólico. Nível de Evidência – 2B;
- Hidratação vigorosa pré-ciclofosfamida e até 24 horas após a administração da ciclofosfamida, bem como administração de citoprotetores, como MESNA, devem ser utilizados para a prevenção de cistite hemorrágica. A dose de MESNA é de 100-



160% da dose de ciclofosfamida, em infusão contínua por 24 horas ou dividida pré-ciclofosfamida, 4, 8 e 12 horas após.

- Evitar medicamentos imunossupressores entre a infusão da célula tronco e o término da ciclofosfamida pós-transplante (dia 1 ao dia +5), pois podem comprometer a eficácia da ciclofosfamida^{120,121};
- Não utilizar dexametasona para evitar ou tratar náusea ou vômitos^{120,121};
- Não utilizar hidrocortisona para febre (comum devido a aloreatividade durante este período)^{120,121};
- Não iniciar a profilaxia da DECH (tacrolimo/ciclosporina ou micofenolato de mofetila/ micofenolato de sódio) até o dia +5^{120,121}.

Ciclosporina

- Dose inicial de ciclosporina 3 mg/kg/dia EV no dia +5. A ciclosporina pode ser realizada em infusão contínua principalmente em protocolos pediátricos. A dose oral é de 12 mg/kg/dia;
- A dose é ajustada de acordo com a concentração no sangue total ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos);
- A concentração alvo da ciclosporina é de 200 a 300 microgramas/L durante as primeiras 3 - 4 semanas, e de 100 a 200 microgramas/L após, se não houver DECH ou toxicidade;
- A concentração da ciclosporina é medida em sangue total 12 horas após a última dose
- Início da retirada da ciclosporina no dia +180, na ausência da DECH.

Tacrolimo

- Dose inicial de 0,03 mg/kg/dia em infusão endovenosa contínua em 24h;
- A administração é iniciada no dia +5;
- A administração é mudada para via oral quando possível;



- A primeira dose oral é 4 vezes a dose endovenosa, administrada em duas doses diárias (0,06 mg/kg 12/12h);
- A dose é ajustada de acordo com a concentração no sangue total ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos);
- A concentração alvo do tacrolimo é de 5-15 ng/mL, se não houver DECH ou toxicidade;
- Início da retirada no dia + 180, na ausência da DECH.

Micofenolato de mofetila/ Micofenolato de sódio

- A dose de micofenolato de mofetila é de 45 mg/kg/dia, via oral, ou endovenosa, dividida em 3 doses. A eficácia e a segurança são similares para doses de 1.000 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de mofetila e de 720 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de sódio. A dose máxima preconizada é de 1 g 8/8 horas;
- A administração é iniciada no dia +5 e retirada no dia + 35;
- A dose ser adaptada de acordo com a toxicidade.



Tabela 5: Medicamentos utilizados na profilaxia da DECH

Nome	Dose	Nível Sérico	Toxicidade
Ciclosporina	MA: 3mg/Kg EV em duas doses diárias. Dose oral é o dobro da EV em duas doses diárias NMA: 12/mg/Kg VO	200 a 300 ng/ml durante as primeiras 3 - 4 semanas; 100 a 200 ng/ml até 3 meses após o transplante Nível sérico recomendado em Pediatria para medula óssea de doador HLA idêntico e doenças malignas 80-130 ng/ml	Renal: aumento da Cr, diminuição do magnésio TGI: náusea, vômitos, aumento da bilirrubina sérica ou transaminases, pancreatite Neurológico: tremor, parestesias, alterações visuais, cefaleia, convulsões, ansiedade, desorientação, depressão Vascular: hipertensão, síndrome hemolítica-urêmica, tromboembolismo Outras: hiperglicemia, hipertriglicose, rash, hipertrofia gengival, ginecomastia
Tacrolimo	0,03 mg/Kg EV contínuo em 24h 0,06 mg/Kg VO 12/12h	5-15 ng/ml	Semelhante à ciclosporina
Metotrexato	Dia +1: 15 mg/m ² Dia +3, +6, +11: 10 mg/m ² Doses recomendadas em Pediatria com medula óssea de doador HLA idêntico e doenças malignas são de 0 a 5 mg/m ² , omitindo sempre a dose no Dia +11	A dose do dia +11 deve ser omitida ou reduzida, caso haja qualquer toxicidade ≥ a grau II TGI; Dose reduzida em pacientes com hiperbilirrubinemia, mucosite grave ou insuficiência renal; ascite e derrame pleural facilita o acúmulo de altos níveis de metotrexato com eliminação prolongada e toxicidade tardia grave, principalmente na presença de	



Nome	Dose	Nível Sérico	Toxicidade
		comprometimento da função renal	
Micofenolato de mofetila	30-45mg/kg dividido em 2 ou 3 doses, crianças, cordão e haploidêmico 15 mg/kg/dose 8/8 horas, dose máxima 1 g 8/8 horas		GI: vômitos e diarreia Hematológica: neutropenia, anemia
Micofenolato de sódio	720 mg, 2 vezes ao dia, é semelhante a 1.000 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de mofetila		Os efeitos adversos são similares aos do micofenolato de mofetila, porém com menos efeitos adversos gastrointestinais
Globulina Antitímocítica	Dose total de 6-7,5 mg/kg, antes da infusão do enxerto		Febre, calafrios, hipotensão, taquicardia, vômitos, dispneia e doença do soro. Pré medicar com corticóide, anti-histamínico e antipiréticos. Administração lenta em 6 a 12 horas com filtro 0,22micron. Arredondar dose para apresentação - frascos 25 mg.
Sirolimo	Dose de ataque de 12 mg VO, seguida de dose diária de 4 mg VO	5-10 ng/ml	Hematológica: neutropenia, plaquetopenia Metabólica: hiperlipidemia Vascular: síndrome hemolítica-urêmica; síndrome da obstrução sinusoidal hepática
Ciclofosfamida	50 mg/kg por dia nos dias +3 e +4 pós transplante acompanhado de hiper-hidratação vigorosa e MESNA		Cistite hemorrágica, cardiomiopatia, mucosite, diarreia

MA: mieloablativo; NMA: não mieloablativo; ATG: globulina antitímocítica



6.4. Tratamento da DECH aguda

Como descrito previamente, a base da terapia atual da DECHa consiste na imunomodulação das células T efetoras aloreativas contidas no enxerto, diminuindo a lesão nos tecidos e órgãos do receptor. Apesar disso, o papel de outras populações celulares incluindo linfócitos T reguladores, células dendríticas, células T *natural-killer* e linfócitos B, além de outras abordagens como minimizar lesões ao endotélio vascular podem representar futuros caminhos no tratamento mais eficaz dessa doença.

A escolha da terapia inicial para DECHa depende dos órgãos envolvidos, a severidade dos sintomas, o regime profilático utilizado e até certo ponto, da importância do efeito EVT naquele determinado contexto clínico.

DECHa grau I

O tratamento da DECHa grau I (leve) deve consistir na otimização dos esquemas profiláticos, por exemplo, ajustando os níveis de ciclosporina ou tacrolimo para níveis séricos terapêuticos (p/ex. nível CSA entre 200-300 mcg/L). Além disso deve-se utilizar corticosteróides tópicos de vários níveis de potencia e terapia adjuvante como anti-histamínicos para controle do prurido. O objetivo é controlar o acometimento cutâneo, pois nesse grau não há lesão hepática ou do TGI. Não há indicação para imunossupressão sistêmica.

Nível de evidência 1C

DECHa grau II-IV

Pacientes com DECHa graus II a IV devem iniciar tratamento com metilprednisolona (MP) na dose de 2mg/kg/dia (dividido em duas doses) ou seu equivalente de prednisona. Seu efeito está relacionado às propriedades linfólicas e anti-inflamatórias e tem sido usado como terapia *standard* por várias décadas^{122,123}. Ao mesmo tempo, a droga utilizada na profilaxia (CSA ou FK) não deve ser interrompida. Resultados de um estudo randomizado europeu não demonstraram vantagem na utilização de doses maiores de MP²⁹. Um aspecto importante da terapia da DECHa consiste em minimizar os efeitos colaterais associados às doses elevadas de glicocorticóides. Alguns centros tem iniciado doses equivalentes a MP 1mg/kg/dia para formas menos graves da doença (DECHa grau IIa), com escalonamento para 2 mg/kg, se houver piora do quadro após 72h de terapia. Num estudo retrospectivo com 733 pacientes, essa abordagem



não trouxe impacto adverso na sobrevida e permitiu utilização de doses MP 50% inferiores ao padrão, necessitando, no entanto, de validação em estudos prospectivos²⁸. O cálculo para dose ideal de MP deve ser feito utilizando o peso corporal ajustado naqueles pacientes que se encontram acima de 100% do peso ideal.

A utilização de glicocorticóides “não absorvíveis” tem sido feita no tratamento da DECH TGI alta ou baixa de grau leve (500-1000 ml/24h) como terapia adjuvante à corticoterapia sistêmica. A beclometasona e budesonida apresentam ação direta respectivamente no TGI alto e baixo, levando a melhor taxa de resposta global e facilitando o desmame da dose sistêmica. A dose média de beclometasona oral utilizada é de 8 mg/dia em doses fracionadas^{124,125}. Pela frequente coexistência de infecções bacterianas e virais nesse contexto, recomenda-se insistir no diagnóstico diferencial coletando amostras para culturas bacterianas, PCR virais, além de confirmação histológica, sempre que possível. Pacientes com DECHa TGI devem ser avaliados por nutricionista, sempre que disponível. Geralmente apresentam algum grau de desnutrição, enteropatia com perda de proteínas e alterações carenciais secundárias a deficiência de vitaminas D, B12 e zinco. A maioria requer suplementação nutricional por via enteral ou parenteral. A via enteral é preferida, porém com volume diarreia > 500 ml/dia, deve se usar a via parenteral.

O ritmo ideal para diminuição das doses do corticóide (“desmame”) na terapia da DECHa não foi definido. A dose inicial deve ser mantida pelos primeiros 7 dias, não devendo ser modificada até o final da 1ª semana. Um estudo randomizado não demonstrou vantagem no uso de um esquema mais prolongado de retirada da droga¹²⁶. Geralmente o “desmame” deve começar quando o quadro clínico/laboratorial atinge sua maior resposta. Diminuição de 10% na dose inicial a cada 3-5 dias, com decréscimo mais lento ao atingir 20-30 mg de dose total por dia costuma ser bastante utilizado. Para utilização em estudos clínicos, alguns “endpoints” são frequentemente utilizados: resposta global no D28, sobrevida livre de DECHa no D56, além de incidência de DECHc e MRT¹²⁷. Apenas cerca de 60% dos pacientes respondem ao tratamento inicial com corticoterapia sistêmica e muitas dessas respostas não são duráveis. Por causa disso, recentemente foram realizados diversos estudos que utilizaram diferentes drogas em adição a MP comparadas com MP para terapia inicial da DECHa. Agentes avaliados em estudos prospectivos incluíam anticorpos contra IL-2R, ATG equino, drogas anti-TNF, MMF, pentostatina e sirolimo¹²⁸. Na maioria dos estudos a segunda droga não foi capaz de melhorar as taxas de resposta e em um deles a adição foi prejudicial (daclizumab). Ainda tentando melhorar a resposta ao tratamento inicial, o grupo “*Blood and Marrow Transplant Clinical*



Trials Network (BMT CTN)” conduziu 2 ensaios clínicos multicêntricos: *BMT CTN 0302* e *0802*. No primeiro estudo, os pacientes eram randomizados para receber 1 de 4 drogas imunomoduladoras associada a MP em 1ª linha: etarnecept, MMF, denileukin difitox ou pentostatina¹²⁹. Nesse estudo a taxa de resposta completa para MMF foi 60%, comparada com 26% para etarnecept, 53% para denileukin e 38% para pentostatina. Dessa forma, o MMF foi selecionado como agente de escolha para comparação com placebo num estudo fase III, o *BMT CTN 0802*. No entanto, nesse último a adição não melhorou as taxas de resposta global comparadas com MP isolada.

Segue abaixo o resumo dos tratamentos para a terapia sistêmica preconizados para DECHa de níveis II a IV, mais graves, e respectivos níveis de evidência.

Enfatiza-se que o tratamento da DECHa Grau I (leve) deve consistir na otimização dos esquemas profiláticos, por exemplo, ajustando os níveis dos inibidores de calcineurina, ciclosporina ou tacrolimo segundo os níveis séricos terapêuticos (p/ex. nível CSA entre 200-300 mcg/L) e deve-se utilizar corticosteróides tópicos de vários níveis de potencia, conforme necessário, tal como estão descritos na secção 6.4. acima.

Tratamento de DECHa em 1a linha:

1. O uso de corticoterapia sistêmica está indicado para primeira linha DECHa grau II-IV **(1A)**;
2. Metilprednisolona (ou seu equivalente de prednisona) na dose inicial de 2 mg/kg/dia fracionado em duas doses é recomendada para pacientes com DECHa grau: IIb-III-IV **(1A)**;
3. Metilprednisolona na dose 1 mg/kg/dia é recomendada para pacientes com DECHa grau IIa **(2B)**;
4. Uso de esteróides não absorvíveis pode ser considerado na DECHa intestinal. Na DECHa TGI alto utiliza-se beclometasona 8mg/dia em doses fracionadas. Na DECHa TGI baixo esta indicado 6 a 9mg/dia de budesonida em doses divididas. **(2B)**.



Tratamento de 2ª linha para DECHa grau II-IV

Definição de DECHa corticorefratária

Se a DECHa progride nos primeiros 3 dias (72h) ou não melhora após 5-7 dias do início da terapia inicial com MP 2mg/kg/dia mais inibidor de calcineurina, a doença é considerada corticorefratária e um tratamento de segunda linha está indicado. Ocasionalmente, se o grau inicial for IIa pode-se estender o tratamento até duas semanas, mantendo-se o paciente em observação contínua.

Não existe terapia *standard* para 2ª linha e, se disponível, o paciente deve ser incluído num estudo clínico aprovado na sua instituição. A DECHa corticorefratária tem um prognóstico ruim, sendo que as terapias de segunda linha tem altas taxas de insucesso. A sobrevida global dessa população em um ano é de aproximadamente 20-30%¹³⁰.

Considerações para pesquisas e futuras atualizações deste PCDT

Têm sido publicados poucos estudos prospectivos com agentes de 2ª linha e devido a sua heterogeneidade, os resultados são dificilmente comparáveis. Como não se demonstrou superioridade de nenhum agente sobre o outro, a escolha deve ser guiada por fatores, tais como, os efeitos de qualquer terapia prévia, interação com outras drogas (incluindo aquelas usadas para profilaxia), disponibilidade, custo, familiaridade da equipe com sua utilização e experiência do médico assistente. Quando se opta por agentes que levam a profunda depressão da função do linfócito T (por exemplo, a ATG atual ou outras tecnologias emergentes ou novas - em estudos clínicos para o futuro - tais como alemtuzumab, daclizumab, pentostatina), estratégias para monitorização e tratamento de infecções oportunistas são mandatórias e intensificadas. Exemplificando, em pacientes soropositivos para citomegalovírus (CMV) a terapia preemptiva e precoce deve ser revista pela infectologia da unidade. A profilaxia antifúngica também deve ser estendida por longo prazo. Visto que a linfopatia T aumenta a incidência de desordens linfoproliferativas secundárias ao vírus Epstein-Barr (EBV), além de infecções por adenovírus e pelo herpes vírus 6 humano (HHV-6), a carga viral deve ser monitorada regularmente, enquanto os níveis de células T persistirem baixos. Não se dispõe de dados que permitam avaliar se a intensidade da imunossupressão ou se os diversos agentes usados para o tratamento da DECHa poderiam diminuir o efeito EVT.



Portanto, até que ponto as opções de terapia da DECHa devem ser norteadas pelo status da malignidade, permanece uma questão em aberto.

De maneira geral, a taxa média de resposta desses agentes é de 50% com mediana de sobrevida de pelo menos 60% aos seis meses após o tratamento, muitos sem evidência de DECHa ativa. Como mencionado anteriormente, a entrada desses pacientes em ensaios clínicos institucionais seria a alternativa terapêutica de “padrão ouro”, de acordo com a literatura atual. O *endpoint* primário seria a sobrevida global no D+180, além das taxas de resposta completa e parcial ao tratamento. No momento, a terapia de 2ª. linha alternativa com mais evidência nos estudos clínicos seria a fotofereze extracorpórea. Ainda não há, entretanto evidências suficientes e o nível de recomendação ainda é fraco. Mais estudos clínicos experimentais são importantes de serem realizados para, no futuro, se poder propor a incorporação pelo SUS.

Nos últimos cinco anos foram publicados vários *guidelines*, com as recomendações de grupos de trabalho em DECHa das principais sociedades americana e europeia. As publicações mais abrangentes são do *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*, *American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)* e da *British Society for Bone Marrow Transplantation (BSBMT)*, em conjunto com o *British Committee for Standards in Haematology (BCSH)*^{74,130-131}. Boa parte das recomendações foram baseadas em revisão de literatura e opinião de consensos (*experts*) em virtude do limitado número de estudos randomizados. Portanto, a maioria dos tratamentos apresenta **nível de recomendação 2C**.

Tratamento de DECHa corticorefratária

Tacrolimo

A maioria dos esquemas profiláticos para DECH no Brasil utiliza a ciclosporina como inibidor de calcineurina pela sua disponibilidade no SUS para TCTH. O uso de tacrolimo (FK) não é disponível para a maioria dos pacientes. No entanto, a literatura relata benefício terapêutico no tratamento da DECHa quando se usa outro inibidor de calcineurina diferente daquele utilizado para profilaxia¹³². Além disso, alguns pacientes apresentam menor nefrotoxicidade com tacrolimo, o que indiretamente facilita a condução clínica dos casos mais



refratários¹²⁶. A dose utilizada é semelhante aquela utilizada nos esquemas de profilaxia (tabela 5) com ajustes para nível sérico terapêutico.

Micofenolato de mofetila (MMF)

Apresenta atividades antibacterianas, antifúngicas, antivirais, antitumorais além da função imunossupressora. O MMF age através da inibição na síntese da guanosina trifosfato, da qual os linfócitos dependem para proliferação, sendo, portanto, preferencialmente afetados. Como sua administração é feita por via oral, sua eficácia depende da absorção intestinal, podendo estar diminuída nos casos de DECH TGI baixo. As concentrações plasmáticas nos pacientes pós TCTH parecem ser mais baixas que naqueles submetidos a transplantes de órgãos sólidos, possivelmente devido a uma função hepática e/ou intestinal alterada, com consequente diminuição na circulação entero-hepática. A administração em doses divididas de 8/8h aumenta o nível plasmático, mas não há dados que mostrem benefício dessa abordagem no tratamento da DECHa ou mesmo na profilaxia¹³³. Foi uma das quatro drogas utilizadas no *BMT CTN 0302* randomizado fase II¹²⁹ no papel de terapia inicial junto com MP. Porém, a adição de MMF à MP num estudo subsequente, fase III, randomizado e duplo cego, com *endpoint* semelhante ao estudo anterior (*BMT CTN 0802*) não alterou significativamente a sobrevida livre de DECH nem a incidência cumulativa de DECHc em 12 meses. Apesar disso, o MMF tem sido avaliado para tratamento de DECHa corticorefratária em diversas coortes prospectivas, como agente poupador de corticóide^{134,135}. Estudos retrospectivos mostram índices de RC/RP de até 77% em 6 meses, sendo uma opção a ser considerada nesses casos¹³⁶.

Fotoférese extracorpórea (FEC)

A FEC consiste na irradiação dos linfócitos circulantes no sangue periférico, coletados por aférese e incubados com 8-methoxypsoraleno, com fototerapia (UV-A). Essa terapia é utilizada no tratamento de linfomas T cutâneos e diversas doenças autoimunes, além de também ter sido usada para rejeição no transplante de órgãos sólidos. O mecanismo de ação não é completamente conhecido, mas parece ocorrer através da regulação negativa de clones de células T ativadas, com possível expansão no componente de linfócitos T reguladores (Tregs) observados em modelos murinos^{137,138}. A FEC induz apoptose em todos os linfócitos (incluindo as células T ativadas) num período de 24h após o retorno do sangue tratado. A



reinfusão dessas células e subsequente fagocitose pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) pode regular a homeostase imune através da modulação na produção de citocinas e indução de tolerância.

A literatura descreve um número menor de estudos sobre o papel da FEC na DECHa em relação a DECHc. Os relatos iniciais descreviam séries com número pequeno de pacientes, mas já sugeriam eficácia da FEC no contexto da DECHa¹³⁹. Uma série retrospectiva de 23 pacientes com DECHa refratária demonstrou RC em 52% dos casos, ainda que nenhum deles apresentasse grau IV. Foi observada uma tendência para melhor sobrevida global nos graus III-IV em comparação aos controles pareados¹⁴⁰.

Em 2006 foi publicado um estudo prospectivo fase II que incluiu 59 pacientes com DECHa corticorefratária, ou cortico-dependente, tratados com 2 ciclos consecutivos semanais de FEC a cada semana. Foram observadas respostas completas (RC) em 82% dos pacientes com envolvimento cutâneo, 61% com DECH hepática e em 61% dos casos com doença gastrointestinal¹⁴¹. A utilização de FEC em DECHa no Reino Unido foi revista em 2014, num documento de consenso e revisão da literatura, onde se abordava seu uso também em pacientes pediátricos¹⁴². Resultados bons também foram descritos por Perotti e cols. com taxas de resposta superiores a 65% em 50 crianças com DECHa¹⁴³. Cabe ressaltar que a FEC apresenta um bom perfil de segurança, com efeitos colaterais geralmente menos severos, secundários a hipotensão e/ou infecção relacionada a cateter venoso utilizado para aférese. Não são relatadas infecções oportunistas associadas e nem perda do efeito EVT com maior taxa de recaída da malignidade, por se tratar de uma terapia imunomoduladora e não imunossupressora.

