

Doença do Enxerto-versus-hospedeiro ocular: Revisão

Graft-versus-Host Disease: Review

Tulio Batista Abud¹ <https://orcid.org/0000-0002-8042-0018>

Antonio Di Zazzo² <https://orcid.org/0000-0002-5264-5973>

Lauro Augusto de Oliveira¹ <https://orcid.org/0000-0002-7384-9342>

Luciene Barbosa de Sousa¹ <https://orcid.org/0000-0001-6542-1277>

RESUMO

Doença do Enxerto-versus-hospedeiro (do inglês Graft-versus-Host Disease - GVHD) é uma complicação importante e com altas taxas de morbidade e mortalidade nos pacientes submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. O acometimento ocular, denominado GVHD ocular, pode acometer todas as estruturas dos olhos, porém a unidade lacrimal (glândulas lacrimais e superfície ocular) é o principal alvo da resposta inflamatória mediada por células T doadas. O desenvolvimento de doença do olho seco grave é a principal manifestação clínica ocular, e a associação de diversas opções terapêuticas se faz necessário. O objetivo desta revisão é descrever as manifestações clínicas, os critérios diagnósticos, o impacto na qualidade de vida, o tratamento atual e as perspectivas desta doença, que precisa de um acompanhamento multidisciplinar.

Descritores: Doença enxerto-hospedeiro; Síndromes do olho seco; Ceratoconjuntivite seca; Doenças da córnea; Doenças da túnica conjuntiva; Aparelho lacrimal.

ABSTRACT

Graft-versus-host Disease (GVHD) is a major complication with high morbidity and mortality rates on patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. The ocular involvement, named ocular GVHD, may affect all structures of the eyes, but the lacrimal unit (lacrimal glands and ocular surface) is the main target of the inflammatory response mediated by the donor T cells. The development of dry eye disease is the main clinical ocular manifestation, and the association of a variety of therapeutics options is necessary. The aim of the review is to describe the clinical manifestations, diagnostic criteria, impact in quality of life, the current treatment and future perspectives of this disease that demands a multidisciplinary follow-up.

Keywords: *Graft vs Host Disease; Dry eye syndromes; Keratoconjunctivitis sicca; Corneal diseases; Conjunctival diseases; Lacrimal apparatus*

¹ Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Unidade Operacional Complexa de Oftalmologia, Campus Universitário Bio-Médico, Roma, Itália.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 17/07/2018 - Aceito para publicação em 10/12/2018.

INTRODUÇÃO

Durante as últimas décadas, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas vem sendo um tratamento realizado para uma variedade de distúrbios hematológicos benignos e malignos.⁽¹⁾ Células doadoras podem ser coletadas não somente da medula óssea, mas também do sangue periférico e do cordão umbilical.⁽¹⁾ A acessibilidade dos pacientes ao tratamento, junto a melhoria das técnicas aplicadas e o suporte adequado para realização do procedimento, como a imunossupressão e profilaxia contra infecções, são processos importantes que aumentaram a sobrevivência dos pacientes acometidos pela doença.^(1,2) Porém, uma complicação intitulada de Doença do Enxerto versus Hospedeiro (do inglês Graft-versus-host disease - GVHD) vem restringido a disseminação do procedimento, sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade entre os pacientes submetidos ao tratamento.⁽¹⁻³⁾

GVHD, é uma resposta linfocítica mediada por células T doadoras dirigida contra tecidos hospedeiros considerados estranhos.⁽¹⁻⁴⁾ Sua incidência varia em 10 - 90% dos pacientes submetidos ao transplante alogênico.^(1,3) Os órgãos alvo são principalmente a pele, o sistema gastrointestinal, os pulmões, a mucosa oral, o fígado e os olhos.^(2,5)