Globulina antitimocítica (ATG)

ATG vem sendo usado para prevenção de DECHa em pacientes com doador não aparentado ou haploidêntico submetidos a transplante mieloablativo ou de intensidade reduzida. Naqueles pacientes que não receberam ATG durante o condicionamento, ela pode ser considerada no manejo da DECHa corticorefratária. Os anticorpos policlonais ou monoclonais são os agentes de segunda linha mais utilizados em todo mundo. Existe uma experiência considerável com ATG, que vem sendo usado por mais de três décadas. Os efeitos colaterais podem compreender desde reações febris, hipotensão, trombocitopenia até choque anafilático. No entanto, a literatura descreve respostas em 20 a 50% dos casos, especialmente



na DECH cutânea¹²⁸. A toxicidade aguda é geralmente controlada com corticóides e anti-histamínicos, sendo que deve-se dar atenção especial ao surgimento de doença linfoproliferativa. No Brasil, a formulação disponível é a ATG de coelho (timoglobulina) que pode ser administrada num regime diário de 2,5 a 5,0 mg/kg/dia por 4-6 dias ou nos dias 1, 3, 5 e 7, na mesma dose. Um efeito recentemente descrito da timoglobulina, não inteiramente compreendido, seria a indução de células T reguladoras (Tregs) nos pacientes tratados, que pode contribuir para a indução de tolerância *in vivo*, efeito altamente desejado num fenômeno aloreativo como a DECHa¹⁴⁴. Além disso, o uso precoce de ATG parece estar correlacionado com aumento da sobrevida global¹⁴⁵.

Sirolimo (rapamicina)

O sirolimo também tem sido testado como 2ª linha na DECHa corticorefratária^{146,147}. Foram tratados 21 pacientes num estudo fase I/II (DECHa graus III-IV) com dose de ataque inicial de 15 mg/m² via oral no D1, seguido por 5 mg/m²/dia por 13 dias. Alternativamente, foram usados 4-5 mg/m²/dia por 14 dias sem dose de ataque. Houve interrupção da terapia em 10 pacientes, por falta de resposta, mielossupressão ou convulsões em dois casos. O principal efeito colateral foi mielotoxicidade e a ocorrência de síndrome hemolítico-urêmica, observada em cinco pacientes, em associação com administração de inibidores de calcineurina. A taxa de resposta global (RC+RP) foi de 57% (12 pacientes). Essa resposta global se traduziu numa sobrevida a longo prazo (400 dias) de 50%. Considerando a coorte estudada, ainda que pequena, mas de risco alto para óbito por DECHa (graus III-IV), os resultados são encorajadores. Respostas similares foram observadas num estudo mais recente, publicado por Hoda e cols. em 2010, em associação com corticoesteróides¹⁴⁸.

Estudos posteriores são necessários para confirmação, mas os dados também serviram para reforçar monitoramento da função renal, especialmente se o inibidor de calcineurina estiver associado. Hiperlipemia também ocorre com frequência, devendo ser monitorada mensalmente. Pelas interações comuns com várias drogas, antifúngicos da classe dos azólicos, por exemplo, a dose pode ter que ser modificada. O nível sérico ideal situa-se entre 4-8 ng/ml, porém como a sua meia vida situa-se em torno de 70h, apenas deve ser dosado de 2 a 3 vezes por semana durante a fase de ajuste inicial.



Anticorpos contra o receptor IL-2

A subunidade α do receptor (CD25) da interleucina-2 (IL-2) expressa-se predominantemente nos linfócitos T ativados e configura um alvo atraente para os tratamentos com anticorpos monoclonais na DECHa. O basiliximab é um antagonista quimérico do receptor de IL-2 com uma meia vida mais curta que o daclizumab, de mecanismo semelhante ao impedir a ativação linfocitária via IL-2, mas atualmente fora de recomendação. Ao contrário, o basiliximab tem apresentado resultados promissores ao atingir 71% de RC num estudo fase I publicado em 2002 com 17 pacientes¹⁴⁹. A coorte atingiu uma mediana de sobrevida de 157 dias pós TCTH, o que motivou novos ensaios. Em 2005, Schmidt-Hieber e cols. relataram um ensaio fase II com 23 pacientes e 82.5% de resposta global¹⁵⁰. Vários pequenos estudos subsequentes mostraram resultados similares e mais recentemente, em 2011, Wang e cols. reportaram uma taxa de resposta obtida em 46 de 53 pacientes com DECHa refratária com sobrevida de 20/46 com mediana de seguimento igual a 16 meses^{151,152}.

6.5. Tratamento da DECH crônica (DECHc)

A doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc), embora esteja associada a menor taxa de recidiva, permanece como principal causa de morbimortalidade tardia em receptores de TCTH²⁷. O frequente acometimento de vários órgãos e o quadro clínico pleomórfico desta complicação requerem um manejo multidisciplinar, que inclui, além de várias especialidades médicas, acompanhamento nutricional, fisioterápico, psicológico, odontológico, social e terapia ocupacional¹⁵³. A avaliação periódica da qualidade de vida é recomendada nos pacientes com DECHc, representando um instrumento eficiente de resposta ao tratamento.

Tratamento da DECHc leve

A forma leve sintomática geralmente deve ser tratada apenas com agentes tópicos. Entretanto, nos pacientes com três ou mais órgãos, ou com pontuação 2 ou maior, em qualquer órgão, o tratamento sistêmico deve ser considerado³⁶. Em alguns locais (boca, olhos e trato genital) o tratamento agressivo local pode ser razoável, já que a resposta ao tratamento sistêmico pode ser subótimo. Assim, deve haver flexibilidade nesta recomendação, uma vez que imunossupressão sistêmica precoce pode prevenir progressão para DECHc grave.



Nesta decisão devem ser considerados dados como a doença de base (maligna ou não maligna) e seu *status* ao transplante, presença de fatores de alto risco para mortalidade associada a DECHc (trombocitopenia, instalação progressiva da doença)⁵⁷. Um estudo recente do *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* publicado por Arora *et al*, avaliou 5343 pacientes, utilizaram instrumento prático para auxiliar a identificação de pacientes de alto risco, com necessidade de terapia precoce⁵⁷.

Além disso, manifestações de DECHc leve que não respondem satisfatoriamente ao tratamento tópico, como por exemplo DECHc hepática ou fascíte podem ser tratadas com corticoterapia isolada, com doses reduzidas, embora não existam evidências que sustentem esta abordagem¹⁵⁴.

Em pacientes pediátricos, duas considerações adicionais devem ser feitas. Os efeitos colaterais da corticoterapia sistêmica podem ser deletérios na criança em desenvolvimento. Por outro lado, pacientes com doenças de base não malignas não tem benefício do efeito enxerto contra leucemia associado à DECHc, assim o tratamento sistêmico pode ser instituído precocemente¹⁵⁴.

Tabela 6: Indicação para tratamento sistêmico^{36,155}

Gravidade Global	Alto risco para mortalidade*	Tratamento sistêmico
Leve	Não	Não
Leve	Sim	Sim [‡]
Moderado	Não/Sim	Sim
Grave	Não/Sim	Sim

* Plaquetas < 100.000/ μ L ou recebendo corticóide no momento do diagnóstico da DECH

‡ Deve ser pesado o benefício do efeito enxerto-*versus*-tumor e o risco da DECH

O tratamento tópico ou de suporte para DECHc leve está descrito por órgão na secção de terapia adjuvante.



Tratamento da DECHc moderada e grave

Tratamento sistêmico de primeira linha

Os critérios definidos no Consenso do NIH para tratamento sistêmico englobam pontuação >2 em um órgão, acometimento de três ou mais órgãos e DECHc leve com características de alto risco (plaquetometria <100.000/mm³ e uso de imunossupressor ao diagnóstico de DECHc)⁵⁷.

O tratamento sistêmico inicial padrão consiste em prednisona 1 mg/kg/dia e ciclosporina (CSA) na dose de 10 mg/kg/dia dividida em 2 doses, administradas por via oral, com dose de CSA ajustada pelo nível plasmático¹⁵⁶. A utilização do corticóide sistêmico é a parte principal da terapia, enquanto que a adição de CSA reduziu a incidência de necrose avascular em um estudo prospectivo randomizado¹¹³. Esses resultados não podem ser aplicáveis a todos os tipos de transplante, já que a coorte do estudo acima recebeu regime de condicionamento mieloablativo e medula óssea como fonte de células. Tentativas de adicionar uma terceira droga imunossupressora (azatioprina, talidomida ou micofenolato mofetil) ao esquema padrão, em primeira linha de tratamento, não melhoraram os resultados e devem ser evitados^{113,60,157}. A retirada deve ser iniciada, se houver resposta ou manifestações estáveis, após duas semanas de tratamento, reduzindo a dose da prednisona em 25% a cada semana até atingir, em 6 a 8 semanas, a dose alvo de 1 mg/kg em dias alternados, que deve ser mantida por 2 a 3 meses nos casos de resposta não completa, formas severas ou presença de fatores de risco. Em seguida, reduzir 10 a 20% por mês até a suspensão total em 9 a 12 meses. Após sucesso neste desmame, outros imunossupressores devem ser reduzidos a cada 2 ou 4 semanas, sequencialmente, até a retirada. Em caso de retorno de sinais da DECHc durante o desmame, o retorno a dose anterior, especialmente do corticóide, pode controlar a reativação¹⁵⁶. Este método de desmame do *Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC)* permite a manutenção da resposta inicial em um terço dos pacientes, que não necessitaram de tratamento secundário em revisão publicada por Martin e cols¹⁵⁵. As principais drogas utilizadas em primeira linha estão listadas na tabela 2.

A DECHc corticorefratária é definida pela progressão da doença após 2 semanas de terapia (prednisona na dose de 1 mg/kg/dia); doença estável em uso de prednisona (>0,5 mg/kg/dia) por 4-8 semanas ou incapacidade em reduzir a dose de prednisona abaixo de 0,5 mg/kg/dia¹⁵⁶. Indicações para o tratamento de segunda linha incluem piora das manifestações de DECHc em um órgão primariamente envolvido, ausência de qualquer resposta após um mês



de tratamento, ou incapacidade em reduzir a dose de prednisona abaixo de 1 mg/kg/dia dentro de 2 meses¹⁵⁴.

Estudos da Universidade de Minnesota¹⁵⁸ mostram taxas de resposta entre 51-72% em 1 ano, com DECH mais responsiva entre os transplantados com sangue de cordão quando comparados aos enxertos de doadores não aparentados adultos. A sobrevida global foi de 50-74% em 4 anos, sendo a maioria das mortes por infecção, talvez devido ao uso prolongado de corticosteróides reportado nestas séries¹⁵⁸.

Wang e cols. reportaram 83% de resposta global na análise de 86 pacientes que receberam MTX em baixa-dose associado a CSA e/ou outros imunossuppressores como tratamento inicial de DECHc. A maior taxa de resposta completa foi na pele (80%), seguida pela do fígado (52%). Toxicidade grau 3 ocorreu em três pacientes. É necessário estudo randomizado para confirmar os resultados¹⁵⁹.

Entre as tecnologias em estudo para futuras atualizações deste PCDT, observa-se que houve aumento no número de centros que tem adotado a fotoaférese extracorpórea (FEC) como tratamento de segunda linha e, recentemente no nível internacional, tem sido proposto como tratamento de primeira linha devido à segurança do procedimento e bons relatos de eficácia na literatura¹⁶⁰.

Tabela 7: Tratamento de primeira linha da DECHC

Tratamento da DECHc	Taxa de resposta completa	Efeitos colaterais	Recomendação/ nível de evidência	Comentários
Corticosteróides (ctc)	30-50%	Osteoporose Osteonecrose Diabetes Hipertensão Dislipidemia	A1	Principal droga
Corticosteróides + Inibidores de Calcineurina(INC)	30-50%	Insuficiência Renal Hipertensão Dislipidemia	C2	Efeito poupador de corticóide Reduz osteonecrose
Corticosteróides + Micofenolato Mofetil	30-50%	TGI Infecções	C3	Efeito poupador de corticóide Infecções virais
Corticosteróides +	18-23%	TGI	D2	Sem diferença <i>versus</i> INC e ctc;



Tratamento da DECHc	Taxa de resposta completa	Efeitos colaterais	Recomendação/ nível de evidência	Comentários
Micofenolato Mofetil + INC		Infecções		maior risco de recaída
Azatioprina	33-37%	Infecção Sonolência	D2	Maior risco de morte
Talidomida	31%	Constipação Neurotoxicidade	D2	Estudo não comparativo
Baixa dose de MTX	83%	Citopenias mucosite	C2	Redução da dose de esteróide

Tratamento sistêmico de segunda linha

Várias opções terapêuticas têm sido testadas em pacientes com DECHc refratária ao tratamento de primeira linha, em estudos de fase II e séries de casos com amostra heterogênea. A escolha do tratamento, portanto, dependerá do padrão de toxicidade da medicação escolhida, dos órgãos envolvidos, da disponibilidade no SUS e no centro de transplante e da preferência do paciente. O tratamento de 2ª linha pode ser realizado em combinação ou sequencialmente dependendo do julgamento clínico. Não é recomendável a alteração de mais de uma terapia simultaneamente antes de um período de observação de 8-12 semanas¹⁵⁵.

Os principais tratamentos atuais e propostos neste PCDT estão selecionados na tabela 8.

Micofenolato de mofetil

Este imunossupressor, cuja pró-droga ácido micofenólico interfere na síntese de purinas e produz efeito citostático nos linfócitos T e B, é frequentemente utilizado na terapia de salvamento para DECHc refratário^{169,170}. As taxas de resposta global variam entre 23 e 79% dos pacientes em várias séries de casos. Não há estudos comparativos com outras drogas em segunda linha de tratamento. Lopez et. Al¹⁷¹ relataram em 2005 a maior série de casos com 35



pacientes com DECHc corticorefratário. Os órgãos acometidos mais frequentemente eram pele, olho, boca, trato gastrointestinal e fígado. Houve 79% de resposta global e 35% de respostas completas. Setenta e três por cento dos pacientes conseguiram descontinuar a imunossupressão após adição desta droga e apenas 3% dos pacientes tratados descontinuaram por toxicidade.

Nunes et. Al¹⁷², em um estudo brasileiro, avaliaram uma casuística de 22 pacientes em que o MMF foi utilizado em segunda linha de tratamento para DECHc. Cerca de 76% de resposta global e 36 % de resposta completa foram observadas. Metade dos pacientes conseguiu descontinuar a imunossupressão. A sobrevida global destes pacientes foi de 81% em 10 anos. Os efeitos colaterais mais comuns associados ao MMF incluem toxicidade hematológica, reportada em 6 de 21 pacientes pediátricos; outras séries mostram neutropenia ou trombocitopenia em mais de 10% dos pacientes^{173,135,136}. A ocorrência de diarreia e úlceras em mucosa intestinal também é reportada, e estas lesões podem ser indistinguíveis de DECH. Infecções foram observadas em várias séries de casos com frequência variável (10-50%), especialmente as de etiologia viral (CMV, HSV)^{173,135,136}.

Em estudos de profilaxia o uso desta droga está associada a um maior risco de recidiva de doença maligna. No cenário de tratamento secundário e no estudo randomizado que avaliou uso em primeira linha de três drogas incluindo o MMF, houve um maior risco de mortalidade não relacionada ao transplante, provavelmente por uma maior taxa de recidiva em doenças malignas. No cenário de tratamento de DECHc refratário não temos esta informação e o número de recaídas reportadas é pequeno^{157,173,135}.

Inibidores do receptor dos mamíferos para Rapamicina (mTOR): sirolimo e everolimo

Estas drogas combinam efeitos imunossupressores e propriedades antiproliferativas em fibroblastos e fibras musculares lisas^{174,175}. Há relatos de efeitos antineoplásicos. Sirolimo e everolimo, se liga ao mTOR formando um complexo que induz a parada no ciclo celular em G1 através da inibição da transcrição, tradução do DNA e síntese proteica. Em contraste com os inibidores de calcineurina estas drogas promovem a geração de células T reguladoras¹⁷⁴. Tanto o sirolimo como o everolimo foram extensamente estudados como imunossupressores em órgãos sólidos.



O sirolimo tem sido avaliado no tratamento secundário da DECHc em pequenos estudos de fase II quase sempre combinado com INC, e as taxas de respostas variam entre 56 e 81%¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Jurado et. Al¹⁷⁵ publicaram uma série de casos em 2007 de 47 pacientes que usaram sirolimo como tratamento secundário em combinação com outras drogas. A taxa de resposta global foi de 81% sendo 38% respostas completas; 47% destes pacientes descontinuaram a imunossupressão e a sobrevida global foi de 57% em três anos. Couriel et. Al¹⁷⁷ também relataram sua experiência com sirolimo como terapia de salvamento em 35 pacientes com DECHc cutâneo e visceral. Houve 63% de resposta global, sendo 17% completas e 34% dos pacientes descontinuaram a imunossupressão. A sobrevida global em 2 anos foi de 41%. De relevante, não houve aumento de taxa de recidiva sugerindo que o efeito do enxerto contra leucemia não é comprometido pelo uso destas drogas¹⁷⁸. Achados similares foram encontrados com o uso de everolimo¹⁷⁹. Os eventos adversos mais frequentemente associados com o sirolimo incluem dislipidemia, disfunção renal, citopenias e microangiopatia trombótica¹⁷⁷. O uso combinado com inibidores de calcineurina (INC) aumenta o risco de microangiopatia e, portanto, se estas drogas forem utilizadas em conjunto, seus níveis devem ser atentamente monitorados¹⁷⁵.

Estas drogas podem interferir com a cicatrização e devem ser usadas com cautela para pacientes com úlceras cutâneas ou mucosas¹⁸⁰. A dislipidemia frequentemente requer monitoração e intervenção terapêutica. O nível sérico da droga deve ser monitorado com frequência para minimizar os efeitos colaterais. Não deve ser utilizada dose de ataque e a dose inicial deve ser baixa (0,25 a 0,5 mg ao dia) e depois aumentada até manter um nível sérico de 4-8 ng/mL. Há várias interações medicamentosas como azólicos e macrolídeos, drogas frequentemente usadas nos pacientes com DECHc. Em pacientes em uso de voriconazol a dose deve ser reduzida em 90%¹⁸¹.

Metotrexato em baixa dose (MTX)

O MTX é um antimetabólito que em baixas doses tem propriedades imunomodulatórias e anti-inflamatórias. Tendo em estas características e seu uso com sucesso em pacientes doenças autoimunes, por exemplo, artrite reumatóide, diversos autores avaliaram o uso de dose baixa de metotrexato (MTX) para DECHc¹⁹⁸⁻²⁰⁰. Observações que baixas doses de metotrexato podem induzir uma supressão prolongada da ativação das células



T e a expressão de moléculas de adesão suportam ainda mais a sua utilização em terapia DECHc²⁰¹.

Apesar de seu uso na rotina para qualquer tipo de imunomodulação, atualmente o metotrexato ainda não consta formalmente na Lista do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS, CEAF, para os transplantados, sendo esta uma das propostas de regularização do presente PCDT.

A dosagem MTX variou de 5 a 10 mg/m² semanais ou a cada 3 ou 4 dias nos diferentes relatos, resultando em remissões parciais ou completas^{199,200}.

Giaccone e cols.¹⁹⁸ reportaram 71% (10/14) de controle de DECHc refratária, com redução de prednisona para dose <1 mg/kg/dias alternados, com esquema de 7,5 mg/m²/semana de MTX em pacientes com DECHc refratária, de longa duração e com 5 sítios acometidos em média. Com sobrevida de 92,8%, mediana de seguimento 25 semanas e nenhuma toxicidade graus III/IV.

Uma série mais recente de 27 crianças com DECH refratária (17 com forma crônica), tratadas com doses de MTX de 3-10 mg/m²/semana mostrou 58,8% de resposta global para DECHc com suspensão da prednisona em 7/17 e redução (dose < 0,4 mg/kg) em 9/17 pacientes¹⁹⁹. Além das altas taxas de resposta, efeito poupador de esteróides foi relatado, e na maioria dos casos, a resposta foi vista já após a primeira dose de MTX¹⁹⁸.

Huang et. Al²⁰² observaram leucopenia severa em 14% de pacientes com DECHc, que foi reversível apesar da continuação do tratamento com MTX e não levou a suspensão da medicação.

Inagaki et. Al¹⁹⁹ reportaram hematotoxicidade grau III-IV em 15% e hepatotoxicidade grau II em 7%, que melhorou após a interrupção de MTX. Taxas de mortalidade de 5% devido à infecções pulmonares foram relatadas^{199,202}.

De forma geral, todos os estudos relataram boa tolerância a baixa dose de MTX.

Estes resultados suportam a sua futura avaliação na terapia de primeira linha, como relatado por Wang et. Al¹⁵⁹ em 86 pacientes com DECHc.

Toxicidade grau III por causa de citopenias ou mucosite foi observada apenas em 3% dos pacientes. A resposta mais alta foi observada em pele com melhora em 90% dos pacientes. MTX baixa dose não parece aumentar o risco de recidiva da doença de base¹⁹⁸.



Em conclusão, os referidos estudos sugerem MTX como uma opção, principalmente, para a pele e manifestações orais de DECHc. Uma dosagem de 5 a 10 mg/m² semanal pode ser recomendada; no caso do intestino, aplicação intravenosa (i.v.) pode ser mais adequada. No caso de leucopenia ou trombocitopenia, redução na dose de 5 mg/m², parece ser mais apropriado. No caso de insuficiência renal, redução da dose, também é recomendada. Devido a hepatotoxicidade do composto, DECHc com hepatite parece ser uma contraindicação.

Aconselha-se precaução em doentes com insuficiência renal pré-existente, pancitopenia, ou infecções recorrentes²⁰⁰. O uso de folato deve ser indicado de acordo com a experiência de investigadores no caso de uso de MTX por longos períodos de tempo²⁰³.

Inibidores de calcineurina (CI) - tacrolimo

O tacrolimo inibe a ativação de linfócito T pela ligação com FKBP-12 e previne a síntese de IL-2 e linfocinas essenciais na função do linfócito T.

O grupo de Seattle publicou uma taxa de 21% de resposta (n=39), com duração média do uso de tacrolimo de 9 meses e 64% de sobrevida em 3 anos²⁰⁴.

Outros estudos, como o de Tzakis e cols.²⁰⁵ mostraram melhor taxa de resposta (35%), porém com seguimento máximo de 8 meses.

Na prática clínica os inibidores de calcineurina são frequentemente empregados em adição aos corticosteróides como tratamento inicial. A experiência com estas drogas em segunda linha de tratamento é limitada.