No passado, a GVHD era classificada como aguda ou crônica de acordo com o tempo de início da doença. Casos que se apresentavam nos primeiros 100 dias de pós-operatório eram classificados como GVHD aguda, enquanto que casos que ocorriam após o mesmo período, GVHD crônica. Esta classificação, considerando apenas o tempo inicial da doença, falhou em não representar o real quadro clínico dos pacientes. Atualmente, o consenso do National Institutes of Health (NIH) considera aspectos clínicos e histopatológicos além de acometimentos sistêmico e ocular para determinação do quadro como agudo ou crônico.⁽¹⁾ A GVHD aguda geralmente acomete a mucosa oral, o sistema gastrointestinal, a pele e o fígado, enquanto a GVHD crônica afeta principalmente os pulmões, os olhos e o intestino.^(6,7) Fatores de risco para o desenvolvimento de ambas as formas de GVHD incluem: idade avançada de receptor, doadora feminina para receptor masculino, doadores incompatíveis e células doadoras de sangue periférico.^(8,9)

A fisiopatogenia da GVHD é considerada multifatorial, sendo que a resposta imune entre doador e receptor é mediada por complexas interações entre imunidades adaptativa e inata. Células T derivadas do doador, são consideradas as principais responsáveis pela patogênese da doença.^(1,3)

A GVHD aguda surge quando uma resposta inflamatória exagerada dos linfócitos doadores geram a chamada “tempestade de citocinas”, a qual ocorre em 3 fases distintas: ativação de células apresentadoras de antígeno; ativação, proliferação, diferenciação e migração de células T doadoras; e, destruição de tecidos alvo.⁽¹⁰⁾ Já no quadro de GVHD crônica, a fisiopatogenia não é totalmente conhecida, e postula-se que a perda da regulação imune em geral possa causar deficiência de atividade das células T doadoras.^(1,10)

As manifestações oculares ocorrem com maior frequência e gravidade na forma crônica da doença, e estão presentes em 60-90% dos pacientes acometidos.^(1,3,11,12) O quadro ocular se assemelha as manifestações de outras doenças autoimunes, sendo que não existem sinais clínicos ou sintomas específicos de GVHD ocular.^(1,3,13) O desenvolvimento da doença ocular pode preceder a doença sistêmica, além de ser um indicador de

maior mortalidade.⁽¹⁴⁾ Acometimento de pele, mucosa oral, sistema gastrointestinal e fígado, são fatores de risco para o aparecimento da GVHD ocular.^(15,16)

Estruturas do segmento anterior são as mais afetadas, principalmente as glândulas lacrimais e de meibomius, a conjuntiva e a córnea. Olho seco é o achado ocular mais comum, estando presente em até 90% dos casos.^(1,3,13) Os sinais e sintomas típicos incluem hiperemia conjuntival, sensação de corpo estranho, epífora, fotofobia, embaçamento visual e sensação de queimação.⁽¹⁷⁾

As glândulas lacrimais são alvos importantes do processo inflamatório na GVHD ocular. A infiltração linfocitária e a atividade fibrótica reduzem severamente sua capacidade secretória, e oblitera quase totalmente os lúmens de seus ductos, gerando uma insuficiência aquosa severa na superfície ocular.^(1,3,17) Além disso, há comprometimento progressivo e extensivo da função das glândulas de meibomius e das células caliciformes, contribuindo para a disfunção do filme lacrimal.^(1,3,13) Portanto, todas as camadas do filme lacrimal e estruturas da unidade lacrimal estão comprometidas, ocasionando a instalação de quadro grave de ceratoconjuntivite sicca. Em decorrência, aparecem outras manifestações como ceratite ponteadas difusas, filamentos, erosões corneanas recorrentes, infecções e até perfurações na córnea devido as condições da superfície ocular.^(1,3,17-19)

O acometimento conjuntival pode se manifestar através de um quadro de conjuntivite estéril, com hiperemia, quemose, secreção sero-sanguinolenta, formação de pseudomembranas e conseqüente defeito epitelial corneano.⁽⁶⁾ Esta relacionado com maior taxa de mortalidade, até 89,5%, quando comparado com pacientes sem acometimento conjuntival.⁽¹²⁾

O desenvolvimento de catarata, em especial subcapsular posterior, é resultado principalmente da exposição sistêmica aos corticosteroides, a qual vem reduzindo devido ao avanço de terapias imunossupressoras.^(1,20) A facectomia nestes pacientes tem se mostrado segura, desde que a superfície ocular seja alvo de tratamento anti-inflamatório agressivo no pré e pós-operatórios.⁽²¹⁾

O segmento posterior embora seja afetado em menor proporção, é acometido em 12,8% dos pacientes, e pode apresentar alterações que incluem descolamento seroso da retina, edema de papila, esclerite posterior e endofitalmite.^(1,3,11,22)