Em dois estudos^{205,206}, o uso de tacrolimo em pacientes com DECHc refratária, a resposta global variou entre 35-46% dos pacientes. Em um estudo de 39 pacientes recebendo ciclosporina, uma mudança para tacrolimo beneficiou cerca de 20% dos pacientes²⁰⁴. Se escolhida esta droga, o nível plasmático de ambas deve ser mantido nos mesmos patamares utilizados em primeira linha de tratamento^{36,155,156,113,60,157-162,207}.

Irradiação toracoabdominal em baixa dose

O conhecido efeito imunossupressor e imunomodulador da irradiação foi investigado por Robin et. al, em uma análise retrospectiva de baixa dose de irradiação toracoabdominal (1 Gy) em 41 pacientes com DECHc refratário²²¹. Destaca-se uma alta taxa de resposta de 82% ,



notadamente em fasciíte (79%) e lesões orais (73%). Dois anos após a irradiação toracoabdominal, uma resposta completa foi alcançada em 11 pacientes. Cinquenta e sete por cento dos pacientes tiveram uma redução de pelo menos 50% do corticosteróide 6 meses após o tratamento. A incidência de reativação da DECHc em dois anos foi de 34% e pacientes com fasciíte, linfócitos $>1000/\text{mm}^3$ e plaquetas $>200000/\text{mm}^3$ tiveram um resultado melhor. Os efeitos colaterais foram pancitopenia transitória com um nadir de cerca de 3 semanas após o tratamento. A alta taxa de resposta foi confirmada por Bullorsky et. Al²²² demonstrando uma melhora em 3 pacientes com DECHc.

Em resumo, uma dose baixa de irradiação toracoabdominal é uma opção segura e eficiente em pacientes com DECHc refratária, permitindo uma significativa redução do corticosteróide sistêmico na maioria dos casos.

Pulso de metilprednisolona

Pulsos de metilprednisolona na dose de 10mg/kg/dia por 4 dias tem papel linfólítico.

Akpek e cols. avaliaram 56 pacientes com doença grave refratária, tratados com este esquema e desmame com prednisona subsequente. A taxa de resposta maior foi de 48%, sem efeitos adversos importantes²³⁹.

Tabela 8: Tratamento de Segunda Linha da DECHc

Tratamento da DECHc Refratária	Recomendação/Evidência	Taxas de Resposta	Taxas de resposta Global por órgão	Toxicidade	Sobrevida Global
Fotoaferese extracorpórea (n= 71)	A1	RG: 61% de 24 meses* RC: 33%	Pele: 40% Esclerose:67% Boca: 77% Olhos: 67% Pulmão: 54% Fígado: 68%	Anemia e necessidade de acesso venoso central	53% em 1 ano >50% redução de ctc em 31% dos pacientes
Sirolimo (rapamicina)	C4	RG: 63-94%	Pele: 65% Boca: 75%	Dislipidemia Insuficiência	41%-55% em 2 anos



Tratamento da DECHc Refratária	Recomendação/Evidência	Taxas de Resposta	Taxas de resposta Global por órgão	Toxicidade	Sobrevida Global
(n= 16-47)			Fígado: 33% Olhos: 64% TGI: 67%	renal, citopenias, alteração pulmonar Microangiopatia Trombótica	
MMF (CellCept) (n= 21-26)	C4	RG:46-75%	Pele: 53% Boca: 67% Fígado:54%	TGI, neutropenia, infecções	85% em 2 anos
Pentostatina (n= 58)	C4	RG :55%		Insuficiência renal, TGI, infecção, rash, cefaleia	70% em 2 anos
Rituximabe (n= 21-38)	B2	65-70%	Pele: 63% Boca: 48% Olhos: 43% Fígado: 25% Pulmão: 38%	Reações alérgicas, infecções	76% em 2 anos
Imatinibe (n= 14-19)	B2	40-79%	Pele: 40% Pulmão: 63%	Edema, TGI, toxicidade hematológica, alteração de enzimas hepáticas, mialgia e fadiga	85% aos 18 meses
Metotrexato (n= 8-21)	C4	59-71%	Pele: 75%	Citopenias, hepatotoxicidade náusea	Não reportada
Tacrolimo (n= 39)	C4	35%		Insuficiência renal, microangiopatia	64% em 3 anos



Tratamento da DECHc Refratária	Recomendação/Evidência	Taxas de Resposta	Taxas de resposta Global por órgão	Toxicidade	Sobrevida Global
				trombótica, neurotoxicidade hipertensão	
Irradiação toracoabdominal (TLI)	C4	50%, sendo 25% RC	Fascíte: 79% Boca: 73%	Citopenias infecção	57% em 10 anos



Considerações para pesquisas e futuras atualizações deste PCDT

Tabela 9: Tratamento de Terceira Linha da DECHc

Tratamento da DECHc Refratária	Recomendação/Evidência	Taxa de resposta	Taxa resposta global por órgão	Toxicidade	Sobrevida Global
Talidomida (n= 23-80)	B2	20-38% resposta	Pele: 46% Boca: 22% Articulações: 78% Pulmão: 0% (n=6)	Neuropatia, sonolência, constipação, neutropenia	41% 2 anos
Azatioprina	B2			Risco de morte Neoplasia secundária	
Pulso de Corticóide (n= 56)	C4	48% resposta maior		Infecção, diabetes, depressão, psicose, insônia	88% 1 ano
Hidroxicloroquina (n= 32)	C4	53%	Pele, boca, fígado	TGI, toxicidade em retina, infecção, prurido, miopatia, neuropatia	75% 32 meses
Etretinato (n= 32)	C4	74%: RP	Pele, boca	Úlceras cutâneas mucosas	
Clofazemina (n= 22)	C4	55%: RP	Pele, boca, articulações	Metemoglobinemia, diarreia	



Fotoaférese extracorpórea (FEC)

A fotoaférese extracorpórea (FEC) é uma terapia celular imunomoduladora, na qual as células mononucleares são coletadas e irradiadas com ultravioleta A na presença de um fotossensibilizante, o 8-metoxipsoraleno. As células manipuladas são então reinfundidas no paciente. O exato mecanismo de ação ainda não está completamente esclarecido. Postula-se que, durante a FEC, além da apoptose dos linfócitos, ocorra inibição da produção de citocinas pro-inflamatórias, aumento na produção de citocinas anti-inflamatórias, redução da estimulação de células T efectoras, alterações na função das células dendríticas, ativação de células T regulatórias, favorecendo a anergia de células T¹⁶¹.

As indicações para FEC são: falha de resposta ou toxicidade à imunossupressão; necessidade de retirar mais rapidamente a terapia imunossupressora (por alto risco de recaída da doença de base ou toxicidades). A FEC tem sido largamente utilizada como terapia de segunda linha para DECHc muco cutânea, com taxas de resposta completa, acima de 80% e melhora significativa na DECHc com esclerose¹⁶⁰⁻¹⁶¹. Recentemente, Flowers et. Al¹⁶² relataram resultados de um estudo prospectivo randomizado duplo cego de fase II em 95 pacientes refratários, dependentes, ou intolerantes ao corticóide tratados com FEC por 12 a 24 semanas em combinação com imunossupressores convencionais. Não houve diferença significativa na melhoria da pontuação total da pele (TSS) na semana 12, porém, uma taxa significativamente mais elevada de respostas completas e parciais de DECHc na pele no braço ECP em comparação com o braço de controle. Além disso, significativamente mais pacientes no braço ECP tiveram pelo menos 50% de redução da dose de esteróides e, pelo menos, uma redução de 25% de *score* cutâneo total (TSS) na semana 12¹⁶². No estudo de extensão o grupo submetido a FEC teve uma significativa melhora do *escore* cutâneo na semana 24 quando comparado ao grupo sem FEC¹⁶³. Um efeito poupador de esteróide pela FEC também tem sido relatado por outros investigadores^{161,164}.

A FEC tem como vantagem não aumentar o risco de infecções e ter poucos efeitos adversos. A resposta na literatura com relação a utilização da FEC em pacientes com DECHc visceral, por exemplo, fígado e intestino, é variável^{160,164}. Enquanto o envolvimento de pulmão demonstra respostas clínicas menos consistentes^{165,166}. Recentemente, Jagasia et. Al¹⁶⁷ avaliaram retrospectivamente 64 pacientes com DECHa ou DECHc tratados com FEC e concluíram que a DECHc clássica e a DECHc de sobreposição tem uma sobrevida superior



comparada aos outros subtipos. Couriel et. Al¹⁶⁴ citaram uma taxa de resposta de 61% em 71 pacientes com DECHc grave corticorefratário, com um resultado inferior em doentes com trombocitopenia e uma tendência para uma maior taxa de resposta em *de novo* cGVHD. Kanold et. Al¹⁶⁶ reportaram uma resposta global de 63% em 63 crianças com DECHc. Dois estudos demonstraram que o início precoce de ECP (1 ano) revelou melhores taxas de resposta em pele, fígado, mucosa e cGVHD^{165,168}. Até agora, nenhum esquema de tratamento (semanal *versus* 2 x semana) se revelou superior. Além disso, melhora significativa das taxas de sobrevivência e qualidade de vida foram relatados em respondedores^{156,163,165}. Portanto, a FEC pode ser uma primeira escolha razoável em determinados cenários clínicos de DECHc corticorefratário. Este procedimento exige um acesso venoso que pode ser difícil em pacientes com pele esclerótica e podem, ocasionalmente, exigir um venoso central, que pode estar associado a complicações como infecções e trombose venosa. Numerosos investigadores relataram resultados em FEC para o tratamento de DECHc em crianças e adolescentes com altas taxas de resposta em pele, fígado e manifestações orais e melhores taxas de sobrevivência de pacientes corticorefratários nesta faixa etária^{165,166}.

Células mesenquimais

Células-tronco mesenquimais (MSC) são células multipotentes provenientes da medula óssea ou de outros tecidos hematopoiéticos (cordão umbilical, fígado fetal) e que são capazes de se diferenciar *in vivo* e *in vitro* em tecidos de origem mesenquimal (cartilagem, ossos, músculos). Além disto, estas células oferecem suporte para o crescimento e diferenciação de células progenitoras hematopoiético no microambiente da medula óssea.

Em modelos animais estas células são capazes de promover a pega das células hematopoiéticas. Em experimentos de cultura conjunta *in vitro*, células-tronco mesenquimais (MSC) suprimem a proliferação de linfócitos ativados de maneira dose-dependente e sem restrição de antígenos HLA²⁰⁸⁻²¹⁰.

Devido ao seu perfil imunomodulador, vários investigadores tem relatado sua experiência com o uso de células tronco mesenquimais para tratamento de DECHa refratária²¹¹⁻²¹³. Como as MSC estão envolvidas no reparo tecidual e modulação das respostas imunes *in vivo* e *in vitro*, sua utilização para doença do enxerto contra hospedeiro crônica também tem sido avaliada por diferentes investigadores com resultados iniciais surpreendentes²¹³⁻²¹⁷.



Weng JY e colaboradores²¹⁴ reportaram recentemente os resultados do tratamento de 19 pacientes com DECHc refratária tratados com infusões de células mesenquimais no período de abril de 2005 a outubro de 2008. Houve resposta em 73,7% dos pacientes e 10 dos 19 pacientes puderam reduzir em mais de 50% ou descontinuar totalmente os imunossupressores. Os autores concluíram que o tratamento foi eficaz como resgate destes pacientes.

Zhang LS e colaboradores²¹⁶ também reportaram seus resultados de infusão de células mesenquimais de doadores HLA idênticos, doadores haploidênticos ou voluntários em 12 pacientes com DECHc refratária. Não houve efeito colateral relacionado às infusões, a resposta global foi de 75% (9/12) e foram observadas resoluções completas em pacientes com envolvimento cutâneo (3/12), pulmonar (1/3), articular (1/5), hepático (3/10), cavidade oral (4/12) e ocular (2/7), independente do tipo de doador utilizado. O seguimento mediano deste estudo foi de 1152 (795-1914) dias, a sobrevida livre de leucemia foi de 91,7% (11/12) e a sobrevida global de 75% (9/12). A razão CD4/CD8 e a proporção de células T reguladoras foram significativamente maiores do que antes do tratamento. A verificação de resposta completa em pacientes com bronquiolite obliterante (DECHc pulmonar) é consistente com estudos que demonstram a utilidade destas células em várias doenças inflamatórias dos pulmões, e mesmo em fibrose pulmonar idiopática²¹⁵.

Weng J e colaboradores²¹⁷ reportaram seus resultados de infusão destas células em 22 pacientes com síndrome sicca ocular grave secundária a DECHc, com melhora dos sintomas em 55,54% dos pacientes tratados.

Estes resultados implicam na necessidade de maiores estudos clínicos para avaliar o potencial de uso deste procedimento em situações intratáveis e letais, como é o caso da doença do enxerto crônica refratária.

Pentostatina

A pentostatina é um análogo nucleosídeo, que inibe irreversivelmente a adenosina deaminase (ADA), enzima expressa em linfócitos e que regula o ciclo das purinas^{33,218}. Após o uso com sucesso no tratamento da DECHa e devido ao perfil de tolerabilidade, o composto passou a ser investigado em DECHc. Jacobsohn et. Al²¹⁹ mostraram eficácia em estudo fase II, com 58 pacientes refratários e bastante tratados. A dose foi de 4 mg/m²/quinzenal IV com total de 12 doses. Resposta objetiva foi observada em 55% dos pacientes, notadamente



aqueles com lesões escleróticas, fasciíte, envolvimento oral e manifestações cutâneas liquenóides. A toxicidade foi mínima, sendo náusea o evento mais frequente e infecções graves em 20% dos pacientes. Quatro pacientes descontinuaram a droga por toxicidade. A toxicidade baixa e as boas respostas justificam novos estudos com esta droga. A dose recomendada é de 4 mg/m² a cada 15 dias por três meses. A dose deve ser ajustada pela função renal ou demais toxicidades graves, como toxicidade hematológica. A complicação mais frequente é infecção e este agente deve ser evitado em caso de imunodeficiências graves ou bronquiolite obliterante²²⁰.

Talidomida

Talidomida é um agente com propriedades imunomodulatórias classicamente utilizada como terapia pós-transplante²²³. Seu uso em combinação com ciclosporina e prednisona falhou em melhorar as taxas de resposta, no entanto, há relatos de respostas em pacientes com DECHc refratário²²⁴. O mecanismo de ação inclui inibição de angiogênese, expressão de moléculas de adesão redução de citocinas (TNF, IL6 e IL12) e bloqueio do NF-kappaB²²³.

Browne e cols. estudaram seu uso em 37 pacientes (adultos e crianças) e observaram 38% de resposta global (78% nas articulações e 46% na pele) e sobrevida de 41% em 2 anos²²⁵.

Parker et. Al²²⁶ relataram uma taxa de resposta de 20% em 80 pacientes que receberam talidomida com melhores resultados em DECHc de risco padrão combinando manifestações orais e da pele (40%).

Kulkarni et al. observaram resultado comparável numa coorte de 59 pacientes com uma resposta mais elevada em crianças²²³, o que foi confirmado por Rovelli et. Al²²⁷ atingindo 40% de resposta nessa população.

O uso de talidomida está associada com efeitos adversos que consistem de constipação e sonolência em praticamente todos os pacientes, neuropatia, eritema cutâneo, neutropenia e trombocitopenia. Além disso, há aumento de risco de trombose venosa²²⁸.

Em resumo, talidomida continua a ser uma opção no tratamento de segunda linha da DECHc, especialmente em manifestações mucocutâneas. A dose inicial deve ser de 100 mg à noite com subsequente escalonamento de dose até 400 mg ao dia e pode ser dividida em 3 a 4 tomadas.



Hidroxicloroquina

Hidroxicloroquina é um antimalárico (4-aminoquinolina) e exibe atividade terapêutica, em uma variedade de distúrbios autoimunes, em particular, com envolvimento mucocutâneo. Além disso, esta droga apresenta efeito poupador de esteróide.

Devido à sua capacidade para interferir com o processamento e apresentação de antígenos, inibição de citocinas (IL6, TNF, IL1) e citotoxicidade, bem como a sua sinergia com INC *in vitro*, a hidroxicloroquina foi avaliada em um ensaio de fase II em 40 pacientes com DECHc resistentes ou dependentes de esteróides, com combinação com diferentes agentes imunossupressores na dose de 12 mg/kg (800 mg) por dia²²⁹. Três respostas completas e 14 respostas parciais foram observadas após uma média de 8 (4-24) semanas em 32 pacientes avaliáveis (resposta de 53%), incluindo 20 crianças. Todos os respondedores toleraram uma redução de 50% na dose de esteróides. As melhores taxas de resposta foram observadas em pele, boca, e fígado, enquanto que a eficácia no tratamento das manifestações gastrointestinais foi limitada.

Os efeitos colaterais da hidroxicloroquina são principalmente gastrointestinais (náuseas, diarreia), deficiência visual por causa da toxicidade da retina (quando administrado por 2 anos) e neuropatia em pacientes com insuficiência renal²²⁹. Existe a necessidade de redução de dose na presença de colestase.

A dose sugerida de hidroxicloroquina é 800 mg/dia (12 mg/kg/dia) administrada por via oral em 2 frações de 400 mg²³⁰.

Azatioprina

A azatioprina tem sido aplicada no tratamento de DECHc incluindo o tratamento tópico das manifestações orais²³¹.

Em um estudo randomizado duplo-cego em DECHc de risco padrão (plaquetas $>100.000/\text{mm}^3$), um aumento significativo da taxa de mortalidade não relacionada a recaída (40% *versus* 21%) e uma redução da sobrevida global (47% *versus* 61%) foi observada no braço da combinação azatioprina e prednisona em comparação com prednisona e placebo⁶⁰. Embora o estudo tenha sido realizado 25 anos atrás e os cuidados de suporte



tenham melhorado consideravelmente, o aumento da taxa de malignidades orais observados em associação com azatioprina ainda é motivo de preocupação²³².

Etretinato / Isotretinoína

Os retinóides são conhecidos por interferirem com a síntese do colágeno nos fibroblastos²³³, promover a indução de células T reguladoras e bloquear a indução de células Th17²³⁴.

Ghoreschi et. al relataram 5 pacientes tratados com isotretinoína em uma dose de 10 mg/dia em combinação com PUVA e observaram uma alta taxa de resposta em DECHc esclerodermiforme²³⁵. A isotretinoína tem se mostrado ativa em esclerose sistêmica, que divide características comuns com DECHc esclerodermóide²³⁶.

Até agora, os relatos sobre a eficácia de acitretina são escassos, mas a relação química próxima com o etretinato, incluindo efeitos colaterais comparáveis sugerem atividade também em manifestações esclerodermóides da DECHc.

Clofazimina

Clofazimina é uma droga antimicobacteriana que tem atividade anti-inflamatória promovendo a inibição funcional dos linfócitos T patogênicos em várias doenças da pele autoimunes, tais como, lúpus eritematoso cutâneo, e tem sido extensivamente usada para o tratamento da Hanseníase e Mycobacterium complexo avium desde 1960. Com base na sua distribuição nos tecidos com secreção em suor, lágrimas e pele, e sua aparente propriedade imunomoduladora, este composto foi explorado em DECHc.

Lee et. al relataram 22 pacientes com DECHc tratados com clofazimina 300 mg por via oral em uma dose diária única durante 90 dias, seguido pela redução da dose de 100 mg por dia. O tratamento foi geralmente bem tolerado com apenas toxicidade gastrointestinal leve em 36% dos pacientes ou hiperpigmentação marrom-avermelhada da pele. Respostas parciais foram obtidas em 55% de pacientes com DECHc limitada ou extensa. Em 23% dos pacientes, os outros imunossuppressores foram reduzidos. O composto parece ser mais eficaz na pele, articulações ou envolvimento oral²³⁷.



Moreira et. al reportaram um paciente pediátrico com DECHc que desenvolveu metemoglobinemia após tratamento com clofazimina, sendo manejada com azul de metileno e ácido ascórbico²³⁸.

6.6. Terapias adjuvantes no tratamento da DECHc órgão-específico

Terapia adjuvante do trato gastrointestinal (TGI)

Os achados diagnósticos do envolvimento gastrointestinal na DECHc estão relacionados à presença de constrictões esofagianas. No entanto, sintomas/sinais compatíveis com acometimento de TGI alto pela DECH, como náuseas, disfagia, vômitos e anorexia, são mais frequentes e devem ser diferenciados de outras doenças. Inicialmente, devem ser realizados exames que afastem causas metabólicas ou infecções. Nesse momento, o encaminhamento para um gastroenterologista deve ser considerado, a fim de prosseguir com avaliação endoscópica e biópsias que possam afastar a presença de infecções virais concomitantes ou confirmar DECH.

A utilização de beclometasona oral através de formulas de liberação imediata e entérica de dipropionato de beclometasona foi avaliada em pacientes com DECHc gastrointestinal na dose de 8 mg/dia em cursos de 28 dias, associada a 1 mg/kg/dia de prednisona com desmame após 10 dias. Um ensaio randomizado placebo-controlado com 129 pacientes com doença aguda clássica ou tardia, mostrou redução no risco de mortalidade de 66% no D+200 e de 46% após um ano de randomização¹²⁵.

Iyer et. al reportaram resposta de 60% em 13 pacientes avaliáveis com DECHc gastrointestinal, necessitando em média três ciclos para resposta²⁴⁰.

No caso de diarreia, deve-se afastar inicialmente as causas mais comuns como má absorção biliar, dieta inadequada, efeitos de drogas ou infecções, insuficiência pancreática e síndrome de má absorção. A insuficiência pancreática exógena pode ser tratada com formulações enzimáticas orais, conforme PCDT específico do Ministério da Saúde.

Em função da complexidade do quadro e da necessidade de imunossupressão sistêmica, o paciente portador de DECH de TGI deve ser acompanhado em conjunto o gastroenterologista e ter acesso a endoscopias (alta e colonoscopia) que facilitarão o diagnóstico e acompanhamento clínico.



Terapia adjuvante pulmonar

O início da DECHc pulmonar pode ser bastante insidioso, com surgimento de dispneia de progressão lenta, com frequência associada a tosse, e por vezes, surge quando as outras manifestações orgânicas de DECHc melhoram e a imunossupressão é retirada.