Como descrito anteriormente, a fisiopatogenia da GVHD é primariamente causada pela infiltração de células T doadas, ocasionando uma resposta inflamatória e fibrose nos tecidos atingidos. Entretanto, acredita-se que outras células também estão presentes nestes tecidos, e possuem suas funções comprometidas devido ao intenso estímulo inflamatório. Até o momento, além de células T, macrófagos já foram identificados em abundância nos tecidos oculares de pacientes com GVHD ocular.^(23,24) Recentemente, foi também identificado a presença de atividade neutrofílica nas lágrimas destes pacientes, evidenciando a ação de outro tipo celular na superfície ocular.⁽²⁵⁾ Quatro enzimas secretadas por neutrófilos, obtiveram concentrações expressivas nas lágrimas dos pacientes envolvidos, sendo que uma delas, a elastase neutrofílica, atingiu uma concentração 250 vezes maior do que nos controles. Esta, é a principal enzima secretada por neutrófilos, e possui alta capacidade de degradação de diversas mucinas da superfície ocular, o que contribui para instalação do processo inflamatório crônico.⁽²⁵⁾

A qualidade de vida relacionada a visão dos pacientes com a doença em questão é severamente comprometida. Diversas atividades diárias são impactadas, e a dependência de terceiros

umenta devido a condição crônica da superfície ocular.⁽²⁶⁾ Dor ocular é o principal sintoma descrito pelos pacientes com GVHD ocular. Sabe-se que existe uma forte correlação entre sintomatologia ocular, quando verificada através do questionário Ocular Surface Index (OSDI), e qualidade de vida relacionada a visão.⁽²⁶⁾ Assim, este questionário é considerado uma ferramenta objetiva e rápida para acompanhamento destes pacientes. Em relação a sinais clínicos, apenas ceratite ponteadada parece se correlacionar à qualidade de vida relacionada a visão.⁽²⁶⁾

Critérios diagnósticos

De acordo com a NIH, para o diagnóstico de GVHD ocular crônica, é necessário o acometimento de GVHD crônica em outro órgão diferente dos olhos e acompanhado por: (1) novo quadro de ceratoconjuntivite seca, documentada com teste de Schirmer médio bilateral ≤ 5 mm em 5 minutos, ou (2) novo quadro de ceratoconjuntivite seca com teste de Schirmer bilateral médio entre 6 – 10mm, não proveniente de outras causas.⁽²⁷⁾ Portanto, atualmente não se considera os demais sinais clínicos e sintomas para o diagnóstico de GVHD ocular, além de que o acometimento ocular sozinho, não caracteriza a presença de GVHD sistêmica. Visando uma definição e classificação mais completa para a doença, e ao mesmo tempo que se considere GVHD ocular como sinal suficiente para o diagnóstico de GVHD sistêmica, o Internacional Chronic Ocular Graft-versus-Host Disease Group propõe que os critérios diagnósticos incluam: (1) OSDI, (2) teste de Schirmer sem anestesia, (3) ceratite ponteadada e (4) injeção conjuntival.⁽²⁸⁾ Um estudo prospectivo e multicêntrico está sendo desenvolvido para validação da proposta.

O grupo de diagnóstico e estadiamento da NIH desenvolveu um sistema de graduação por órgão para GVHD, sendo que para os olhos é baseada em: presença de ceratoconjuntivite seca diagnosticada por um oftalmologista, frequência de instilação de colírios lubrificantes ao dia e o impacto da ceratoconjuntivite seca nas atividades diárias (Tabela 1).⁽²⁷⁾

Tabela 1
Graduação ocular do Instituto Nacional de Saúde (NIH)
para Doença do Enxerto-versus hospedeiro crônica

-
0. Ausência de sintomas
1. Sintomas de olho seco não afetam atividades diárias (necessidade diária de lubrificantes até 3 vezes ao dia) ou sinais assintomáticos de olho seco
 2. Sintomas de olho seco afetam parcialmente atividades diárias (necessidade diária de lubrificantes maior que 3 vezes ao dia ou uso de oclusores de canal lacrimal) sem acometimento da acuidade visual devido ao olho seco
 3. Sintomas de olho seco afetam severamente atividades diárias (necessidade de dispositivo ocular para alívio de dor) ou incapaz de trabalhar devido aos sintomas ou perda de acuidade visual devido ao olho seco
-