O diagnóstico diferencial inclui infecções respiratórias de múltiplas origens e pneumonia criptogênica, que costuma cursar com febre e infiltrados pulmonares com resposta eficaz ao corticosteróide. Os testes de função respiratória (PFR), raio X, tomografias pulmonares de alta resolução e broncoscopias são necessários para diagnóstico diferencial e rápido início da terapia. A PFR é considerada o marcador mais fidedigno da bronquiolite obliterante e dessa forma, a PFR com mensuração regular do FEV1, são fortemente recomendadas. A tomografia de tórax pode ajudar no diagnóstico diferencial entre bronquiolite obliterante e bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) que possuem prognósticos e sensibilidade a terapia bem diferentes. Se confirmada suspeita de DECHc pulmonar, o paciente deve ser referenciado o quanto antes a um pneumologista para acompanhamento conjunto.

A terapia de primeira linha deve ser instituída o quanto antes, consistindo no aumento ou reinstituição da imunossupressão sistêmica²⁴¹. Estudos recentes mostraram utilidade de corticosteróide inalatório associado a broncodilatador (budesonida + formoterol) como terapia adjuvante na bronquiolite pela DECHc pulmonar, conforme preconizado no PCDT específico de Asma do Ministério da Saúde. Além disso, o uso de macrolídeos (azitromicina 500 mg três vezes por semana) ou pesquisas clínicas com medicamentos inibidores de leucotrieno (por exemplo, montelucast) também são promissores (estudos mostraram benefício em esquema conjunto [esquema FAM]²⁴²).

Terapia adjuvante dermatológica

A terapia de suporte dermatológico inclui agentes tópicos com ação anti-inflamatória e imunossupressora e medidas diretas, como educacionais, psicossociais e preventivas, que controlem os sintomas ou complicações da DECH e terapias utilizadas para tratá-la.

O foco da terapia de suporte está na prevenção, manuseio de alterações dermatológicas e outros sintomas, como prurido, dor, redução da mobilidade das articulações



e tratamento tópico de erosões, ulcerações e infecção. Na ausência de fatores de mau prognóstico, os agentes tópicos podem ser utilizados como tratamento primário para DECHc cutânea.

Terapia tópica direta na pele intacta

Na pele intacta, a lubrificação com emolientes a base de cremes e pomadas diminui o prurido. Pomadas e cremes são emolientes melhores dos que loções, que promovem sensação de ardência na pele eritematosa. Lesões cutâneas não escleróticas sem erosões ou ulcerações (lesões tipo líquen plano ou lesões eritematopapulosas) podem responder bem a esteróides tópicos e emolientes.

Esteróides tópicos de alta potência tem sido estudados e se mostraram promissores. Alguns destes já foram adotados no SUS para condições que apresentam estes mesmos tipos de lesões. Por exemplo, o propionato de clobetasol (ou outros em estudo, como a fluocinolona), para áreas pequenas e por curto tempo constam no PCDT específico de Psoríase do Ministério da Saúde e, caso aceite, mediante esta solicitação poderiam ter seu acesso estendido. Da mesma forma, os esteróides tópicos de baixa e média potência para áreas mais extensas, como a hidrocortisona (ou outros em estudo, triancinolona ou desonida), podem ser utilizados como terapia adjuvante. O uso prolongado de corticóides tópicos pode levar a atrofia cutânea localizada e desenvolvimento de estrias.

Recentemente, em estudos para evitar sequelas, tem sido utilizados com maior frequência o emprego de pomadas de inibidores da calcineurina (pimecrolimo e tacrolimo), com o objetivo de melhorar o eritema e prurido, e reduzir do uso prolongado de esteróides tópicos, principalmente em locais com alto risco de atrofia cutânea, como lábios e áreas intertriginosas^{243,244}.

Anti-histamínicos orais sem metabolização hepática (alguns em estudos promissores como a fexofenadina e a epinastina) podem ser utilizados para reduzir o prurido.

Terapia com radiação ultravioleta

A experiência com o uso da fototerapia com radiação ultravioleta para o tratamento de outras doenças inflamatórias estimulou o uso da fototerapia com radiação ultravioleta A, associada ao psoraleno (método PUVA) para tratar DECHc cutânea em 1985²⁴⁵. Os possíveis



alvos da radiação ultravioleta são as células de Langerhans, as quais podem ser depletadas ou alteradas, com alteração na sua capacidade de apresentar antígenos e os queratinócitos que liberam citocinas imunossupressoras^{246,247}.

Enquanto o PUVA²⁴⁸ é utilizado para tratamento de alterações epidérmicas (DECHc líquen plano *like*) e dérmicas (DECHc esclerose móvel e não móvel), as outras formas de fototerapia, como UVB banda larga²⁴⁹ UVB banda estreita (UVB NB)²⁵⁰ e ultravioleta A-1²⁵¹ tem mostrado eficácia em alterações epidérmicas (DECHc líquen plano *like*, ceratose folicular e vitiligo). Não existem evidências da eficácia do PUVA para envolvimento de órgãos internos, porém, deve ser considerado em pacientes com DECHc nos quais a imunossupressão sistêmica adicional aumenta o risco de infecção ou interfere com a resposta enxerto *versus* tumor. Medicamentos tópicos clareadores à base de hidroquinona sozinhas ou em associação com tretinoína tópica e esteróides, podem ser utilizados para tratar hiperpigmentação pós-inflamatória residual.

Medidas de prevenção para o desenvolvimento e exacerbação da DECH

A radiação ultravioleta (UV) pode levar a exacerbação da DECH cutânea e aumentar risco de malignidade cutânea.

Fotoproteção inclui roupas protetoras, evitar a exposição solar, uso de fotoprotetores químicos e físicos que protegem para radiação UVA e UVB (dióxido de titânio, ecamsule ou avobenzona)²⁵².

Terapia tópica e cuidados para pele não intacta

Erosões cutâneas e ulcerações na DECHc são complicadas pela doença crônica, nutrição deficiente, função da barreira cutânea comprometida e terapia imunossupressora concomitante. Infecções primárias e secundárias nas lesões podem ser avaliadas por culturas microbiológicas, para pesquisa de bactérias, vírus, microbactéria e fungo. O diagnóstico diferencial das lesões cutâneas não infecciosas inclui vasculite, malignidade recorrente, DECH, hipersensibilidade, reações à drogas, eczemas e câncer cutâneo.

Na área desnuda, antimicrobianos tópicos (mupirocina), produtos contendo prata (sulfadiazina de prata a 1%), curativos a base de filmes protetores para estimular cicatrização e desbridamento das feridas podem ser úteis.



Feridas recalcitrantes devem ser abordadas em conjunto com o cirurgião plástico e/ou dermatologista, e aquelas com cicatrização lenta podem ser tratadas com produtos a base de ácido hialurônico, colágeno, fibroblastos e queratinócitos. Terapia com oxigênio hiperbárico tem sido utilizada em feridas com pouca oxigenação. Terapia compressiva pode ser indicada para facilitar a drenagem em feridas com edema ao redor.

Terapia adjuvante para DECHc com envolvimento oral

O envolvimento da cavidade oral na DECHc é frequente, podendo estar presente em cerca de 70% a 83% dos pacientes submetidos ao TCTH alogênico³⁸. Clinicamente, a DECHc oral é caracterizada pela presença de placas brancas (lesões semelhantes ao líquen plano), eritema, inflamação oral, atrofia do epitélio da mucosa e ulcerações. Além dessas alterações, a DECHc também pode afetar glândulas salivares em proporções não necessariamente iguais a mucosa²⁵³.

O acometimento das glândulas salivares é representado clinicamente através do espessamento da saliva, hipossalivação associada ou não a xerostomia, formação de cisto de retenção mucoso (mucocelos), além de alterações do paladar. As consequências do envolvimento das glândulas salivares pela DECHc incluem redução das funções salivares, afetando diretamente a proteção contra infecções e danos químicos e mecânicos a mucosa, além de aumento da incidência de cáries dentárias e doenças periodontais. Esse conjunto de alterações poderá influenciar sobremaneira na capacidade de comunicação e nutrição dos pacientes, além de prejudicar a reparação tecidual oral^{254,255}.

O tratamento da DECHc oral é focalizado primeiramente na melhora dos sintomas (principalmente dor, sensibilidade e xerostomia), na manutenção da funcionalidade oral e restauração da integridade da mucosa. Este pode ser associado ao tratamento sistêmico imunossupressor, principalmente nos casos refratários ou de difícil controle. Manutenção de higiene oral é fundamental. Além do mais, o tratamento tópico oral pode aumentar a incidência de infecções orais, virais ou fúngicas. Portanto, o acompanhamento multidisciplinar do tratamento da DECHc oral, envolvendo um cirurgião dentista deve ser considerado²⁵³.

Os principais tratamentos tópicos para a cavidade oral estão abaixo listados na Tabela 10, salientando-se que nenhum deles se encontra ainda incorporado no SUS até outubro de 2016 para esta indicação. Por exemplo, o propionato de clobetasol (ou outros em estudo, como a fluocinolona), para áreas pequenas e por curto tempo constam no PCDT



específico de Psoríase do Ministério da Saúde e, caso aceito, mediante esta solicitação poderiam ter seu acesso estendido. No trabalho de atualização contínua da RENAME, Notas Técnicas estão sendo elaboradas, entretanto os pacientes dependem da disponibilidade local nos centros transplantadores ou de obter acesso por recursos particulares.

Tabela 10: Terapias adjuvantes possíveis para DECH oral

Tipo de Tratamento	Instrução de uso	Evidência	
Corticosteróides:			
Corticóides (bochechos)*	Dexametasona	0,1-0,4 mg/ml concentração. Bochechar 5-10 ml e segurar na boca por 3-5 minutos. Cuspir, repetir 3-6 vezes ao dia.	C3A
	Budesonida	0,3-0,6 mg/ml concentração. Bochechar 10 ml e segurar na boca por 15 minutos. Cuspir, repetir 2-4 vezes ao dia.	
	Betametasona	0,5 mg tablete dissolvido em 10 ml de água, segurar na boca por 3 minutos, cuspir e repetir 3-4 vezes ao dia.	
	Prednisona	3 mg/ml, bochechar 5 ml por 4-6 minutos, cuspir e repetir 3-6 vezes ao dia.	
Sprays e Inalatórios	Beclometasona	1-2 <i>puffs</i> na boca. Repetir 2-4 vezes ao dia. Segurar na boca, não engolir.	C3B
	Betametasona	1-2 <i>puffs</i> na boca. Repetir 2-4 vezes ao dia	
	Fluticasona	1-2 <i>puffs</i> na boca. Repetir 2-4 vezes ao dia	
Géis, cremes e pomadas	0,05% clobetasol creme, pomada, solução gel	Aplicar na lesão 3-4 vezes ao dia	C3A
	0,05% fluocinonida creme, pomada e gel	Aplicar na lesão 3-4 vezes ao dia	
	0,1-0,5% triancinolona creme	Aplicar na lesão 3-4 vezes ao dia	
	0,05-0,1 Betametasona creme, pomada	Aplicar na lesão 3-4 vezes ao dia	
Intralesional	Triancinolona 40mg	Injetar 0,3-0,4 ml por cm ² lesão	C2B
Analgésicos	Lidocaína 2%, kapectate, benadryl, 1:1:1	Aplicar em forma de bochechos 4-6 vezes ao dia	C3A
Agentes colinérgicos (terapia sialagoga)	Cevimeline	Tomar um comprimido (30mg) 4 vezes ao dia	C2A
	Pilocarpina	Tomar um comprimido (5mg) 4 vezes ao dia	C2A
Imunossuppressores não esteróides:			
Enxaguatórios	Ciclosporina	Rinse: 100mg/ml, 5 ml bochechar e segurar por alguns	C3A



Tipo de	Tratamento	Instrução de uso	Evidência
	Azatioprina / 6-mercaptopirina	minutos, cuspir e repetir 3 vezes ao dia. 1,5% gel aplicação na lesão, 2-4 vezes ao dia 5-10 mg/ml, 5-10 ml bochechar e segurar na boca por 3-5 minutos, cuspir e repetir 2-6 vezes ao dia	
Géis / outros	Ciclosporina	0,5% mg/dl em material ora-base	C3A
	Azatioprina	5 mg/ml, em 3% base gel de metilcelulose, 1-2 ml aplicado na lesão, 2-4 vezes ao dia	C3A
	Tacrolimo (0,1%)	Aplicar 0,5 cm na gaze, segurar sobre a lesão por 15-20 minutos vezes ao dia. Monitorar níveis plasmáticos.	C3B

Terapia adjuvante oftalmológica

O olho seco é uma das mais comuns manifestações clínicas da DECHc, ocorrendo em mais de 80% dos pacientes. Constitui sinal e sintoma característico para o diagnóstico da DECHc e ocorre tipicamente seis meses após o TCTH²⁵⁶. A fisiopatologia do olho seco relacionada a DECH é provavelmente derivada do ataque de linfócitos T do doador aos antígenos do receptor, causando fibrose e destruição da conjuntiva, glândulas de Meibômio e das glândulas lacrimais, levando a um estado de deficiência lacrimal que causa danos a superfície ocular e a consequente manifestação do olho seco. Existe similaridade entre a síndrome de Sjogren e o olho seco secundário a DECHc, uma vez que em ambos há envolvimento ductal primário, o que sugere um mecanismo idêntico²⁵⁷.

Os sinais e sintomas da DECHc ocular manifestam-se de acordo com o tecido ocular que atinge e pode se apresentar de maneira similar ao olho seco típico, com flutuação de visão, sensação de corpo estranho, olho irritado e hiperemiado, fotofobia e lacrimejamento excessivo.

O diagnóstico do olho seco secundário a DECHc ocular é essencialmente clínico, baseado em sinais e sintomas característicos, associado com anormalidades na medida da produção lacrimal (testes de Schirmer) e na sua função (coloração da superfície ocular com os corantes vitais de lissamina verde a 1%, rosa bengala a 1% e fluoresceína sódica a 2% e a medida do tempo de ruptura do filme lacrimal). Outros testes que auxiliam no diagnóstico do olho seco secundário a DECHc são o teste de osmolaridade do filme lacrimal (a qual encontra-se elevada), a citologia por impressão de amostras da conjuntiva (avalia a morfologia da superfície ocular conjuntival e o grau de metaplasia escamosa) e a dosagem da matriz



metaloproteinase 9 (MMP9) no filme lacrimal (marcador de inflamação ocular e possui alta correlação com o olho seco)²⁵⁶.

Tratamento adjuvante oftalmológico

Lubrificação

A lubrificação ocular artificial é frequentemente o primeiro passo no tratamento do olho seco secundário a DECHc. Além dos colírios lubrificantes oculares disponíveis no mercado, o lubrificante ocular de soro autólogo (SA) pode ser usado como adjuvante ou substituto das lágrimas artificiais no tratamento da DECHc ocular²⁵⁸.

Controle da evaporação

Para diminuir a evaporação, os pacientes devem ser orientados a utilizar compressas mornas, evitar baixa umidade e uso de protetores oculares. Para casos refratários, cirurgia para reduzir as áreas expostas (tarsorrafia) pode ser necessária.

Controle da drenagem

Oclusão do ponto lacrimal constitui uma modalidade terapêutica local no tratamento do olho seco secundário a DECHc. Ao inibir ou diminuir a drenagem da lagrima artificial ou do paciente com “*plugs*” ou com a cauterização térmica, espera-se que a superfície ocular do paciente fique mais lubrificada e saudável. Apesar dos tratamentos descritos acima proporcionarem alívio dos sintomas relacionados ao olho seco secundário a DECHc, nenhum deles interfere na sua patogênese. A ciclosporina A (CsA) é uma alternativa nesse sentido, inibindo a ativação dos linfócitos T e das citocinas inflamatórias que estão envolvidas na patogênese da DECHc ocular. Estudos sugerem que o tratamento com CsA tópica no olho seco secundário a DECHc pode ajudar a manter um nível maior de CsA nos tecidos oculares e retardar ou prevenir danos inflamatórios às glândulas lacrimais nas fases iniciais da DECHc ocular²⁵⁹. Outro anti-inflamatório menos específico, que vem sendo usado no olho seco secundário a DECHc ocular é o corticosteróide tópico. Acredita-se que a alta concentração ocular alcançada com a administração tópica, quando comparada com a administração sistêmica, é efetiva em suprimir a inflamação e promover a apoptose de linfócitos T. Vale



ressaltar que o uso de corticosteróides tópicos não é livre de risco, uma vez que o uso mal monitorado pode levar ao aparecimento de catarata, glaucoma, afinamento coreano e ceratite infecciosa²⁶⁰. As principais terapias tópicas para tratar o envolvimento ocular de DECHc estão ilustradas na Tabela 11.

Tabela 11: Terapia adjuvante para DECHc ocular

Terapia	Indicação	Evidência
Tópico	Médio	
	Lágrima artificiais livres preservativos	1A
	Pomada viscosa à noite, lágrima viscosa durante o dia	2A
	Moderado / Grave	
	Colírios a base de ciclosporina	3B
	Colírios a base de corticóides	C4
	<i>Lacriserts</i> para pacientes que usam lágrimas artificiais mais frequentemente do que de hora/hora	3B
Oral	Moderado / Grave	
	Cevimeline	3B
	Pilocarpina	3B
	Doxiciclina	2A
Cirurgia	Moderado / Grave	
	Oclusão pontual (oclusão permanente ou temporária, usando cola de silicone ou cauterização térmica)	3A
	Debridamento superficial da ceratite filamentosa	3B
	Tarsorafia parcial	C4
Proteção ocular	Moderado / Grave	
	Protetores oclusivos para os olhos	C4
	Cuidados com as pálpebras / compressas mornas / umidificação do meio ambiente	3A
	Lentes de contato terapêuticas (usadas com extremo cuidado)	D5
Tratamento não amplamente disponível	Moderado / Grave	
	Soro autólogo	2A

Considerações pediátricas

- Embora a *sicca* ocular seja incomum em crianças com DECHc, a produção da lágrima é diminuída e acompanhamento da ceratoconjuntivite SICCA é necessário. SICCA ocular geralmente responde a terapia de suporte em conjunto com imunossupressão sistêmica. A experiência é limitada e a dose não é estabelecida para muitas medicações orais e tópicas para DECH ocular.



Terapia adjuvante ginecológica

O diagnóstico da DECHc do trato genital é estabelecido por manifestações clínicas e sintomas que acometem as mulheres após TCTH, podendo comprometer a função sexual e a qualidade de vida. Os sintomas podem incluir disúria, sensação de secura vulvar, sensibilidade ao toque e a higienização da vulva e do intróito vaginal, além de sinusorragia e dispareunia. Secreção vaginal fluida é referida por 25% das pacientes com envolvimento vaginal, principalmente nas fases iniciais, mas na forma leve pode ser assintomática e detectada somente ao exame ginecológico²⁶¹⁻²⁶³. Achados físicos assemelham-se ao quadro de líquen plano erosivo e incluem aderências que destroem pequenos lábios, intróito vulvar e canal vaginal, perda da arquitetura vulvar causada por aglutinação dos pequenos lábios e do prepúcio do clitóris, resultando em sepultamento do mesmo e estreitamento do intróito vaginal. As sinéquias, a diminuição da elasticidade e o encurtamento do canal vaginal dificultam ou impossibilitam a completa visualização do colo uterino para coleta de colpo citologia oncológica e sangramento de privação em casos de reposição hormonal cíclica, além de dificultar ou impossibilitar o intercursos sexual²⁶⁴. De acordo com a pontuação clínica para avaliação dos órgãos, o comprometimento genital por ser classificado em nível leve, moderado ou grave³⁶. A confirmação histológica é recomendada na ausência de manifestações diagnósticas de DECHc em outros órgãos. Tanto nos quadros iniciais quanto nas fases mais tardias com sequelas funcionais, a deficiência estrogênica causada pela falência ovariana precoce induzida na fase de condicionamento deve ser adequadamente corrigida.

Tratamento adjuvante ginecológico

Fase aguda

As lesões vulvares e de introito vaginal se apresentam frequentemente na forma de erosões. Os corticóides tópicos ultrapotentes na forma de unguentos ou pomadas que tem melhor absorção e ação emoliente são os mais indicados nesta fase. Por exemplo, o propionato de clobetasol consta no PCDT específico de Psoríase do Ministério da Saúde e, caso aceite, mediante esta solicitação poderia ter seu acesso estendido. O propionato de clobetasol 0,05% pode ser aplicado diretamente nas lesões uma a duas vezes ao dia até que desapareçam e depois regredir lentamente até retirada total. Compressa ou banho em água morna antes da aplicação do corticóide facilitam sua absorção. A aplicação de estriol 1 mg/g



também na forma de pomada (maior capacidade oclusiva) melhora o trofismo do epitélio vulvar, além de manter a hidratação, e deve ser mantida para melhora da função sexual após o controle do quadro. O comprometimento da mucosa vaginal é caracterizado pela formação de úlceras e sinéquias frouxas, secreção vaginal fluida, sendo indicado o uso de óvulos de hidrocortisona 25 mg (obtidos em farmácias de manipulação) duas vezes ao dia, regredindo após o controle dos sintomas e mantidos duas vezes por semana com progressiva diminuição da dose até suspensão^{265,266}. Uma alternativa ao uso do supositório é a aplicação do corticóide (hidrocortisona 25 mg) com uso de um molde peniano, impedindo também a formação de sinéquias. O uso de estriol tópico na forma de creme 1 mg ou óvulos de 1 mg, em dias alternados, atenua a atrofia do epitélio vaginal causada pela falência ovariana e acentuada pela ação do corticóide, mantém a lubrificação e a elasticidade vaginal, permitindo o intercuro sexual, e deve ser associado a qualquer esquema escolhido.

Entre as alternativas promissoras em estudo, ainda não incorporadas no SUS, cita-se visando potencializar seu estudo, a experiência em uma série de 11 pacientes. Spiryda et. al. descreveram o uso de creme vaginal composto por 200 mg de suspensão oral de ciclosporina diluída em base oleosa, duas vezes ao dia por quatro semanas seguido por esquema regressivo por dois meses. Os autores observaram cicatrização das erosões vaginais após duas semanas, e seu uso concomitante a dilatadores evitou intervenção cirúrgica por estenose em 04 das 11 mulheres estudadas. As sete mulheres submetidas à cirurgia para correção de sinéquias e estenose vaginal mantiveram uso do medicamento no pós-operatório e em 6 a 12 semanas estavam aptas ao intercuro sexual. Apenas uma paciente não apresentou melhora com tratamento clínico ou cirúrgico por presença de sinéquias espessas²⁶⁷. Mais estudos são, entretanto, necessários, não apenas sobre os resultados, efeito e segurança, mas também sobre seu impacto nos custos dos programas de assistência.

Medidas de suporte

Medidas de suporte, como o uso de emolientes e hidratantes tópicos, banho de assento em água morna e aplicação de xilocaína viscosa, atenuam o desconforto principalmente nas fases iniciais. A atividade sexual com uso de preservativos lubrificados deve ser estimulada como medida de prevenção a formação de sinéquias vaginais e manifestação precoce do aparecimento da DECH vaginal²⁶⁷.



Fase crônica ou sequelas tardias

As sequelas tardias, como aderências e oclusões dos diversos segmentos do trato genital, podem ser tratadas cirurgicamente com uso posterior de corticóides e terapia estrogênica tópica. Em casos de obliteração com formação de coleções em canal cervical ou cavidade uterina, podem ser necessários procedimentos cirúrgicos com dilatação e drenagem ou histerectomia^{268,269}. Uma vez que o uso tópico e principalmente sistêmico de imunossupressores aumenta o risco de manifestação das lesões HPV-induzidas, as mulheres transplantadas devem ser submetidas frequentemente a exames de rastreamento do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras²⁷⁰.

Medidas preventivas

A terapia estrogênica instituída precocemente, via sistêmica ou tópica, corrigindo a falência ovariana causada pelo uso de medicamentos na fase de condicionamento, mantém as características fisiológicas do trato genital, facilitando a detecção precoce dos sintomas da DECH²⁷¹. A orientação das mulheres é necessária na avaliação pré-transplante, alertando-as para a possível ocorrência desta complicação, suas manifestações iniciais e prováveis sequelas, bem como avaliação ginecológica periódica, principalmente quando a DECH ocorrer em outros sítios, especialmente em mucosa oral. Esta ação previne o comprometimento muitas vezes irreversível da função sexual, além de outras complicações ginecológicas²⁶⁷.

Sexualidade

As mulheres submetidas a TCTH desenvolvem vários problemas sexuais em longo prazo, como desejo hipoativo e anorgasmia, decorrentes de alterações emocionais, como depressão e diminuição da autoestima, mas também relacionadas a sequelas de DECH sistêmica e de trato genital, deficiência estrogênica e androgênica, diminuição da energia e da qualidade de vida com restrições físicas. A reposição hormonal tópica e sistêmica, a correção de sequelas e principalmente a abordagem multidisciplinar podem atenuar estas queixas^{271,272}. As principais terapias locais para DECHc com envolvimento ginecológico estão ilustradas na Tabela 12.



Tabela 12: Terapia adjuvante da DECHc genital

Tipo de intervenção	Escore
Desconforto vulvar	
• Evitar irritantes químicos e mecânicos (exemplo: sabões e produtos para higiene)	B4
• Lavar a área genital com água morna, permitir a circulação de ar e limpar da frente para trás	B4
• Espalhar emolientes na vulva	B4
• Lubrificantes a base de água	B4
Sintomas vulvovaginais e nível de estrogênio baixo	
• Estrogênio tópico com/sem dilatador (dilatador necessário somente para sintomas vaginais)	B4
Terapia tópica para DECHc vulvovaginal	
• <i>Corticóides de alta potência</i>	
• Propionato de clobetasol gel 0,05% (vagina)	B2b
• Dipropionato de betametasona: gel (vagina) ou pomada (vulva)	B4
• Pomada de tacrolimo 0,1% (vulva)	B2b
Terapia cirúrgica	
• Lise cirúrgica com ou sem reconstrução vaginal seguida de seis meses de terapia dilatadora	B4
• Pode ser necessária para tratamento de sinéquia extensa e completa obliteração do canal vagina	
Considerações pediátricas	
• DECHc vulvovaginal precisa ser diagnosticada logo no início do desenvolvimento físico (desde telarca até puberdade), DECHc vulvovaginal é rara em meninas pré-puberais.	

Terapia adjuvante da DECHc hepática

Uma das principais medicações já utilizadas em pacientes com DECHc hepático mas que ainda não estão incorporadas no SUS, é o ácido ursodesoxicólico (A2), geralmente utilizado na dose de 15 mg/kg/dia e disponibilizado na maioria dos centros transplantadores. Mais estudos prospectivos ou retrospectivos, revisando os resultados para a saúde e custos do programa devem ser documentados, visando submetê-lo à análise para o SUS. Os resultados publicados na literatura científica são poucos: - um estudo de longo prazo estendido após de um estudo randomizado, recentemente, demonstrou vantagem significativa de sobrevida para os pacientes que fizeram profilaxia com ursacol até 90 dias após TCTH²⁷³. Pelo menos duas séries foram publicadas reportando o tratamento adjuvante dos pacientes com DECHc hepático com ursacol^{274,275}, com respostas superiores a 60%, sendo recomendado seu uso em



conjunto com os demais imunossupressores. Mais evidências e custos para os programas, entretanto, são necessários para promover sua incorporação e acesso ampliado no SUS.

7. BENEFÍCIOS ESPERADOS

A profilaxia da DECH tem como objetivos prevenir ou reduzir a DECHa estádios II-IV e DECHc, moderada ou grave, e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento da DECHc tem como objetivos aliviar os sintomas, controlar a atividade da doença, prevenir danos e incapacidade.

8. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, conforme o Regulamento vigente para acompanhamento da segurança dos pacientes transplantados.



9. REFERÊNCIAS

1. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med.*2007;357(15):1472-1475
2. Ballen KK, Koreth J, Chen YB et al. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood or haploidentical transplantation. *Blood.*2012;119:1972-1980.
3. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation 2014: summary slides. CIBMTR Web site. em 11 de outubro de 2015.
4. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.*2010;363(22):2091-2101.
5. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-vs-host-disease. *Lancet.*2009;373:1550-1561.
6. Weiden P L, Thomas E D et al. Antileukemic effect of graft vs host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med .*1979;300:1068-1073
7. Molldrem JJ et al. Overexpressed differentiation antigens as targets of graft vs host leukemia reactions. *Curr Opin Hematol.*2002;9:503-508
8. Theurich S, Fischmann H, Shimabukuro-Vornhagen A, et al. Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell or bone marrow transplantations in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD009159.
9. Reddy P, Negrin R, Hill GR. Mouse models of bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.*2008;14(suppl 1):129-135.
10. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation.* 1974;18:295.
11. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-56.



12. Gale R P, Bortin MM, van Bekkum DW, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 1987;67:397.
13. Hahn T, McCarthy PL Jr, Zhang MJ, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:5728.
14. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117: 3214-9
15. Sorror ML, Martin PJ, Storb RF, et al. Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood* 2014; 124:287
16. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 119:296.
17. Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, et al. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol* 2008;103:982.
18. Schwartz JM, Wolford JL, Thornquist MD, et al. Severe gastrointestinal bleeding after hematopoietic cell transplantation, 1987-1997: incidence, causes and outcome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:385.
19. Ketelsen D, Vogel W, Bethge W, et al. Enlargement of the common bile duct in patients with acute graft-versus-host disease: what does it mean? *ARJ Am J Roentgenol* 2009;193:W181.
20. Shono Y, Ueha S, Wang Y, et al. Bone marrow graft-versus-host disease: early destruction of hematopoietic niche after MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2010;115:5401.
21. Iwasaki T, Fujiwara H, Shearer GM. Loss of proliferative capacity and T cell immune development potential by bone marrow from mice undergoing a graft-versus-host reaction. *J Immunol* 1986;137:3100.
22. Engelhard D, Handschke R, Naparstek E, et al. Immune response to polio vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:295.



23. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P et al. Consensus Conference on Acute GvHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825-828.
24. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: Retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;97:855-864.
25. Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host disease (GVHD) grading systems: a joint Societe Française de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI) and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood* 2005;106:1495.
26. Perez L, Anasetti C, Pidala J, et al. Have we improved in preventing and treating acute graft-versus-host disease? *Curr Opin Hematol* 2011;18:408-413.
27. Lee SJ, Klein, Barrett AJ et. al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002;100:406-14.
28. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, et al. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood*.2009;113:2888-2894.
29. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1998;92:2288-2293.
30. Wingard JR, Piantadosi S, Vogelsang GB, et al. Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Blood* 1989;74:1428-35.
31. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:121-9.
32. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:215-33.
33. Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol* 2004;125:435-54.
34. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology* 2008:134-41.



35. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69:204-17.
36. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401 e1.
37. Baird K, Steinberg SM, Grkovic L, et al. National Institutes of Health chronic graft-versus-host disease staging in severely affected patients: organ and global scoring correlate with established indicators of disease severity and prognosis. *Biol Blood Marrow Transplant*;19:632-9.
38. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood* 2009;114:702-8.
39. Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J, et al. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: results from the Chronic GVHD Consortium. *Blood*;120:2545-52; quiz 774.
40. Pidala J, Vogelsang G, Martin P, et al. Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. *Haematologica*;97:451-8.
41. Pidala J, Kurland B, Chai X, et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood*;117:4651-7.
42. Arai S, Jagasia M, Storer B, et al. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood*;118:4242-9.
43. Pidala J, Kurland BF, Chai X, et al. Sensitivity of changes in chronic graft-versus-host disease activity to changes in patient-reported quality of life: results from the Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium. *Haematologica*;96:1528-35.
44. Arora M, Pidala J, Cutler CS, et al. Impact of prior acute GVHD on chronic GVHD outcomes: a chronic graft versus host disease consortium study. *Leukemia*;27:1196-201.



45. Kuzmina Z, Eder S, Bohm A, et al. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. *Leukemia*;26:746-56.
46. Inamoto Y, Chai X, Kurland BF, et al. Validation of measurement scales in ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology*;119:487-93.
47. Pidala J, Chai X, Kurland BF, et al. Analysis of gastrointestinal and hepatic chronic graft-versus-host [corrected] disease manifestations on major outcomes: a chronic graft-versus-host [corrected] disease consortium study. *Biol Blood Marrow Transplant*;19:784-91.
48. Jagasia MH, Abonour R, Long GD, et al. Palifermin for the reduction of acute GVHD: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant*;47:1350-5.
49. Cho BS, Min CK, Eom KS, et al. Feasibility of NIH consensus criteria for chronic graft-versus-host disease. *Leukemia* 2009;23:78-84.
50. Arora M, Nagaraj S, Witte J, et al. New classification of chronic GVHD: added clarity from the consensus diagnoses. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:149-53.
51. Perez-Simon JA, Encinas C, Silva F, et al. Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: the national institutes health scale plus the type of onset can predict survival rates and the duration of immunosuppressive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1163-71.
52. Herzberg PY, Heussner P, Mumm FH, et al. Validation of the human activity profile questionnaire in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*;16:1707-17.
53. Inamoto Y, Jagasia M, Wood WA, et al. Investigator feedback about the 2005 NIH diagnostic and scoring criteria for chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*;49:532-8.
54. Goyal RK, Gehris RP, Howrie D, Cogley KM, Windreich RM, Venkataramanan R. Phototoxic dermatoses in pediatric BMT patients receiving voriconazole. *Pediatric blood & cancer*;61:1325-8.
55. Palmer J, Williams K, Inamoto Y, et al. Pulmonary symptoms measured by the national institutes of health lung score predict overall survival, nonrelapse mortality, and patient-reported outcomes in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*;20:337-44.



56. Aki SZ, Inamoto Y, Storer BE, Carpenter PA, Lee SJ, Martin P et al. Confounding factors affecting the National Institutes of Health (NIH) chronic GVHD organ-specific score and global severity. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(2, Supplement): S265-S266.
57. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ, et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood*;117:6714-20.
58. Jacobsohn DA, Arora M, Klein JP, et al. Risk factors associated with increased nonrelapse mortality and with poor overall survival in children with chronic graft-versus-host disease. *Blood*;118:4472-9.
59. Stewart BL, Storer B, Storek J, et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2004;104:3501-6.
60. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1988;72:546-54.
61. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1986;67:1172-5.
62. Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1459-64.
63. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989;321:1725-38.
64. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunology today* 1992;13:136-42.
65. Hooks MA. Tacrolimus, a new immunosuppressant--a review of the literature. *The Annals of pharmacotherapy* 1994;28:501-11.
66. Peters C, Minkov M, Gadner H, et al. Statement of current majority practices in graft-versus-host disease prophylaxis and treatment in children. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:405-11.
67. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing



- sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1265-74.
68. Pulsipher MA, Langholz B, Wall DA, et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood* 2014;123:2017-25.
69. Ringden O, Klaesson S, Sundberg B, Ljungman P, Lonnqvist B, Persson U. Decreased incidence of graft-versus-host disease and improved survival with methotrexate combined with cyclosporin compared with monotherapy in recipients of bone marrow from donors other than HLA identical siblings. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:19-25.
70. Mrsic M, Labar B, Bogdanic V, et al. Combination of cyclosporin and methotrexate for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:137-41.
71. Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood* 1992;79:269-75.
72. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986;68:119-25.
73. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986;314:729-35.
74. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:168-73.
75. Essell JH, Thompson JM, Harman GS, et al. Marked increase in veno-occlusive disease of the liver associated with methotrexate use for graft-versus-host disease prophylaxis in patients receiving busulfan/cyclophosphamide. *Blood* 1992;79:2784-8.
76. Nash RA, Pineiro LA, Storb R, et al. FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors. *Blood* 1996;88:3634-41.



77. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:2303-14.
78. Inamoto Y, Flowers ME, Appelbaum FR, et al. A retrospective comparison of tacrolimus versus cyclosporine with methotrexate for immunosuppression after allogeneic hematopoietic cell transplantation with mobilized blood cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1088-92.
79. Cutler C, Stevenson K, Kim HT, et al. Sirolimus is associated with veno-occlusive disease of the liver after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2008;112:4425-31.
80. Rodriguez R, Nakamura R, Palmer JM, et al. A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens. *Blood* 2010;115:1098-105.
81. Antin JH, Kim HT, Cutler C, et al. Sirolimus, tacrolimus, and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor transplantation. *Blood* 2003;102:1601-5.
82. Cutler C, Kim HT, Hochberg E, et al. Sirolimus and tacrolimus without methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis after matched related donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:328-36.
83. Cutler C, Li S, Ho VT, et al. Extended follow-up of methotrexate-free immunosuppression using sirolimus and tacrolimus in related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:3108-14.
84. Cutler C, Logan B, Nakamura R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood* 2014;124:1372-7.
85. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, et al. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 2001;72:1924-9.
86. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:621-5.



87. Perkins J, Field T, Kim J, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:937-47.
88. Johnston L, Florek M, Armstrong R, et al. Sirolimus and mycophenolate mofetil as GVHD prophylaxis in myeloablative, matched-related donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:581-8.
89. Nash RA, Johnston L, Parker P, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:495-505.
90. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;7:CD010280.
91. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood* 2011;118:282-8.
92. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2001;98:2942-7.
93. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2009;10:855-64.
94. Socie G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood* 2011;117:6375-82.
95. Theurich S, Fischmann H, Shimabukuro-Vornhagen A, et al. Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell or bone marrow transplantation in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;9:CD009159.



96. Bhatia S, Ramsay NK, Steinbuch M, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3633-9.
97. Rubio MT, Labopin M, Blaise D, et al. The impact of graft-versus-host disease prophylaxis in reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplant in acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2015;100:683-9.
98. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:377-86.
99. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-50.
100. Luznik L, Bolanos-Meade J, Zahurak M, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 2010;115:3224-30.
101. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J Clin Oncol* 2014;32:3497-505.
102. Kanakry CG, Tsai HL, Bolanos-Meade J, et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood* 2014;124:3817-27.
103. Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I, et al. Tacrolimus and minidose methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease after matched unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 1996;88:4383-9.
104. Ramsay NK, Kersey JH, Robison LL, et al. A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1982;306:392-7.
105. Forman SJ, Blume KG, Krance RA, et al. A prospective randomized study of acute graft-versus-host disease in 107 patients with leukemia: methotrexate/prednisone v cyclosporine A/prednisone. *Transplant Proc* 1987;19:2605-7.



106. Chao NJ, Schmidt GM, Niland JC, et al. Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1993;329:1225-30.
107. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood* 1991;77:1821-8.
108. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987;70:1382-8.
109. Quellmann S, Schwarzer G, Hubel K, Engert A, Bohlius J. Corticosteroids in the prevention of graft-vs-host disease after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2008;22:1801-3.
110. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005;105:4200-6.
111. Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA, et al. Influence of T-cell depletion on chronic graft-versus-host disease: results of a multicenter randomized trial in unrelated marrow donor transplantation. *Blood* 2005;106:3308-13.
112. Fraser CJ, Scott Baker K. The management and outcome of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2007;138:131-45.
113. Chao NJ, Parker PM, Niland JC, et al. Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996;2:86-92.
114. Witherspoon RP, Sullivan KM, Lum LG, et al. Use of thymic grafts or thymic factors to augment immunologic recovery after bone marrow transplantation: brief report with 2 to 12 years' follow-up. *Bone Marrow Transplant* 1988;3:425-35.
115. Deeg HJ, Lin D, Leisenring W, et al. Cyclosporine or cyclosporine plus methylprednisolone for prophylaxis of graft-versus-host disease: a prospective, randomized trial. *Blood* 1997;89:3880-7.
116. Deeg HJ, Flowers ME, Leisenring W, Appelbaum FR, Martin PJ, Storb RF. Cyclosporine (CSP) or CSP plus methylprednisolone for graft-versus-host disease prophylaxis in patients with high-risk lymphohemopoietic malignancies: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2000;96:1194-5.



117. Kansu E, Gooley T, Flowers ME, et al. Administration of cyclosporine for 24 months compared with 6 months for prevention of chronic graft-versus-host disease: a prospective randomized clinical trial. *Blood* 2001;98:3868-70.
118. Cutler C, Kim HT, Bindra B, et al. Rituximab prophylaxis prevents corticosteroid-requiring chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: results of a phase 2 trial. *Blood* 2013;122:1510-7.
119. Arai S, Sahaf B, Narasimhan B, et al. Prophylactic rituximab after allogeneic transplantation decreases B-cell alloimmunity with low chronic GVHD incidence. *Blood* 2012;119:6145-54.
120. Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:999-1008.
121. Nomoto K, Eto M, Yanaga K, Nishimura Y, Maeda T, Nomoto K. Interference with cyclophosphamide-induced skin allograft tolerance by cyclosporin A. *Journal of immunology* 1992;149:2668-74.
122. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease; initial treatment. *Blood* 1990;76:1464-1472.
123. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood* 1990;75:1024-1030.
124. McDonald GB, Bouvier M, Hockenbery DM, et al. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft-versus-host disease: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 1998;115:28.
125. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* 2007;109:4557.
126. Hings IM, Filipovich AH, Miller WJ, et al. Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short-versus long-term treatment. A prospective randomized trial. *Transplantation* 1993;56:577-580.



127. MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. The best endpoint for acute GVHD treatment trials. *Blood* 2010;115:5412-5417.
128. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. 2007;109(10):4119-26.
129. Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Etarnecept, mycophenolate, denileukin or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood* 2009;114:511-517.
130. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:1150-1163.
131. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012;158:30-45.
132. Furlong T, Storb R, Anasetti C, et al. Clinical outcome after conversion to FK506 (tacrolimus) therapy for acute graft-versus-host disease resistant to cyclosporine or for cyclosporine-associated toxicities. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:985-991.
133. Giaccone L, McCune JS, Maris MB, et al. Pharmacodynamics of mycophenolate mofetil after nonmyeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2005;106:4381-4388.
134. Basara N, Blau WI, Romer E, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:61.
135. Furlong T, Martin P, Flowers ME, et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:739.
136. Krejci M, Doubek M, Buchler T, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Ann Hematol*. 2005;84:681-5.
137. Gorgun G, Miller KB, Foss FM, et al. Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2002;100:941.
138. Gatza E, Rogers CE, Clouthier SG, et al. Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. *Blood* 2008;112:1515.



139. Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher* 2002;6:296.
140. Perfetti P, Carlier P, Strada P, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory aGVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:609-617.
141. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006;91:405-408.
142. Das-Gupta, Dignan F, Shaw B, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1251.
143. Perotti C, Del Fante C, Tinelli C et al. Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion* 2010;50:1359-1369.
144. Lopez M, Clarkson MR, Albin M et al. A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of CD4+CD25+Foxp3+regulatory T cells. *J Am Soc Nephrol*.2006;17:2844-2853.
145. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, et al. Early anti-thymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*.2002;8:40-46.
146. Carpenter PA, Sanders JE. Steroid-refractory graft-vs-host disease: past, present and future. *Pediatr Transplant*. 2003;7(suppl3):19-31.
147. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, et al. Sirolimus (Rapamicin) for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation*.2001;72:1924-1929.
148. Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N et al. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*.2010;45:1347-1351.
149. Massenkeil G, Rackwitz S, Genvresse I, et al. Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:899-903.
150. Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid refractory acute graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology* 2005;130:568-574.



151. Funke VA, de Medeiros CR, Setubal DC, et al. Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:961-965.
152. Wang Y, Liu KY, Xu LP, et al. Basiliximab for the treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease after unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proceedings* 2011;43:1928-1933.
153. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolaños-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. April 2006;12(4):375-96.
154. Wolff D, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Halter J, Holler E. The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int*. October 2011;108(43):732-40.
155. Martin PJ, Carpenter PA, Sanders JE, Flowers ME. Diagnosis and clinical management of chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. April 2004;79(3):221-8.
156. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. January 22, 2015;125(4):606-15.
157. Martin PJ, Storer BE, Rowley SD, Flowers MED, Lee SJ, Carpenter PA, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. May 21, 2009;113(21):5074-82.
158. Arora M, Nagaraj S, Wagner JE, Barker JN, Brunstein CG, Burns LJ, et al. Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) following unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): higher response rate in recipients of unrelated donor (URD) umbilical cord blood (UCB). *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. October 2007;13(10):1145-52.
159. Wang Y, Xu L, Liu D, Chen H, Chen Y, Han W, et al. First-line therapy for chronic graft-versus-host disease that includes low-dose methotrexate is associated with a high response rate. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. April 2009;15(4):505-11.