Fonte: Traduzido e adaptado de Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(3):233–51.⁽¹⁾

Tratamento

Os medicamentos de uso tópico desempenham um papel crítico no tratamento da GVHD ocular, contribuindo para a

redução dos sintomas locais e da inflamação. O tratamento deve ser multifatorial, pois além da extrema deficiência aquosa, há deficiência lipídica e mucosa. Existem diversas opções de tratamentos tópicos, como: corticosteroides tópicos, ciclosporina, tacrolimo, soro autólogo, colírios e pomadas lubrificantes, entre outros. A utilização de lentes de contato esclerais e procedimentos cirúrgicos como oclusão de ponto lacrimal e tarsorrafia, são frequentemente necessários. Apesar de todo esse arsenal terapêutico, o controle da inflamação da superfície ocular por vezes não é atingido.^(1,13) Epiteliopatia corneana, avaliada através da ceratite ponteadada, e os sintomas oculares são os principais indicadores de resposta ao tratamento na GVHD ocular.⁽²⁹⁾

Lubrificação é fator crucial no tratamento da doença. Como descrito anteriormente, pacientes podem ter as glândulas lacrimais totalmente fibrosadas e não funcionais, gerando produção lacrimal mínima ou ausente.⁽³⁰⁾ Assim, o uso de lubrificantes são mandatórios, em especial os sem conservantes. Além de intolerância, conservantes podem proporcionar toxicidade epitelial e ceratite ponteadada, as quais com uso de lubrificantes sem conservantes podem diminuir.^(31,32) Oclusão de pontos lacrimais, temporária ou definitiva, é utilizada com frequência para reduzir o uso excessivo de lubrificantes, principalmente em pacientes intolerantes e com reduzida produção lacrimal. Entretanto, verificação contínua de sinais e sintomas se faz necessária, devido ao risco de concentração de fatores inflamatórios na lágrima após a oclusão dos canais lacrimais.⁽³³⁻³⁵⁾ Além, medidas para aumentar a umidade local e do ambiente, como umidificadores e óculos com câmara úmida, são utilizados por pacientes com sintomatologia exuberante e que frequentam ambientes com ventos e clima seco.

A utilização de compressas mornas, higiene palpebral e uso oral de tetraciclina, auxilia o tratamento e sintomatologia do acometimento das glândulas de Meibomius, com consequente melhora do filme lacrimal.⁽⁶⁾

O tratamento anti-inflamatório da superfície ocular é composto por uma variedade de drogas com mecanismos de ação diferentes. O controle da fase aguda, é feito principalmente por corticosteroides, os quais reduzem a resposta imune através da inibição da migração celular e da fagocitose.⁽³⁶⁾ Entretanto, a resposta terapêutica em doses baixas, parece menor em pacientes com GVHD ocular quando comparada com pacientes sem a doença.⁽³⁷⁾ Estes medicamentos devem ser utilizados com cautela, devido aos efeitos colaterais provenientes de seu uso, como glaucoma, catarata e infecções corneanas.^(3,30)

A ciclosporina A, é um agente imunomodulador que inibe a atividade das células T através da inibição da enzima calcineurina, suprimindo a liberação de inúmeras citocinas inflamatórias, principalmente a interleucina 2.⁽³⁸⁾ Como o seu mecanismo de ação tem como alvo principal a inibição de células T, a ciclosporina A é uma opção relevante para a redução da atividade inflamatória da GVHD ocular. Esta droga em concentrações de 0,05% ou 0,1% já demonstrou eficácia na redução de ceratite ponteadada, liberação de enzimas inflamatórias e sintomatologia, além de aumento da produção lacrimal em GVHD ocular.^(1,3,9,14,39,40)