160. Greinix HT, Socié G, Bacigalupo A, Holler E, Edinger MG, Apperley JF, et al. Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. August 2006;38(4):265–73.
161. Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, Fischer G, Rosenmayr A, Keil F, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood*. October 1, 2000;96(7):2426–31.
162. Flowers MED, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*, October 1, 2008;112(7):2667–74.
163. Greinix HT, van Besien K, Elmaagacli AH, Hillen U, Grigg A, Knobler R, et al. Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis--results of a crossover randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. December 2011;17(12):1775–82.
164. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood*, April 15, 2006;107(8):3074–80.
165. Messina C, Locatelli F, Lanino E, Uderzo C, Zacchello G, Cesaro S, et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*, July 2003;122(1):118–27.
166. Kanold J, Messina C, Halle P, Locatelli F, Lanino E, Cesaro S, et al. Update on extracorporeal photochemotherapy for graft-versus-host disease treatment. *Bone Marrow Transplant*. March 2005;35 Suppl 1:S69–71.
167. Jagasia MH, Savani BN, Stricklin G, Engelhardt B, Kassim A, Dixon S, et al. Classic and overlap chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is associated with superior outcome after extracorporeal photopheresis (ECP). *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*, October 2009;15(10):1288–95.
168. Child FJ, Ratnavel R, Watkins P, Samson D, Apperley J, Ball J, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplant*, May 1999;23(9):881–7.



169. Mookerjee B, Altomonte V, Vogelsang G. Salvage therapy for refractory chronic graft-versus-host disease with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Bone Marrow Transplant*. September 1999;24(5):517–20.
170. Lee SJ, Vogelsang G, Gilman A, Weisdorf DJ, Pavletic S, Antin JH, et al. A survey of diagnosis, management, and grading of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2002;8(1):32–9.
171. Lopez F, Parker P, Nademanee A, Rodriguez R, Al-Kadhimi Z, Bhatia R, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. April 2005;11(4):307–13.
172. Nunes EC, Funke VAM, Setubal DC, Medeiros LA, et al. Mycophenolate Mofetil as therapy for steroid dependent or refractory graft versus host disease: ten years experience from a single center in Brazil. *Biol. Blood and Marrow Transplant*. February 2010, 16(2):2, S311-S312.
173. Baudard M, Vincent A, Moreau P, Kergueris MF, Harousseau JL, Milpied N. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. September 2002;30(5):287–95.
174. Zeiser R, Nguyen VH, Beilhack A, Buess M, Schulz S, Baker J, et al. Inhibition of CD4+CD25+ regulatory T-cell function by calcineurin-dependent interleukin-2 production. *Blood*. July 1, 2006;108(1):390–9.
175. Jurado M, Vallejo C, Pérez-Simón JA, Brunet S, Ferra C, Balsalobre P, et al. Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. June 2007;13(6):701–6.
176. Johnston LJ, Brown J, Shizuru JA, Stockerl-Goldstein KE, Stuart MJ, Blume KG, et al. Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. January 2005;11(1):47–55.
177. Couriel DR, Saliba R, Escalón MP, Hsu Y, Ghosh S, Ippoliti C, et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. August 2005;130(3):409–17.



178. Récher C, Beyne-Rauzy O, Demur C, Chicanne G, Dos Santos C, Mas VM-D, et al. Antileukemic activity of rapamycin in acute myeloid leukemia. *Blood*. March 15, 2005;105(6):2527–34.
179. Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J, Kapp M, Ditz D, Ammer J, et al. Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: a dual center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. November 2014;49(11):1412–8.
180. Kuppahally S, Al-Khaldi A, Weisshaar D, Valantine HA, Oyer P, Robbins RC, et al. Wound healing complications with de novo sirolimus versus mycophenolate mofetil-based regimen in cardiac transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. May 2006;6(5 Pt 1):986-92.
181. Marty FM, Lowry CM, Cutler CS, Campbell BJ, Fiumara K, Baden LR, et al. Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. May 2006;12(5):552-9.
182. Canninga-van Dijk MR, van der Straaten HM, Fijnheer R, Sanders CJ, van den Tweel JG, Verdonck LF. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*. October 15, 2004;104(8):2603-6.
183. Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, Silver S, Reddy P, Becker M, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. August 2003;9(8):505-11.
184. Cutler C, Miklos D, Kim HT, Treister N, Woo S-B, Bienfang D, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*. July 15, 2006;108(2):756-62.
185. Carella AM, Biasco S, Nati S, Congiu A, Lerma E. Rituximab is effective for extensive steroid-refractory chronic graft-vs.-host-disease. *Leuk Lymphoma*. March 2007;48(3):623-4.
186. Okamoto M, Okano A, Akamatsu S, Ashihara E, Inaba T, Takenaka H, et al. Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Leukemia*. January 2006;20(1):172-3.



187. Mohty M, Marchetti N, El-Cheikh J, Faucher C, Fürst S, Blaise D. Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* May 2008;41(10):909-11.
188. Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, Stanzani M, Van Lint MT, Fili C, et al. Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. *Bone Marrow Transplant.* August 2007;40(3):273-7.
189. von Bonin M, Oelschlägel U, Radke J, Stewart M, Ehninger G, Bornhauser M, et al. Treatment of chronic steroid-refractory graft-versus-host disease with low-dose rituximab. *Transplantation.* September 27, 2008;86(6):875-9.
190. Arai S, Pidala J, Pusic I, Chai X, Jaglowski S, Khera N, et al. A randomized phase II crossover study of imatinib or rituximab for cutaneous sclerosis after hematopoietic cell transplantation. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* September 16, 2015 (ahead of print).
191. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* September 29, 2005;353(13):1412-3.
192. Majhail NS, Schiffer CA, Weisdorf DJ. Improvement of pulmonary function with imatinib mesylate in bronchiolitis obliterans following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* July 2006;12(7):789-91.
193. Magro L, Catteau B, Coiteux V, Bruno B, Jouet J-P, Yakoub-Agha I. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* December 2008;42(11):757-60.
194. Moreno-Romero JA, Fernández-Avilés F, Carreras E, Rovira M, Martínez C, Mascaró JM. Imatinib as a potential treatment for sclerodermatous chronic graft-vs-host disease. *Arch Dermatol.* September 2008;144(9):1106-9.
195. Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, Sanna A, Cimminiello M, Raimondi R, et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood.* 16 de July de 2009;114(3):709-18.
196. Magro L, Mohty M, Catteau B, Coiteux V, Chevallier P, Terriou L, et al. Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood.* July 16, 2009;114(3):719-22.



197. Stadler M, Ahlborn R, Kamal H, Diedrich H, Buchholz S, Eder M, et al. Limited efficacy of imatinib in severe pulmonary chronic graft-versus-host disease. *Blood*. October 22, 2009;114(17):3718-9; author reply 3719-20.
198. Giaccone L, Martin P, Carpenter P, Moravec C, Hooper H, Funke V a. M, et al. Safety and potential efficacy of low-dose methotrexate for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. August 2005;36(4):337-41.
199. Inagaki J, Nagatoshi Y, Hatano M, Isomura N, Sakiyama M, Okamura J. Low-dose MTX for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*. March 2008;41(6):571-7.
200. de Lavallade H, Mohty M, Faucher C, Fürst S, El-Cheikh J, Blaise D. Low-dose methotrexate as salvage therapy for refractory graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. October 2006;91(10):1438-40.
201. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Ludviksson BR, Valdimarsson H. The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. *Clin Immunol Orlando Fla*. February 2005;114(2):154-63.
202. Huang X-J, Jiang Q, Chen H, Xu L, Liu D, Chen Y, et al. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. August 2005;36(4):343-8.
203. Morgan SL, Baggott JE, Alarcón GS. Methotrexate in rheumatoid arthritis: folate supplementation should always be given. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. September 1997;8(3):164-75.
204. Carnevale-Schianca F, Martin P, Sullivan K, Flowers M, Gooley T, Anasetti C, et al. Changing from cyclosporine to tacrolimus as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant, J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2000;6(6):613-20.
205. Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Fung JJ, Bloom EJ, Nour B, Greif F, et al. FK 506 rescue in chronic graft-versus-host-disease after bone marrow transplantation. *Transplant Proc*. December 1991;23(6):3225-7.



206. Kanamaru A, Takemoto Y, Kakishita E, Dohy H, Kodera Y, Moriyama Y, et al. FK506 treatment of graft-versus-host disease developing or exacerbating during prophylaxis and therapy with cyclosporin and/or other immunosuppressants. Japanese FK506 BMT Study Group. *Bone Marrow Transplant*. June 1995;15(6):885-9.
207. Trifilio SM, Scheetz MH, Pi J, Mehta J. Tacrolimus use in adult allogeneic stem cell transplant recipients receiving voriconazole: preemptive dose modification and therapeutic drug monitoring. *Bone Marrow Transplant*. August 2010;45(8):1352-6.
208. Klyushnenkova E, Mosca JD, Zernetkina V, Majumdar MK, Beggs KJ, Simonetti DW, et al. T cell responses to allogeneic human mesenchymal stem cells: immunogenicity, tolerance, and suppression. *J Biomed Sci*. 2005;12(1):47-57.
209. Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B, Haynesworth SE, Ringdén O. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol*. January 2003;57(1):11-20.
210. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol*. January 2002;30(1):42-8.
211. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet Lond Engl*. May 10, 2008;371(9624):1579-86.
212. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Götherström C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet Lond Engl*. May 1, 2004;363(9419):1439-41.
213. Herrmann R, Sturm M, Shaw K, Purtill D, Cooney J, Wright M, et al. Mesenchymal stromal cell therapy for steroid-refractory acute and chronic graft versus host disease: a phase 1 study. *Int J Hematol*. February 2012;95(2):182-8.
214. Weng JY, Du X, Geng SX, Peng YW, Wang Z, Lu ZS, et al. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. December 2010;45(12):1732-40.
215. Iyer SS, Co C, Rojas M. Mesenchymal stem cells and inflammatory lung diseases. *Panminerva Med*. March 2009;51(1):5-16.



216. Zhang L-S, Liu Q-F, Huang K, Zhang Y, Fan Z-P, Huang S-L. [Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant chronic graft-versus-host disease]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. July 2009;48(7):542-6.
217. Weng J, He C, Lai P, Luo C, Guo R, Wu S, et al. Mesenchymal stromal cells treatment attenuates dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. December 2012;20(12):2347-54.
218. Saven A, Piro L. Newer purine analogues for the treatment of hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. March 10,1994;330(10):691-7.
219. Jacobsohn DA, Gilman AL, Rademaker A, Browning B, Grimley M, Lehmann L, et al. Evaluation of pentostatin in corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease in children: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Blood*. November 12, 2009;114(20):4354-60.
220. Wolff D, Steiner B, Hildebrandt G, Edinger M, Holler E. Pharmaceutical and cellular strategies in prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15(17):1974-97.
221. Robin M, Guardiola P, Girinsky T, Hernandez G, Esp  rou H, Ribaud P, et al. Low-dose thoracoabdominal irradiation for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*. September 15, 2005;80(5):634-42.
222. Bullorsky EO, Shanley CM, Stemmelin GR, Musso A, Rabinovich O, Ceresetto J, et al. Total lymphoid irradiation for treatment of drug resistant chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. January 1993;11(1):75-6.
223. Kulkarni S, Powles R, Sirohi B, Treleaven J, Saso R, Horton C, et al. Thalidomide after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: activity in chronic but not in acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. July 2003;32(2):165-70.
224. Arora M, Wagner JE, Davies SM, Blazar BR, DeFor T, Enright H, et al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2001;7(5):265-73.
225. Browne PV, Weisdorf DJ, DeFor T, Miller WJ, Davies SM, Filipovich A, et al. Response to thalidomide therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. October 2000;26(8):865-9.



226. Parker PM, Chao N, Nademanee A, O'Donnell MR, Schmidt GM, Snyder DS, et al. Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. November 1, 1995;86(9):3604-9.
227. Rovelli A, Arrigo C, Nesi F, Balduzzi A, Nicolini B, Locasciulli A, et al. The role of thalidomide in the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. March 1998;21(6):577-81.
228. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA, et al. Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. December 1, 2000;96(12):3995-6.
229. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, Mitsumoto H, Hanson M, Shirey E, et al. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *Am J Med*. March de 1987;82(3):447-55.
230. Miller DR, Khalil SK, Nygard GA. Steady-state pharmacokinetics of hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis patients. *DICP Ann Pharmacother*. December 1991;25(12):1302-5.
231. Epstein JB, Gorsky M, Epstein MS, Nantel S. Topical azathioprine in the treatment of immune-mediated chronic oral inflammatory conditions: a series of cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. January 2001;91(1):56-61.
232. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socié G, Sobocinski KA, Flowers MED, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood*. May 15, 2005;105(10):3802-11.
233. Jetten AM, Jetten ME, Shapiro SS, Poon JP. Characterization of the action of retinoids on mouse fibroblast cell lines. *Exp Cell Res*. March 15, 1979;119(2):289-99.
234. Mucida D, Pino-Lagos K, Kim G, Nowak E, Benson MJ, Kronenberg M, et al. Retinoic acid can directly promote TGF-beta-mediated Foxp3(+) Treg cell conversion of naive T cells. *Immunity*. April 17, 2009;30(4):471-2; author reply 472-3.
235. Ghoreschi K, Thomas P, Penovici M, Ullmann J, Sander CA, Ledderose G, et al. PUVA-bath photochemotherapy and isotretinoin in sclerodermatous graft-versus-host disease. *Eur J Dermatol EJD*. December 2008;18(6):667-70.



236. Maurice PD, Bunker CB, Dowd PM. Isotretinoin in the treatment of systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. September 1989;121(3):367-74.
237. Lee SJ, Wegner SA, McGarigle CJ, Bierer BE, Antin JH. Treatment of chronic graft-versus-host disease with clofazimine. *Blood*. April 1,1997;89(7):2298-302.
238. Moreira V, De Medeiros BC, Bonfim CM, Pasquini R, De Medeiros CR. Methemoglobinemia secondary to clofazimine treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. December 15, 1998;92(12):4872-3.
239. Akpek G, Lee SM, Anders V, Vogelsang GB. A high-dose pulse steroid regimen for controlling active chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2001;7(9):495-502.
240. Iyer RV, Hahn T, Roy HN, Battiwalla M, Cooper M, Anderson B, et al. Long-term use of oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. August 2005;11(8):587-92.
241. Chien JW, Duncan S, Williams KM, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. January 2010;16(1 Suppl):S106–14.
242. Williams KM, Cheng G-S, Pusic I, Jagasia M, Burns L, Ho VT, et al. FAM treatment for new onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. October 13, 2015;
243. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-versus-host disease: a case series of 18 patients. *Arch Dermatol*. September 2001;137(9):1202-6.
244. Schmook T, Kraft J, Benninghoff B, Nindl I, Roewert J, Ulrich C, et al. Treatment of cutaneous chronic graft-versus-host disease with topical pimecrolimus. *Bone Marrow Transplant*. July 2005;36(1):87-8.
245. Hymes SR, Morison WL, Farmer ER, Walters LL, Tutschka PJ, Santos GW. Methoxsalen and ultraviolet A radiation in treatment of chronic cutaneous graft-versus-host reaction. *J Am Acad Dermatol*. January 1985;12(1 Pt 1):30-7.



246. Ashworth J, Kahan MC, Breathnach SM. PUVA therapy decreases HLA-DR+ CD1a+ Langerhans cells and epidermal cell antigen-presenting capacity in human skin, but flow cytometrically-sorted residual HLA-DR+ CD1a+ Langerhans cells exhibit normal alloantigen-presenting function. *Br J Dermatol*. March 1989;120(3):329-39.
247. Kang K, Hammerberg C, Meunier L, Cooper KD. CD11b+ macrophages that infiltrate human epidermis after in vivo ultraviolet exposure potently produce IL-10 and represent the major secretory source of epidermal IL-10 protein. *J Immunol Baltim Md* 1950. December 1, 1994;153(11):5256-64.
248. Vogelsang GB, Wolff D, Altomonte V, Farmer E, Morison WL, Corio R, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA). *Bone Marrow Transplant*. June 1996;17(6):1061-7.
249. Enk CD, Elad S, Vexler A, Kapelushnik J, Gorodetsky R, Kirschbaum M. Chronic graft-versus-host disease treated with UVB phototherapy. *Bone Marrow Transplant*. December 1998;22(12):1179-83.
250. Brazzelli V, Grasso V, Muzio F, Moggio E, Zecca M, Locatelli F, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host disease in oncohaematological paediatric patients. *Br J Dermatol*. February 1, 2010;162(2):404-9.
251. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Gruss C, Gottlöber P, Peter RU, Kerscher M. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. January 2000;42(1 Pt 1):134-6.
252. Kitajima T, Imamura S. Graft-versus-host reaction enhanced by ultraviolet radiation. *Arch Dermatol Res*. 1993;285(8):499-501.
253. Schubert MM, Correa MEP. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am*. January 2008;52(1):79–109, viii – ix.
254. Alborghetti MR, Corrêa MEP, Adam RL, Metze K, Coracin FL, de Souza CA, et al. Late effects of chronic graft-vs.-host disease in minor salivary glands. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. September 2005;34(8):486-93.
255. Castellarin P, Stevenson K, Biasotto M, Yuan A, Woo S-B, Treister NS. Extensive dental caries in patients with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. October 2012;18(10):1573-9.



- 256.Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea*. October 2003;22(7 Suppl):S19-27.
- 257.Anderson LG, Tarpley TM, Talal N, Cummings NA, Wolf RO, Schall GL. Cellular-versus-humoral autoimmune responses to salivary gland in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. March 1973;13(3):335-42.
- 258.Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. April 1984;27(4):459-61.
- 259.Hemady R, Tauber J, Foster CS. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. *Surv Ophthalmol*. April 1991;35(5):369-85.
- 260.Kupferman A, Leibowitz HM. Biological equivalence of ophthalmic prednisolone acetate suspensions. *Am J Ophthalmol*. July 1976;82(1):109-13.
- 261.Corson SL, Sullivan K, Batzer F, August C, Storb R, Thomas ED. Gynecologic manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Obstet Gynecol*. October 1982;60(4):488-92.
- 262.Spinelli S, Chiodi S, Costantini S, Van Lint MT, Raiola AM, Ravera GB, et al. Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica*. October 2003;88(10):1163-8.
- 263.Lara LA da S, De Andrade JM, Mauad LMQ, Ferrarese SR, Marana HRC, Tiezzi DG, et al. Genital manifestation of graft-vs.-host disease: a series of case reports. *J Sex Med*. September 2010;7(9):3216-25.
- 264.DeLord C, Treleaven J, Shepherd J, Saso R, Powles RL. Vaginal stenosis following allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. March 1999;23(5):523-5.
- 265.Anderson M, Kutzner S, Kaufman RH. Treatment of vulvovaginal lichen planus with vaginal hydrocortisone suppositories. *Obstet Gynecol*. August 2002;100(2):359-62.
- 266.Lotery HE, Galask RP. Erosive lichen planus of the vulva and vagina. *Obstet Gynecol*. May 2003;101(5 Pt 2):1121-5.
- 267.Spiryda LB, Laufer MR, Soiffer RJ, Antin JA. Graft-versus-host disease of the vulva and/or vagina: diagnosis and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. December 2003;9(12):760-5.



268. Louis-Sylvestre C, Haddad B, Paniel B-J. Treatment of vaginal outflow tract obstruction in graft-versus-host reaction. *Am J Obstet Gynecol*. April 2003;188(4):943-4.
269. Kortekangas-Savolainen O, Kiilholma P. Treatment of vulvovaginal erosive and stenosing lichen planus by surgical dilatation and methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(3):339-43.
270. Sasadeusz J, Kelly H, Szer J, Schwarzer AP, Mitchell H, Grigg A. Abnormal cervical cytology in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. August 2001;28(4):393-7.
271. Balleari E, Garre S, Van Lint MT, Spinelli S, Chiodi S, Repetto E, et al. Hormone replacement therapy and chronic graft-versus-host disease activity in women treated with bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Ann N Y Acad Sci*. June 2002;966:187-92.
272. Thygesen KH, Schjødt I, Jarden M. The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. May 2012;47(5):716-24.
273. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, Remes K, Volin L, Mattsson J, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. January 2014;20(1):135-8.
274. Fried RH, Murakami CS, Fisher LD, Willson RA, Sullivan KM, McDonald GB. Ursodeoxycholic acid treatment of refractory chronic graft-versus-host disease of the liver. *Ann Intern Med*. April 15, 1992;116(8):624-9.
275. Arat M, Idilman R, Soydan EA, Soykan I, Erden E, Karayalçın S, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in isolated chronic graft-vs.-host disease of the liver. *Clin Transplant*. December 2005;19(6):798-803.



10. Apêndices

Apêndice 1. Pontuação dos órgãos com DECHc

Orientações e Instrumentos

Sistema clínico de pontuação dos órgãos

O sistema de pontuação dos órgãos do consenso de 2005¹¹ foi modificado baseado nas evidências disponíveis, ou falta delas, e pelas dúvidas geradas pelos investigadores e a prática clínica⁵³. O apêndice 1 mostra o sistema de pontuação para cada órgão individual³⁶. Várias considerações explicam a seleção das características para o sistema de pontuação proposto *versus* os critérios de resposta³⁶. (1) O critério de pontuação foi proposto para uso no diagnóstico ou uso transversal, enquanto os critérios de resposta são utilizados para avaliação longitudinal em estudos clínicos. (2) Em geral, o sistema de pontuação foi elaborado de tal maneira que ele possa ser utilizado pelo médico transplantador assistente. Dois locais, olhos e genitália feminina, (suplemento apêndice 1) são geralmente avaliados pelo clínico do transplante, entretanto, quando possível, são melhores avaliados pelo especialista. O único teste laboratorial requisitado necessário para o preenchimento do formulário de pontuação é o teste para avaliar as enzimas hepáticas. A pontuação do pulmão é determinada pelo teste de função pulmonar, quando disponível, mas pode ser substituída pelos sintomas se a função pulmonar não for disponível. (3) A ampla categoria de pontuação auxilia a classificação dos pacientes e fornece uma imediata e significativa informação clínica sumarizando a extensão e gravidade da doença. (4) O sistema de pontuação não faz a distinção entre doença ativa (inflamação e apoptose) e déficits anatômicos de lesões teciduais passadas, mas incorpora as atribuições de anormalidades não devidas à DECHc. (5) Em órgãos com dois sistemas de pontuação (pele) a pontuação maior é utilizada para o cálculo da gravidade global. O FEV1 obtido pelo teste de função pulmonar substitui a pontuação clínica no pulmão. (6) Locais ou órgãos com documentação inequívoca de comprometimento não associado à DECHc não podem ser avaliados e não são pontuados para a avaliação da gravidade global, mas os dados



são incorporados no formulário de pontuação. (apêndice 1). Por exemplo, 12.5% da superfície corporal com erupção cutânea totalmente associada a varicela é pontuado com 0 para a pele, o mesmo para eritema, com ou sem lesões bolhosas, com acometimento exclusivo em áreas fotoexpostas. Nestes casos, é mandatória a biópsia de pele para excluir fototoxicidade secundária a droga (ex: voriconazol)⁵⁴. Dispneia após caminhada em superfície plana devido pneumonia lombar é pontuado com 0 para o pulmão, FEV1 de 60% é pontuado 0 se não mudou em relação ao valor pré-transplante. Deve ser considerado que os pacientes terão frequentemente etiologias multifatoriais para explicar uma determinada anormalidade presente (dispneia num paciente com diagnóstico de síndrome da bronquiolite obliterante e com piora do FEV1 devido a uma bronquiolite viral sobreposta). Neste caso, a anormalidade é pontuada se o déficit global é devido a DECHc. A limitação inerente ao sistema de pontuação é inevitável até que melhores testes estejam disponíveis para afirmar que uma determinada anormalidade é atribuída somente à DECHc³⁶.

Os órgãos/ locais considerados para a pontuação incluem a pele, boca, olhos, TGI, fígado, pulmões, articulações, fáscia e trato genital. Cada órgão ou local é pontuado numa escala de 4 pontos (0-3) com o 0 representando não envolvimento e 3 refletindo comprometimento grave. Além do mais, a performance *status* é obtido numa escala de 0 a 3 e caixas de seleção são utilizadas para marcar a presença ou ausência de outras manifestações³⁶. A continuação deste **Apêndice 1** mostra o instrumento atual do sistema de pontuação dos órgãos com as propostas de mudança do consenso de 2005¹¹.

O instrumento do **Apêndice 1** deve ser completado baseado na situação atual sem consideração de manifestações passadas ou de causas para a anormalidade em cada órgão³⁶. As anormalidades inequivocamente não associadas à DECHc são anotadas na avaliação dos respectivos órgãos ou locais³⁶. Isto ajudará discutir algumas confusões e controvérsias levantadas por alguns investigadores⁵³. As anormalidades podem ter etiologia multifatorial e nesta situação os órgãos devem ser pontuados como se a anormalidade global é devida à DECHc³⁶.



Instrumento para Pontuação dos Órgãos com DECHc

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
PERFORMANCE SCORE: <input type="checkbox"/> Assintomático e ativo, sem limitações (ECOG 0; KPS ou LPS 100%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, em regime ambulatorial, atividade física restrita (ECOG 1, KPS ou LPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, capaz de se auto cuidar, >50% do tempo fora do leito (ECOG 2, KPS ou LPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, limitado para o autocuidado, >50% do tempo restrito ao leito (ECOG 3-4, KPS ou LPS <60%)	
KPS ECOG LPS				
PELE† <input type="checkbox"/> DE SUPERFÍCIE CORPÓREA AFETADA				
<u>Lesões características de DECH:</u>	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> 1-18% SC	<input type="checkbox"/> 19-50% SC	<input type="checkbox"/> >50% SC

Apontar as que se aplicam:

- rash Maculopapular/eritema
- Lesões Líquen plano-like
- Lesões escleróticas
- Lesões papuloescamosas ou Ictiose
- Queratose pilar-like

LESÕES DE PELE

Sem lesões escleróticas

Lesões escleróticas superficiais (pinçamento da pele possível)

Apontar a característica:

- Esclerose profunda
- Pele não pode ser pinçada
- Mobilidade prejudicada
- Ulceração

Outras lesões sugestivas de DECH (Não caracterizadas acima)

Apontar a característica:

- Hiperpigmentação
- Hipopigmentação
- Poiquiloderma
- Prurido grave ou generalizado
- Envolvimento do cabelo
- Envolvimento da unha



	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
	<input type="checkbox"/> <i>Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:</i>			
	<input type="checkbox"/> <i>Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:</i>			
BOCA	<input type="checkbox"/> Sem sintomas	<input type="checkbox"/> Sintomas leves	<input type="checkbox"/> Sintomas moderados com	<input type="checkbox"/> Sintomas graves com
Líquen plano-like, presente:		com sinais da doença, mas sem diminuir significativamente a alimentação	sinais da doença com diminuição da capacidade de alimentação	sinais de doença ao exame com limitação importante da capacidade de alimentação
<input type="checkbox"/> Sim				
<input type="checkbox"/> Não				
	<input type="checkbox"/> <i>Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:</i>			
	<input type="checkbox"/> <i>Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:</i>			

† A pontuação da pele será obtida usando a porcentagem de SC afetada pela doença, os sinais presentes e as características das lesões. Quando existir discrepância de pontuação entre as lesões sugestivas e as características, OU se esclerose superficial está presente (Score 2), mas há mobilidade prejudicada e ulceração (Score 3), a pontuação mais alta deve ser usada para a classificação.



Apêndice 1. Instrumento para Pontuação dos Órgãos com DECHc (continuação)

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
OLHOS	<input type="checkbox"/> Sem sintomas	<input type="checkbox"/> Leve sintoma de olho seco não afeta as atividades básicas diárias (requer colírio lubrificante < 3 x por dia)	<input type="checkbox"/> Moderado sintoma de olho seco afeta parcialmente as atividades diárias (requer colírio lubrificante > 3 x per dia ou ligadura do canal lacrimal), sem piora da acuidade visual	<input type="checkbox"/> Sintomas graves de olho seco que afetam significativamente as atividades diárias Ou incapaz de trabalhar pelos sintomas oculares Ou perda da visão devido a ceratoconjuntivite seca.
<u>Ceratoconjuntivite seca, confirmada por oftalmologista:</u>	<input type="checkbox"/> Sim			
	<input type="checkbox"/> Não			
<input type="checkbox"/> Não examinado				

Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:

Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:

Trato Gastrointestinal	<input type="checkbox"/> Sem sintomas	<input type="checkbox"/> Sintomas sem perda significativa de peso* (<5%)	<input type="checkbox"/> Sintomas associados com leve a moderada perda de peso* (5-15%) OU moderada sem interferir significativamente	<input type="checkbox"/> Sintomas associados com perda de peso* >15%, necessita de suplemento nutricional para a maioria das calorias consumidas OU dilatação do esôfago OU diarreia grave que interfere significativamente nas
<u>Apontar o sinal presente:</u>	<input type="checkbox"/> Estreitamento do esôfago			
	<input type="checkbox"/> Disfagia			
	<input type="checkbox"/> Anorexia			

Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:

Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:

FÍGADO	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total normal e ALT ou AP < 3 x o limite	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total e ALT >de 3 a 5 x LN ou AP > 3 x LN	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total aumentada mas <3 mg/dL ou	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total > 3 mg/dL
---------------	--	--	--	--

Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:

Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:

PULMÃO**

<u>Sintomas:</u>	<input type="checkbox"/> Sem sintomas	<input type="checkbox"/> Sintomas leves (falta de ar ao subir 1 andar de escadas)	<input type="checkbox"/> Sintomas moderados (falta de ar ao andar em terreno plano)	<input type="checkbox"/> Sintomas graves (falta de ar no repouso, necessidade de O2 suplementar)
-------------------------	---------------------------------------	---	---	--

Avaliação complementar:

<input type="checkbox"/> % FEV1	<input type="checkbox"/> FEV1 ≥ 80%	<input type="checkbox"/> FEV1 60-79%	<input type="checkbox"/> FEV1 40-59%	<input type="checkbox"/> FEV1 ≤ 39%
---------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	-------------------------------------



Teste de função pulmonar:

- Não realizado
- Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:
- Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:

* Perda de peso nos últimos 3 meses. **O score pulmonar deve ser feito usando ambos sintomas e FEV1, sempre que possível. Se houver discrepância entre a pontuação de ambos considerar a pontuação da FEV1

Apêndice 1. Instrumento para Pontuação dos Órgãos com DECHc (continuação)

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
ARTICULAÇÕES E FÁSCIA	<input type="checkbox"/> Sem sintomas	<input type="checkbox"/> Leve rigidez do braço e das pernas, normal ou leve diminuição amplitude de movimentação sem afetar as atividades básicas diárias	<input type="checkbox"/> Rigidez do braço e das pernas OU contratura articular, eritema devido a aceite, moderada diminuição da amplitude de movimento e leve a moderada limitação das atividades básicas diárias	<input type="checkbox"/> Contraturas Com significativa diminuição da amplitude de movimentação e significativa limitação das atividades básicas diárias (incapaz de vestir-se sozinho etc.)
Ombro (1-7): ____				
Cotovelo(1-7): ____				
Punho (1-7): ____				
Tornozelo (1-4): ____				

- Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:
- Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:

TRATO GENITAL	<input type="checkbox"/> Sem sinais	<input type="checkbox"/> Leves sinais [†] e mulheres com ou sem desconforto ao exame	<input type="checkbox"/> Sinais moderados [†] e pode haver desconforto no exame	<input type="checkbox"/> Sinais graves [†] com Ou sem sintomas
<input type="checkbox"/> Não examinado				

Ativo *sexualmente*
atualmente

- Sim
- Não
- Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:
- Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:



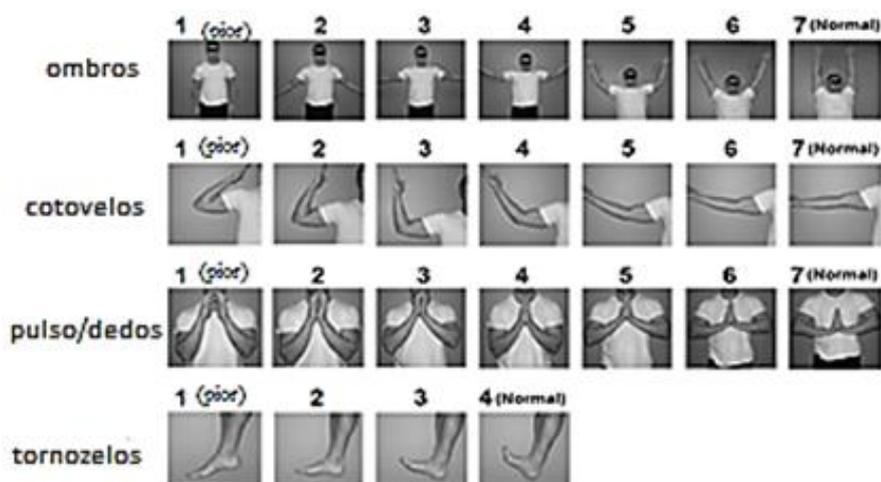
SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
OUTROS INDICADORES, características clínicas ou complicações relacionadas com GVHD crônico (atribua a cada alteração uma pontuação nenhuma – 0, leve -1, moderado -2, grave – 3)			
<input type="checkbox"/> Ascite (serosite) ___	<input type="checkbox"/> Myasthenia Gravis ___		
<input type="checkbox"/> Derrame pericárdico ___	<input type="checkbox"/> Neuropatia periférica ___		<input type="checkbox"/> Eosinofilia > 500/ μ l ___
<input type="checkbox"/> Derrame pleural ___	<input type="checkbox"/> Polimiosite ___		<input type="checkbox"/> Plaquetas <100,000/ μ l ___
<input type="checkbox"/> Síndrome nefrótica ___	<input type="checkbox"/> Perda de peso >5% sem sintomas Gastrointestinais ___		<input type="checkbox"/> Outros: _____

Biópsia obtida: Sim Não Órgão biopsiado: _____ DECH confirmado por histologia: Sim Não

Gradação Geral da DECH Sem DECH Leve Moderado Grave
(Na opinião do examinador)

Mudança em relação a avaliações prévias: Sem DECH prévio Melhor Estável Pior Não Aplicável (=baseline)

Fotografia: Avaliação da amplitude de movimento





Suplemento do Apêndice 1: Avaliação da DECHc do Trato Genital e Formulário de pontuação

Nome: _____ Data Nascimento: _____ Data avaliação: _____

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
TRATO GENITAL (masculino ou feminino)	<input type="checkbox"/> Sem sinais	<input type="checkbox"/> Sinais leves e mulheres podem ter sintomas* COM desconforto no exame	<input type="checkbox"/> Sinais leves e podem ter sintomas* COM desconforto no exame	<input type="checkbox"/> Sinais graves com ou sem sintomas *
Atualmente ativo sexualmente: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
<u>Marcar todos os sinais que se aplicam:</u>				
<input type="checkbox"/> características tipo Líquen-plano				
<input type="checkbox"/> características tipo Líquen- escleroso				
<input type="checkbox"/> cicatriz vaginal (feminino)				
<input type="checkbox"/> aglutinação clitoriana ou labial (feminino)				
	<input type="checkbox"/> reabsorção labial (feminino)			
	<input type="checkbox"/> Erosões			
	<input type="checkbox"/> Fissuras			
	<input type="checkbox"/> úlceras			
	<input type="checkbox"/> fimose (masculino)			
	<input type="checkbox"/> cicatriz meato uretral/ estenose (masculino)			
<input type="checkbox"/> Alteração presente mas não relacionada de nenhuma forma com DECH, conforme documentação:				
<input type="checkbox"/> Alteração presente, pode ser explicada por DECH + doença relacionada, conforme documentação:				
Causa: _____				

*Os sintomas do trato genital não são específicos da DECHc e podem representar insuficiência gonadal precoce ou infecção do trato genital

Se não existe ginecologista disponível, pode ser realizado o exame externo para determinação de “desconforto ao exame”, conforme orientação a seguir:

- a) Afasta os lábios maiores para inspeção da vulva. Toque gentilmente a abertura das glândulas vestibulares (Skene e Bartholin), lábios menores e maiores com um cotonete. A presença de dor vulvar com o toque do cotonete é classificada como desconforto ao exame. Apalpar a parede vaginal com um único dedo para detectar bandas, encurtamento, estreitamento ou outros sinais de cicatriz vaginal.



b) Se a mulher é sexualmente ativa avaliar se a dor à palpação com o cotonete é semelhante à dor que ocorre durante a relação sexual.

Genitália Feminina: Gravidade dos sinais:

- 1) Leve (qualquer dos seguintes); eritema na superfície da mucosa vulvar , lesão tipo líquen-planus vulvar ou lesão tipo líquen-escleroso vulvar.
- 2) Moderado (qualquer dos seguintes); alterações inflamatórias erosivas da mucosa vulvar, fissuras nas dobras vulvares
- 3) Grave (qualquer dos seguintes); fusão labial, aglutinação clitoriana , adesão vaginal fibrinosa, bandas vaginais fibrosas circunferenciais, encurtamento vaginal, sinéquia, alterações escleróticas densas e estenose vaginal completa.

Genitália Masculina: características diagnósticas incluem lesão tipo líquen-plano ou lesão tipo líquen-escleroso e fimose ou cicatriz ou estenose uretral. Gravidade dos sinais:

- 1) Leve: lesão tipo líquen-plano;
- 2) Moderado: lesão tipo líquen-escleroso ou eritema moderado;
- 3) Grave: fimose ou cicatriz ou estenose uretral.

Biópsia: Sim Não DECH confirmado pela Sim Não
Local: _____ Não histologia:
Mudança em relação à sem avaliação anterior N/A
última avaliação: ou DECH atual Melhor Estável Pior (inicial)

Completado por: _____

Data:



Apêndice 2: Termo de Esclarecimento e Responsabilidade

(Alterado conforme Diário Oficial da União nº X, Seção X, página X)

Ciclosporina, Micofenolato De Mofetila, Micofenolato de Sódio, Tacrolimo, Sirolimo, Metotrexato, Basiliximabe, Imatinibe, Rituximabe e Globulina Antitimocítica

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso da ciclosporina (), micofenolato de mofetila/ micofenolato de sódio (), tacrolimo (), sirolimo (), Metotrexato (), Basiliximabe (), Imatinibe () Rituximabe (), Globulina Antitimocítica () indicados para a imunossupressão no TCTH alogênico.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- prevenir o aparecimento das formas graves da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda ou crônica
- tratar a doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica
- melhorar a qualidade de vida;

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste(s) medicamento(s):

- não se sabe ao certo os riscos do uso do sirolimo, basiliximabe, rituximabe e da globulina antitimocítica na gravidez; a ciclosporina pode levar a parto prematuro e baixo peso do recém-nascido; o tacrolimo pode levar a baixo peso do recém-nascido; o micofenolato de mofetila ou de sódio estão associados com risco aumentado de aborto e anomalias no desenvolvimento do feto; o metotrexato pode causar aborto ou anomalias no desenvolvimento do feto; o imatinibe pode causar aborto e anomalias no desenvolvimento do feto portanto, caso engravide, deve avisar imediatamente o médico;



- efeitos adversos da ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídeos, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- efeitos adversos do micofenolato de mofetila; e micofenolato de sódio: diarreia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos, dor no peito, palpitações, pressão baixa, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita, desmaio, ansiedade, depressão, rigidez muscular, formigamentos, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônia, tonturas, queda de cabelo, aumento da quantidade de pelos no corpo, coceiras, ulcerações na pele, espinhas, vermelhidão da pele, prisão de ventre, náusea, azia e dor de estômago, perda de apetite, gases, gastrite, gengivite, problemas na gengiva, hepatite, sangue na urina, aumento da frequência ou retenção urinária, insuficiência renal, desconforto para urinar, impotência sexual, anemia, diminuição das plaquetas do sangue, diabete mélico, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hipocalcemia, hipercalemia, hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse;
- efeitos adversos do tacrolimo: tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náusea e disfunção renal, dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos, falta de ar, colangite, amarelão, diarreia, prisão de ventre, vômitos, diminuição do apetite, azia e dor no estômago, gases, hemorragia, dano hepático, agitação, ansiedade, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoordenação, psicose, sonolência, neuropatia, perda de cabelo, aumento da quantidade de pelos no corpo, vermelhidão de pele, coceiras, anemia, aumento ou diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, desordens na coagulação, síndrome hemolítico-urêmica,



edema periférico, alterações metabólicas (hipo/hiperpotassemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes mérito, elevação de enzimas hepáticas, toxicidade renal, diminuição importante do volume da urina, febre, acúmulo de líquido no abdômen e na pleura, fraqueza, dor lombar, atelectasias, osteoporose, dores no corpo, peritonite, fotossensibilidade, alterações visuais;

- efeitos adversos do **sirolimo**: inchaço nas pernas, aumento da pressão arterial, dor no peito, trombose nas veias, embolia pulmonar, palpitação, dor de cabeça, tontura, pele avermelhada, aumento do triglicéride e colesterol, parada da menstruação, diabetes, aumento da menstruação, obstipação, dor abdominal, náusea, diarreia, anemia, diminuição das plaquetas, diminuição dos glóbulos brancos, insuficiência renal;
- efeitos adversos do **Metotrexato**: alergia manifestada como vermelhidão e coceira na pele, falta de ar, inchaço na boca, língua e lábios; náuseas, vômitos, feridas na boca, dor na boca, dano no fígado, dor no estômago, dor de cabeça, convulsões, anemia, diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue;
- efeitos adversos do **Basiliximabe**: pressão alta ou baixa, febre, dor de cabeça, insônia, acne, aumento do colesterol, aumento da glicose, queimação no estômago, diarreia, obstipação, vômitos, náuseas, tremor, falta de ar, dor no peito, arritmia, vermelhão e coceira na pele, dor nas juntas, dor muscular, câimbras, formigamentos;
- efeitos adversos do **Imatinibe**: inchaço, fadiga, dor de cabeça, tontura, vermelhidão na pele, náuseas, vômitos, diarreia, dor na barriga, anemia, diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, dano ao fígado, câimbras, dor muscular, dor nas juntas;
- efeitos adversos do **Rituximabe**: pressão alta ou baixa, febre, fadiga, inchaço, tremores, dor de cabeça, coceira, vermelhidão na pele, náusea, vômitos, diarreia, dor na barriga, anemia, diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas, câimbras, dor nas juntas, dor muscular, chiado;
- efeitos adversos da **Globulina Antitimocítica**: Febre, calafrios, hipotensão, taquicardia, vômitos, falta de ar, diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas e dor nas juntas;
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.



Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato: () Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

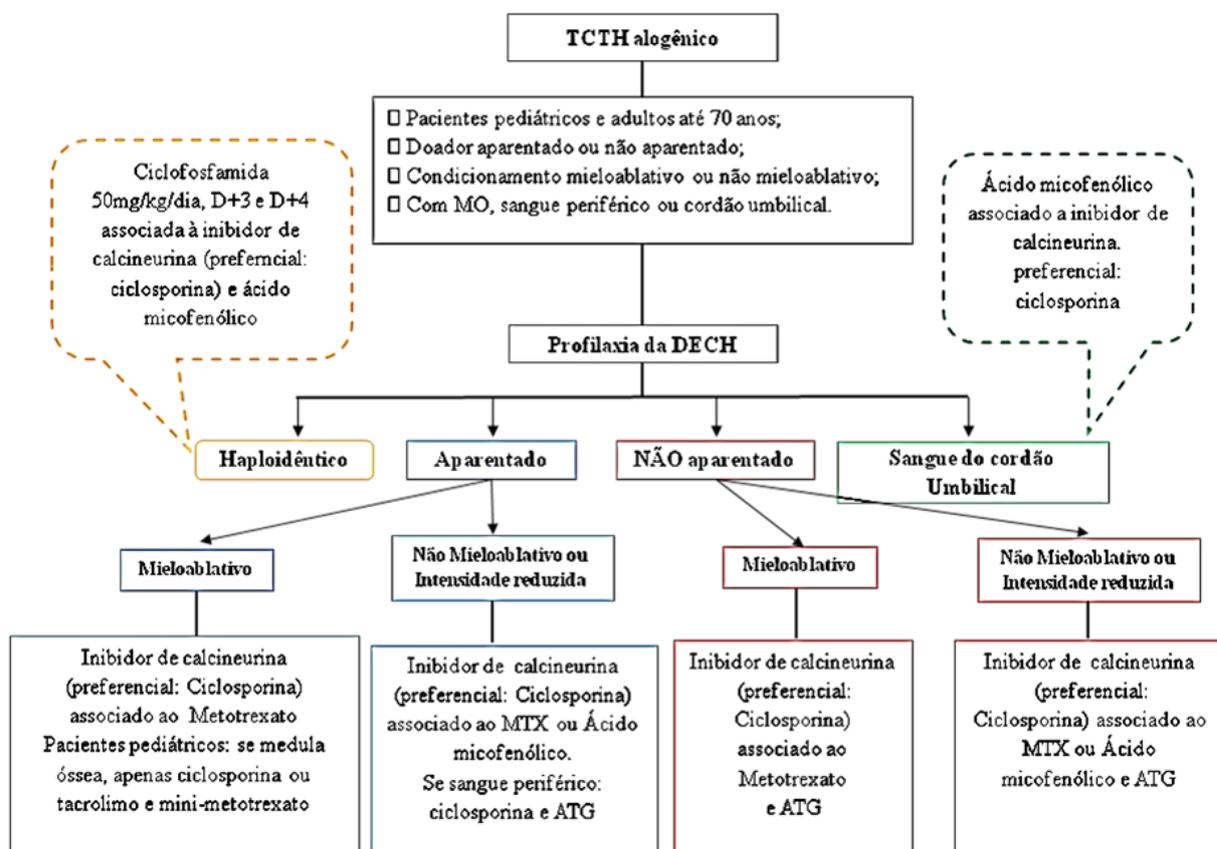
- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> ciclosporina | <input type="checkbox"/> Metotrexato |
| <input type="checkbox"/> micofenolato de mofetila/
micofenolato de sódio | <input type="checkbox"/> Basiliximabe |
| <input type="checkbox"/> tacrolimo | <input type="checkbox"/> Imatinibe |
| <input type="checkbox"/> sirolimo | <input type="checkbox"/> Rituximabe |
| | <input type="checkbox"/> Globulina Antitimocítica |

Local: _____	Data: ____/____/____
Nome do paciente: _____	
Cartão Nacional de Saúde: _____	
Nome do responsável legal: _____	
Documento de identificação do responsável legal: _____	
Assinatura do paciente ou do responsável legal: _____	
Médico responsável: _____	
CRM: _____	
UF: _____	
Assinatura e carimbo do médico: _____	
Data: _____	

Observação: Este termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do componente especializado de assistência farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal



Apêndice 3: Algoritmo para profilaxia da DECH



Doses:

1. Condicionamento **mieloablativo aparentado e não aparentado:**

- Ciclosporina: 3mg/Kg/dia EV em duas doses diárias, dia -1. A ciclosporina com infusão padrão de 1 hora em duas doses diárias. A ciclosporina pode ser realizada em infusão contínua em 24h em adultos e crianças; A dose oral é o dobro da EV em duas doses diárias.
- Tacrolimo: 0,03 mg/Kg EV contínuo em 24h, dia -1; 0,06 mg/Kg VO 12/12h
- Metotrexato: Dia +1: 15 mg/m²; Dia +3, +6, +11: 10 mg /m². A dose do dia +11 é omitida em crianças com doenças malignas e caso ocorra qualquer toxicidade WHO maior ou igual a II
- Timoglobulina: dose total de 6-7,5 mg/Kg ou globulina antitimocítica dose total de 30 mg/kg, antes da infusão do enxerto. Usado nos TCTH não aparentados.

2. Condicionamento **não mieloablativo ou intensidade reduzida:**

- Ciclosporina: oral ou EV. Se EV usar a mesma dose do mieloablativo. A dose oral é 12 mg/Kg/dia dividida em 2 doses com intervalo de 12h



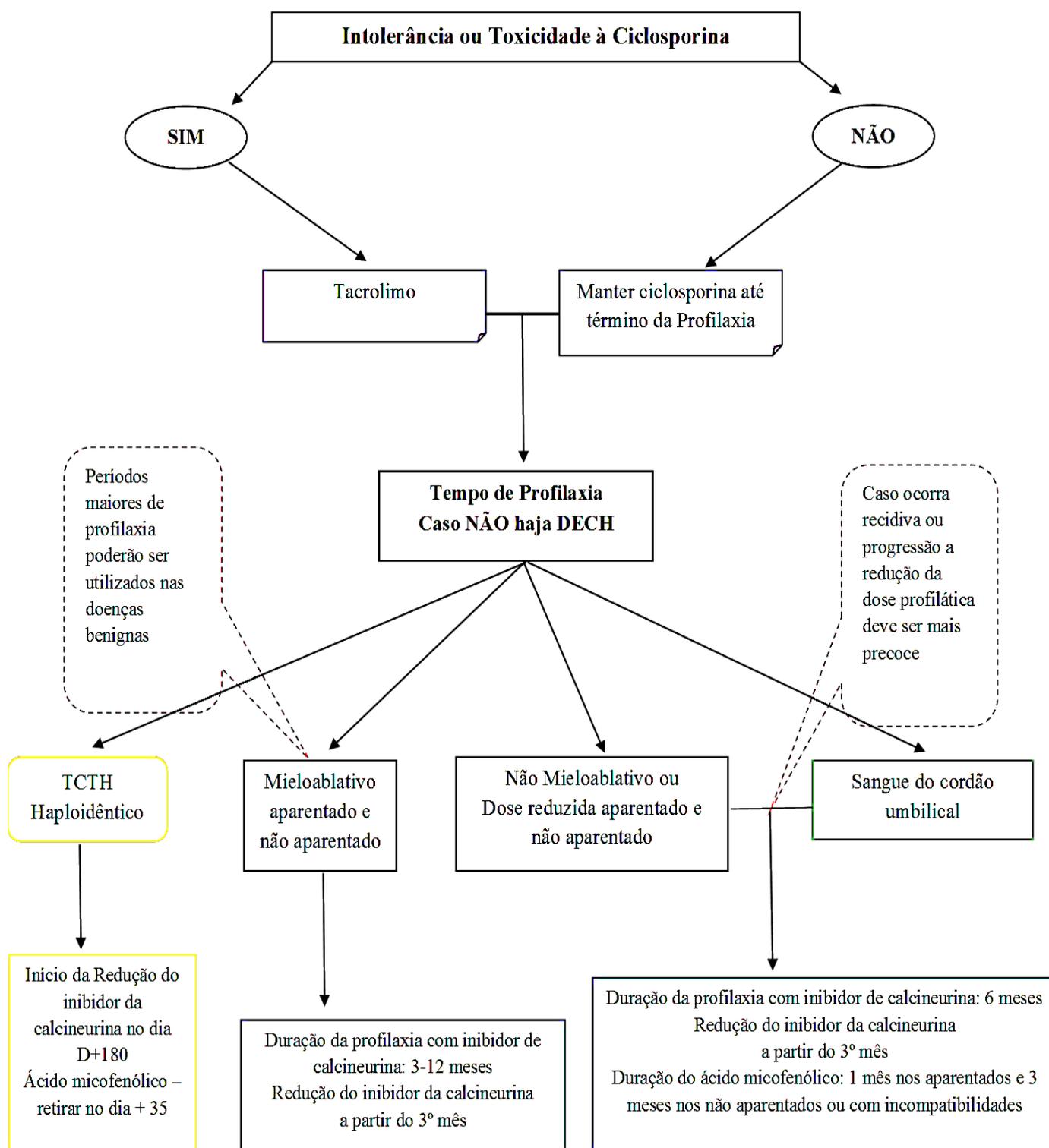
- b. Tacrolimo: 0,03 mg/Kg EV contínuo em 24h, no dia -1; 0,06 mg/Kg VO 12/12h
- c. Micofenolato de mofetila: 30-45 mg/Kg dividido em 2 doses; Micofenolato de sódio 720 mg, 2 vezes ao dia, é semelhante a 1.000 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de mofetila. Início no dia +1
- d. Timoglobulina: dose total de 6-7,5 mg/Kg ou globulina antitimocítica dose total de 30 mg/kg, antes da infusão do enxerto. Nos TCTH não aparentados ou aparentado com sangue periférico: ciclosporina e ATG

3. Transplantes haploidênticos: ciclofosfamida 50 mg/kg nos dias +3 e +4; ciclosporina 3 mg/kg/dia EV no dia +5. A ciclosporina pode ser realizada em infusão contínua principalmente em protocolos pediátricos. A dose oral é de 12 mg/kg/dia; tacrolimo 0,03 mg/Kg EV contínuo em 24h, no dia +5; 0,06 mg/Kg VO 12/12h; Micofenolato de mofetila 30-45 mg/Kg dividido em 2 doses; Micofenolato de sódio 720 mg, 2 vezes ao dia, é semelhante a 1.000 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de mofetila. Início no dia +5. Evitar imunossupressor entre o dia +1 e +5; Não utilizar dexametasona e hidrocortisona

4. Sangue de cordão umbilical: Ciclosporina/tacrolimo associada ao ácido micofenólico. Mesma dose utilizada nos transplantes com condicionamento de intensidade reduzida ou não mieloablativo. Na pediatria, nos transplantes não aparentados, a dose recomendada de micofenolato de mofetila é de 15 mg/kg/dose 8/8 horas, no máximo 1 g VO 8/8 horas.

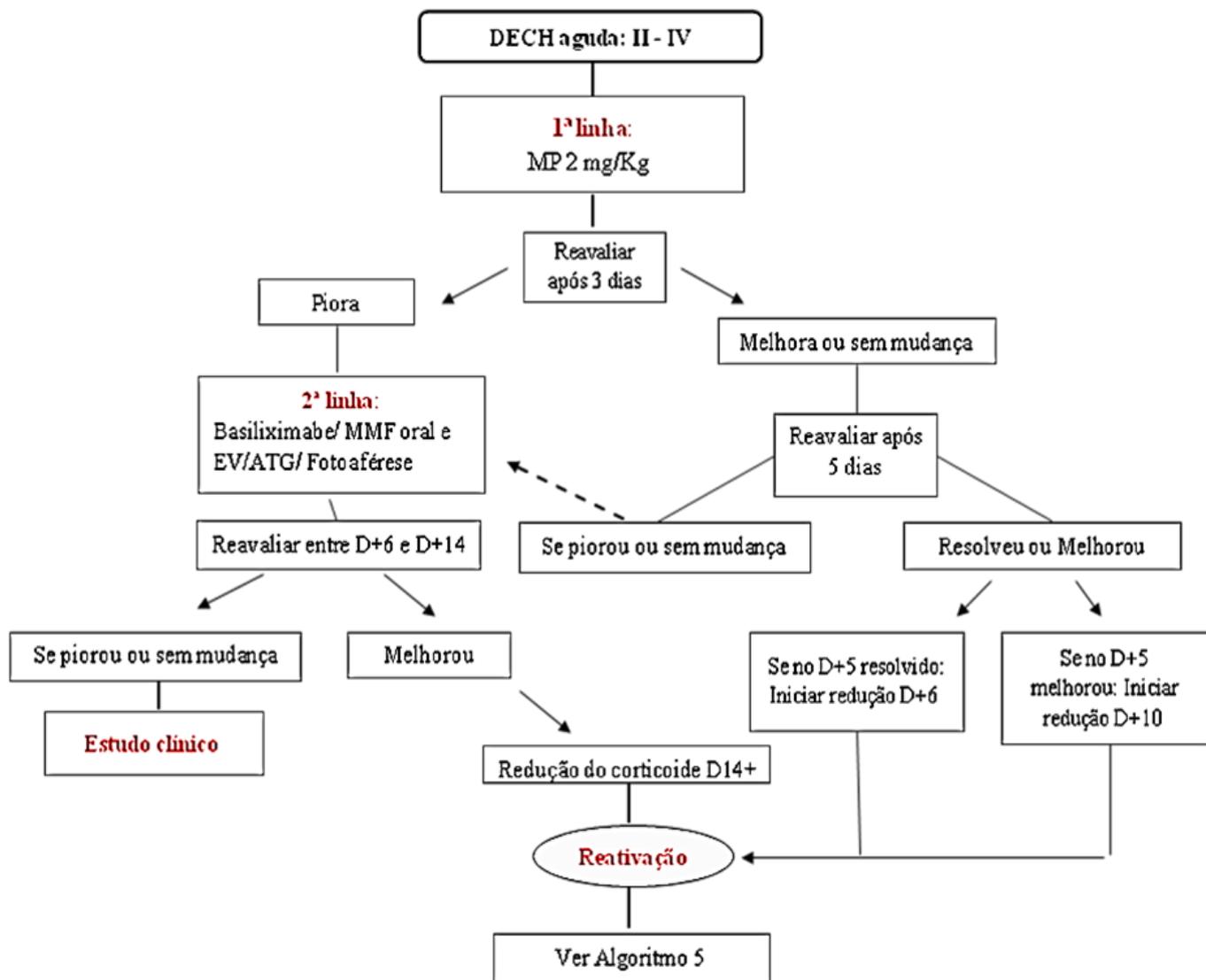


Apêndice 4: Algoritmo da duração da profilaxia da DECH



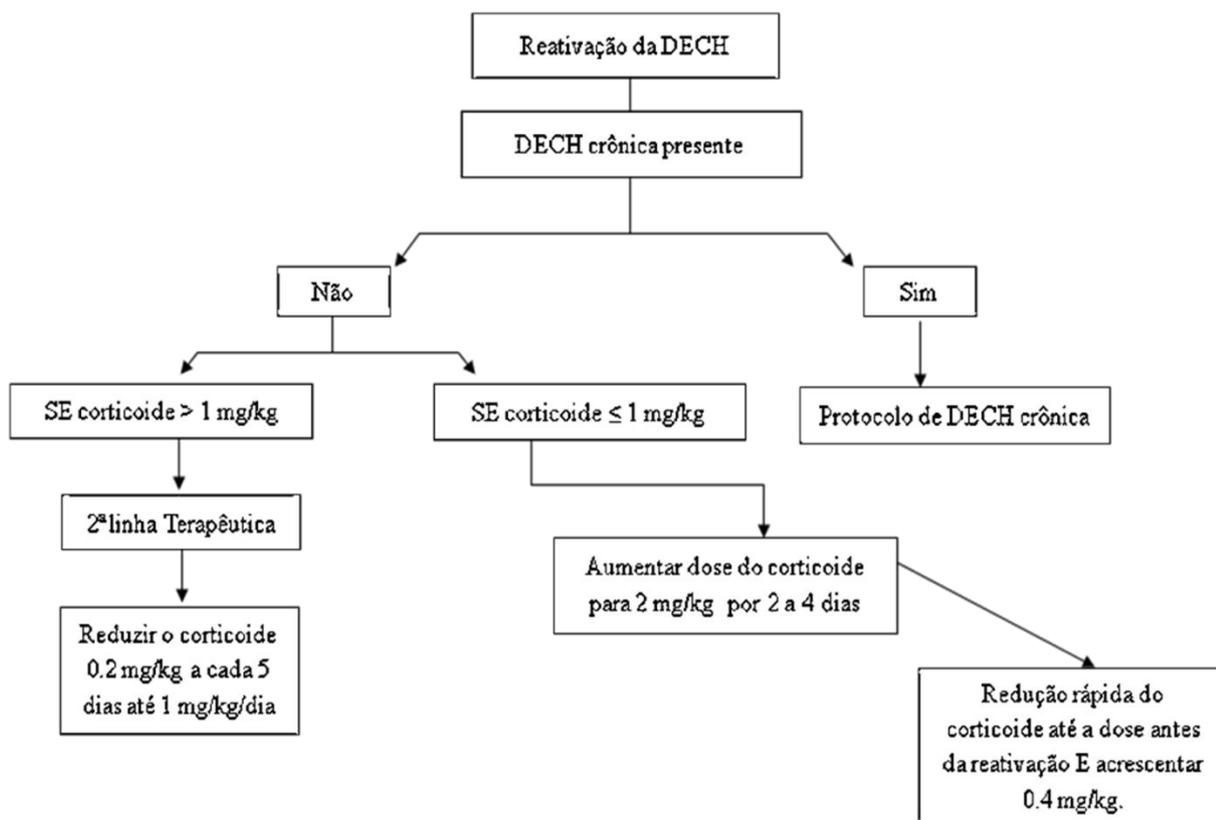


Apêndice 5: Algoritmo para o tratamento da DECH aguda

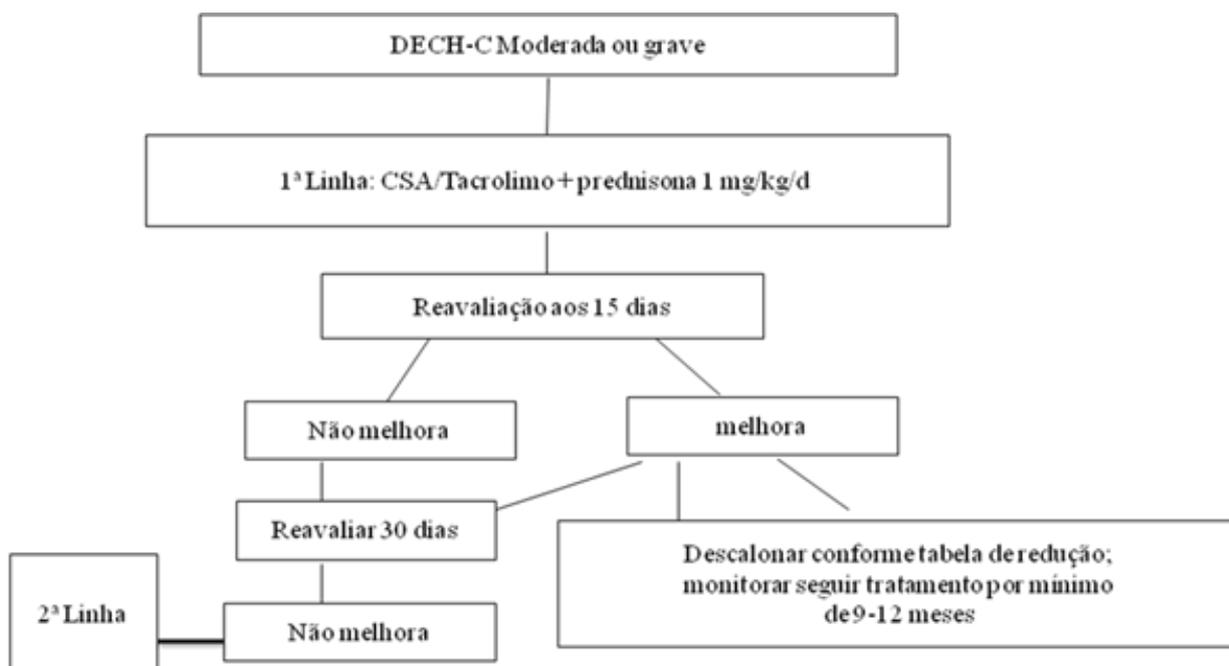




Apêndice 6: Algoritmo para o tratamento da reativação da DECH aguda

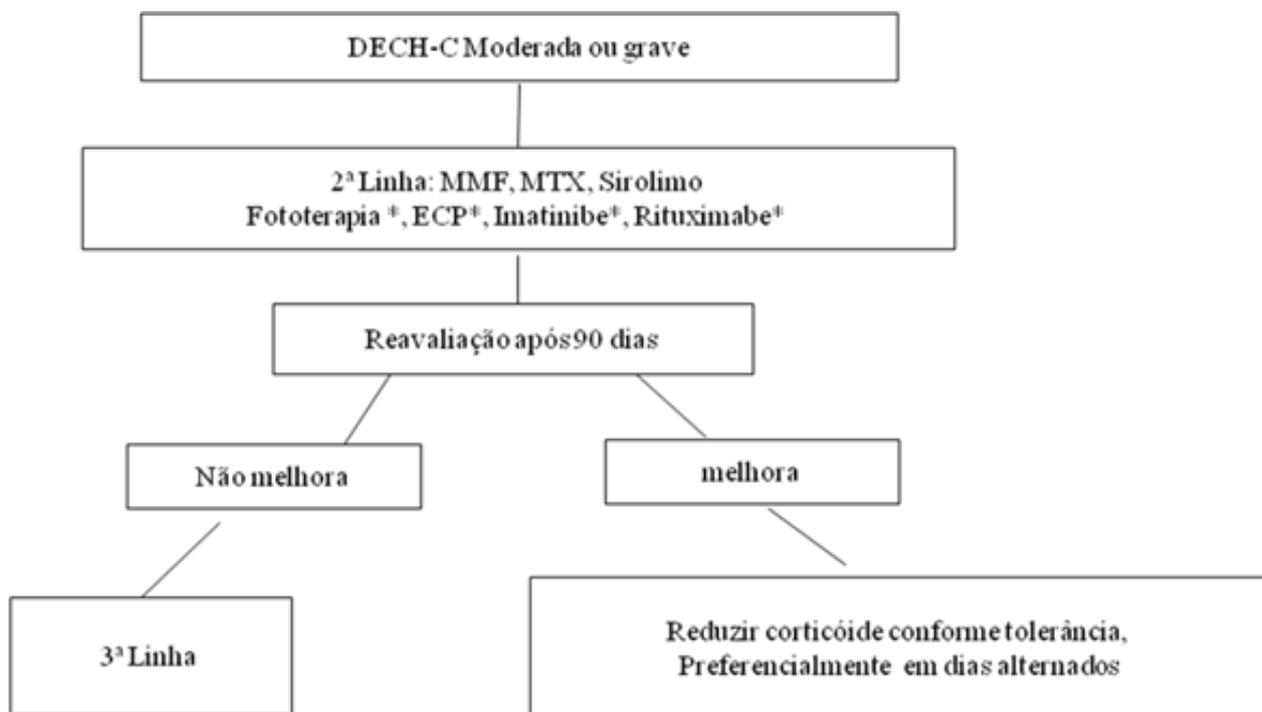


Apêndice 7: Algoritmo para tratamento de 1ª linha da DECH moderada ou grave





Apêndice 8: Algoritmo para tratamento de 2ª linha da DECH moderada ou grave



* Preferencialmente envolvimento cutâneo, formas esclerodermóides e bronquiolite obliterante

Apêndice 9: Algoritmo para tratamento de 3ª linha da DECH moderada ou grave