Tacrolimo também é um agente imunomodulador com o mesmo mecanismo de ação da ciclosporina A, porém é de 10 a 100 vezes mais potente do que a mesma.⁽³⁸⁾ Concentrações diferentes da droga foram testadas, com eficácia na redução inflamatória e nos sintomas.⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ À concentração de 0,05% se mostrou mais eficaz do que um corticosteroide na redução da epiteliopatia corneana ao longo de 10 semanas de tratamento, além de reduzir de forma semelhante a sintomatologia.⁽³⁰⁾ Além disto, aumentou significativamente o tempo de ruptura

do filme lacrimal, demonstrando melhora na função das células caliciformes, enquanto que a nível celular, reduziu de forma significativa a expressão de marcadores inflamatórios (HLA-DR e ICAM-1) na superfície ocular.⁽³⁰⁾ Em concentrações de 0,02% e 0,03% o fármaco também foi eficiente em reduzir a doença epitelial corneana e melhorar sintomatologia, além de aumentar a produção de lágrima.⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ O maior fator de limitante do uso de tacrolimo tópico é sua tolerabilidade, devido principalmente a sensação de queimação após a instilação. Diversos veículos são utilizados no preparo da droga, porém ainda não existe um consenso sobre qual o mais efetivo e/ou mais tolerado.⁽³⁰⁾

Outros agentes anti-inflamatórios foram testados, porém de maneira mais restrita até o momento. Anakira 2,5% é um antagonista do receptor de interleucina 1, e atingiu redução na epitelopatia corneana e na sintomatologia em pacientes com ceratoconjuntivite sicca, podendo ser uma opção para o tratamento da GVHD ocular.⁽⁴⁵⁾ Recentemente, associação de Janus Kinase e tirosina Kinase esplênica, inibidores de células T, em concentração de 0,5% também obteve redução na ceratite ponteada em um estudo piloto randomizado.⁽⁴⁶⁾

Já pensando em promoção de suporte e saúde do epitélio corneano, o soro autólogo se torna uma opção válida. É composto por fatores de crescimento epitelial e neural, fibronectina, vitamina A, citocinas e fator de crescimento transformador β além de não possuir conservantes.^(47,48) Promove lubrificação, cicatrização de epitélios corneano e conjuntival, e ajuda a manter a integridade da superfície ocular.^(1,47,48) Em pacientes com GVHD ocular demonstrou eficácia com a melhora de sensibilidade corneana e dos sintomas, além de seu uso ser considerado seguro.^(1,47)

Lentes esclerais ocupam um espaço determinante no tratamento de pacientes com GVHD ocular. Estas lentes rígidas gás-permeáveis de grande diâmetro, são capazes de promover proteção, lubrificação e redução de sintomas.^(35,36,49-51) Existem evidências de melhora quase imediata de dor e fotofobia em pacientes com GVHD ocular.⁽⁵³⁾ Ainda, protegem os epitélios de córnea e conjuntiva contra abrasões pelo atrito palpebral, diminuem a exposição da superfície ocular ao ambiente e melhora a acuidade visual devido a uma superfície mais sadia.⁽⁵²⁾ Ademais, sua eficiência pode ser comprovada pela contínua alta taxa de utilização (90%) durante 32 meses de acompanhamento.⁽⁵²⁾

Intervenções cirúrgicas são as últimas opções terapêuticas e geralmente utilizadas para casos severos que não respondem a terapia clínica. Tarsorrafia possui um papel importante em reduzir a exposição ocular e ajuda na re-epitelização corneana, enquanto a membrana amniótica pode ser utilizada em defeitos epiteliais recorrentes e de difícil cicatrização.⁽⁵³⁾

COMENTÁRIOS FINAIS

Devido ao número crescente de pacientes submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, a quantidade de pacientes acometidos pela GVHD ocular também aumentará. Oftalmologistas terão papel cada vez mais importante na equipe multiprofissional necessária para o acompanhamento e tratamento destes pacientes. O tratamento da superfície ocular requer experiência e associação de diversas opções terapêuticas para o melhor controle da atividade inflamatória persistente. Como a expectativa de vida destes pacientes tende a aumentar com o advento de novas terapias imunomodulatórias, estudos prospectivos mais robustos e protocolos baseados em evidência, poderão ser realizados para melhor entendimento da doença.

REFERÊNCIAS

- Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(3):233–51.
- Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373(9674):1550–61.
- Hessen M, Akpek EK. Ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(5):540–7.
- Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2007;137(2):87–98.
- Sullivan KM. Graft-versus-host disease. In: Forman SJ, editor. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 1999. p. 515–36.
- Balasubramaniam SC, Raja H, Nau CB, Shen JF, Schornack MM. Ocular Graft-Versus-Host Disease: A Review. *Eye Contact Lens*. 2015;41(5):256–61.
- Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1813–26.
- Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2091–101.
- Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, Eberwein P, Reinhard T, Bertz H, et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Cornea*. 2012;31(3):299–310.
- Ferrara JL, Antin JH. The pathophysiology of graft-versus-host disease. In: Forman SJ, editor. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 1999. p. 305–15.
- Anderson NG, Regillo C. Ocular manifestations of graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(6):503–7.
- Jack MK, Jack GM, Sale GE, Shulman HM, Sullivan KM. Ocular manifestations of graft-v-host disease. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(7):1080–4.
- Munir SZ, Aylward J. A review of ocular graft-versus-host disease. *Optom Vis Sci*. 2017;94(5):545–55.
- Townley JR, Dana R, Jacobs DS. Keratoconjunctivitis sicca manifestations in ocular graft versus host disease: pathogenesis, presentation, prevention, and treatment. *Semin Ophthalmol*. 2011;26(4-5):251–60.
- Na KS, Yoo YS, Mok JW, Lee JW, Joo CK. Incidence and risk factors for ocular GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(11):1459–64.
- Wang JC, Teichman JC, Mustafa M, O'Donnell H, Broady R, Yeung SN. Risk factors for the development of ocular graft-versus-host disease (GVHD) dry eye syndrome in patients with chronic GVHD. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1514–8.
- Kim SK. Update on ocular graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(4):344–8.
- Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea*. 2003;22(7 Suppl):S19–27.
- Riemens A, te Boome L, Imhof S, Kuball J, Rothova A. Current insights into ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(6):485–94.
- Araim MA, Niazi MK, Khan MD, Ahmed P, Naz MA, Fayyaz M. Frequency of ocular manifestations of chronic graft versus host disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010;22(1):80–3.
- Saboo US, Amparo F, Shikari H, Jurkunas UV, Dana R. Outcomes of phacoemulsification in patients with chronic ocular graft-versus-host disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(6):901–7.
- Coskuncan NM, Jabs DA, Dunn JP, Haller JA, Green WR, Vogelsang GB, et al. The eye in bone marrow transplantation. VI. Retinal complications. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(3):372–9.
- Inagaki E, Ogawa Y, Matsumoto Y, Kawakita T, Shimura S, Tsubota K. Four cases of corneal perforation in patients with chronic graft-versus-host disease. *Mol Vis*. 2011;17:598–606.

24. Rojas B, Cuhna R, Zafirakis P, Ramirez JM, Lizan-garcía M, Zhao T, et al. Cell populations and adhesion molecules expression in conjunctiva before and after bone marrow transplantation. *Exp Eye Res.* 2005;81(3):313–25.
25. Arafat SN, Robert MC, Abud T, Spurr-Michaud S, Amparo F, Dohlman CH, et al. Elevated neutrophil elastase in tears of ocular graft-versus-host disease patients. *Am J Ophthalmol.* 2017;176:46–52.
26. Saboo US, Amparo F, Abud TB, Schaumberg DA, Dana R. Vision-related quality of life in patients with ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology.* 2015;122(8):1669–74.
27. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng GS, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datile MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers ME. 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(3):389-401.e1.
28. Ogawa Y, Kim SK, Dana R, Clayton J, Jain S, Rosenblatt MI, et al.; International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I). *Sci Rep.* 2013;3(1):3419.
29. Amparo F, Shikari H, Saboo U, Dana R. Corneal fluorescein staining and ocular symptoms but not Schirmer test are useful as indicators of response to treatment in chronic ocular GVHD. *Ocul Surf.* 2018;16(3):377–81.
30. Abud TB, Amparo F, Saboo US, Di Zazzo A, Dohlman TH, Ciolino JB, et al. A Clinical Trial Comparing the Safety and Efficacy of Topical Tacrolimus versus Methylprednisolone in Ocular Graft-versus-Host Disease. *Ophthalmology.* 2016;123(7):1449–57.
31. De Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, Warnet JM, Baudouin C. Relationship between in vitro toxicity of benzalkonium chloride (BAC) and preservative-induced dry eye. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506 Pt A:697–702.
32. Whitson JT, Cavanagh HD, Lakshman N, Petroll WM. Assessment of corneal epithelial integrity after acute exposure to ocular hypotensive agents preserved with and without benzalkonium chloride. *Adv Ther.* 2006;23(5):663–71.
33. Sabti S, Halter JP, Braun Fränkl BC, Goldblum D. Punctal occlusion is safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with ocular GvHD. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(7):981–4.
34. Balam M, Rashid S, Dana R. Chronic ocular surface disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Ocul Surf.* 2005;3(4):203–11.
35. Johnson NL. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. *Clin J Oncol Nurs.* 2013;17(6):621–6.
36. Espana EM, Shah S, Santhiago MR, Singh AD. Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(5):1257–66.
37. Yin J, Kheirkhah A, Dohlman T, Saboo U, Dana R. Reduced efficacy of low-dose topical steroids in dry eye disease associated with graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol.* 2018;190:17–23.
38. Kihara Y, Matsuno N, Mijiti A, Nagao T, Takeuchi H, Unezaki S, et al. Comparative study of the cellular pharmacodynamics of calcineurin inhibitors between patients with chronic renal failure awaiting renal transplantation and cirrhosis patients awaiting liver transplantation. *Cell Transplant.* 2009;18(5):639–46.
39. Lelli GJ Jr, Musch DC, Gupta A, Farjo QA, Nairus TM, Mian SI. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea.* 2006;25(6):635–8.
40. Rao SN, Rao RD. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye associated with graft versus host disease. *Cornea.* 2006;25(6):674–8.
41. Sanz-Marco E, Udaondo P, García-Delpech S, Vazquez A, Diaz-Llopi M. Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(8):776–83.
42. Ryu EH, Kim JM, & Laddha PM. Therapeutic effect of 0.03% Tacrolimus ointment for ocular graft versus host disease and vernal keratoconjunctivitis. *Korean J Ophthalmol.* 2012;26(4):241–7.
43. Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB, Santo RM, Shimazaki J, Hida RY. Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea.* 2012;31(8):945–9.
44. Moscovici BK, Holzchuh R, Sakassegawa-Naves FE, Hoshino-Ruiz DR, Albers MB, Santo RM, et al. Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: prospective double-blind randomized study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015;38(5):373–8.
45. Amparo F, Dastjerdi MH, Okanobo A, Ferrari G, Smaga L, Hamrah P, et al. Topical interleukin 1 receptor antagonist for treatment of dry eye disease: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(6):715–23.
46. Kheirkhah A, Di Zazzo A, Satitpitakul V, Fernandez M, Magilavy D, Dana R. A Pilot Randomized Trial on Safety and Efficacy of a Novel Topical Combined Inhibitor of Janus Kinase 1/3 and Spleen Tyrosine Kinase for GVHD-Associated Ocular Surface Disease. *Cornea.* 2017;36(7):799–804.
47. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(7):579–83.
48. Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(2):242–6.
49. Schornack MM, Baratz KH, Patel SV, Maguire LJ. Jupiter scleral lenses in the management of chronic graft versus host disease. *Eye Contact Lens.* 2008;34(6):302–5.
50. Takahide K, Parker PM, Wu M, Hwang WY, Carpenter PA, Moravec C, et al. Use of fluid-ventilated, gas-permeable scleral lens for management of severe keratoconjunctivitis sicca secondary to chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(9):1016–21.
51. Jacobs DS, Rosenthal P. Boston scleral lens prosthetic device for treatment of severe dry eye in chronic graft-versus-host disease. *Cornea.* 2007;26(10):1195–9.
52. Schornack MM, Pyle J, Patel SV. Scleral lenses in the management of ocular surface disease. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1398–405.
53. Peris-Martínez C, Menezo JL, Díaz-Llopi M, Aviñó-Martínez JA, Navea-Tejerina A, Risueño-Reguillo P. Multilayer amniotic membrane transplantation in severe ocular graft versus host disease. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11(2):183–6.

Autor correspondente:

Túlio Batista Abud
 Rua Major Tristao de Castro, 471, Uberaba, MG, Brasil,
 Cep:38022-010
 E-mail: tulioabud@yahoo.com