

Atualização / Update

Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica

Guidelines for the diagnosis, classification, prophylaxis and treatment of chronic graft-versus-host disease

Luis Fernando S. Bouzas¹

Marcia M. Silva²

Rita de Cássia B. S. Tavares³

Maria Cláudia R. Moreira³

Maria Elvira P. Correa⁴

Vaneusa A. M. Funke⁵

João Valdetaro⁶

Mair P. Souza⁷

Vergilio A. R. Colturato⁸

Afonso C. Vigorito⁹

Marcos A. Mauad⁷

Lenira M. Q. Mauad¹⁰

A falta de critérios diagnósticos padronizados, amplamente utilizados, pode comprometer tanto a avaliação real da incidência da doença contra hospedeiro crônica bem como a correlação de sua gravidade com a taxa de mortalidade pós-transplante. Na I Reunião de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, realizada em junho de 2009, o Grupo de Estudos de DECH Brasil - Seattle (GEDECH), baseado na realidade dos Centros brasileiros, apresentou as recomendações para diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica propostas pelo National Institutes of Health. Estas propostas incluíram padronização das características utilizadas no diagnóstico e ferramentas para a pontuação dos órgãos envolvidos e avaliação global da gravidade a serem utilizados em estudos clínicos da doença enxerto contra hospedeiro crônica. Estes critérios são úteis para uma melhor análise da incidência desta doença, além de poder avaliar a gravidade do comprometimento de um órgão ou sítio envolvido e a influência na mortalidade tardia do transplantado. A profilaxia e os tratamentos propostos para esta importante complicação dos transplantes de células-tronco hematopoéticas foram discutidos e graduados de acordo com níveis de evidência estabelecidos pelo National Institutes of Health. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):22-39.

Palavras-chave: Transplante de medula óssea; diagnóstico; classificação.

¹Médico. Diretor do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro-RJ

²Médica dermatologista do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro-RJ

³Médica do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro-RJ

⁴Cirurgiã dentista da Unidade de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas do HC/Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas-Unicamp – Campinas-SP.

⁵Médica responsável pelo Programa de Doença do Enxerto contra Hospedeiro e seguimento de longo prazo do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Curitiba-PR.

⁶Médico oftalmologista do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro-RJ

⁷Médico do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemonúcleo Regional de Jaú/Fundação Amaral Carvalho – Jaú-SP.

⁸Médico. Coordenador do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemonúcleo Regional de Jaú/Fundação Amaral Carvalho

⁹Médico. Supervisor da Unidade de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas do HC/Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas-Unicamp – Campinas-SP.

¹⁰Médica ginecologista do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemonúcleo Regional de Jaú/ Fundação Amaral Carvalho – Jaú-SP.

Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro-RJ.

Unidade de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas do HC/Hemocentro da Unicamp – Campinas-SP

Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Curitiba-PR

Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemonúcleo Regional de Jaú/ Fundação Amaral Carvalho – Jaú-SP.

Correspondência: Luis Fernando da Silva Bouzas

Pça da Cruz Vermelha, 23, 7º andar – Centro

20230-130 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil

Tel.: (55 21) 2506-6215

E-mail: lbouzas@inca.gov.br

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000029

Critérios para o diagnóstico e classificação da Doença Enxerto-contra-Hospedeiro Crônica

A classificação atualmente em uso da doença enxerto-contra-hospedeiro crônica (DECH-c) foi proposta em 1980, baseada em dados de vinte pacientes. A doença foi classificada como limitada (comprometimento localizado de pele e/ou fígado) ou extensa (comprometimento generalizado de pele ou doença limitada associada ao comprometimento de outros órgãos). Este sistema foi desenvolvido primariamente para distinguir os pacientes que necessitariam ou não de imunossupressão sistêmica. Entretanto, ela não reproduzia ou previa a mortalidade tardia relacionada ao transplante.¹

Estudos prévios identificaram os fatores de risco associados a um aumento da mortalidade associada ao transplante entre os pacientes com DECH-c. As variáveis identificadas incluíram o envolvimento de múltiplos órgãos ou locais, uma piora da *performance status*, plaquetopenia no momento do diagnóstico (contagem de plaquetas menor do que 100.000/mL), aparecimento progressivo da DECH-c, bilirrubinas elevadas e envolvimento extenso de pele (maior do que 50% da superfície corpórea).^{2,3,4-7} Porém, os modelos prognósticos de sobrevivência não auxiliam na avaliação da gravidade e extensão da DECH-c em um determinado período de tempo, não existe um consenso de definições ou medidas validadas de resposta do tratamento da DECH-c e, além do mais, o critério diagnóstico atual¹ é baseado em avaliações subjetivas, dificultando as comparações dos resultados entre os diferentes estudos clínicos.

Portanto, a falta de critérios diagnósticos padronizados, amplamente utilizados, pode comprometer tanto a avaliação real da incidência da DECH-c bem como a correlação da gravidade da DECH-c com a mortalidade.

Desta maneira, um grupo de trabalho do National Institutes of Health (NIH) desenvolveu um projeto para consenso dos critérios que deverão ser utilizados em estudos clínicos da DECH-c,⁸⁻¹³ padronizou as características utilizadas no diagnóstico e propôs meios para a pontuação dos órgãos envolvidos e avaliação global da gravidade.⁸ Estes critérios são úteis para uma melhor análise da incidência da DECH-c, além de poder avaliar a gravidade do comprometimento de um órgão, ou local, isolado, ou combinado, e a influência na mortalidade tardia do transplante.⁸

Critérios para o diagnóstico da DECH-c⁸

No passado, muitas manifestações da DECH que se apresentavam em torno de 100 dias após o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) eram arbitrariamente definidas como DECH-c, mesmo se estas manifestações clínicas fossem indistinguíveis da DECH aguda (DECH-a). Nas últimas duas décadas, os avanços na prática do TCTH alteraram profundamente a apresentação e a história natural, tanto da DECH-a, como da DECH-c, trazendo questionamentos

quanto às definições. Pelo atual consenso⁸ do NIH, são as manifestações clínicas, e não o tempo de início dos sintomas após o TCTH, que determinam se clinicamente a DECH é aguda ou crônica. Pelo consenso do NIH, sinais e sintomas diagnósticos se referem àquelas manifestações que estabelecem a presença de DECH-c sem a necessidade de testes ou evidências de outros órgãos acometidos. Sinais e sintomas distintos se referem àquelas manifestações que não são comumente encontradas na DECH-a, mas não são consideradas suficientes para estabelecer um diagnóstico preciso de DECH-c sem outros testes ou envolvimento de outros órgãos. Outras características definem manifestações raras, controversas e não específicas de DECH-c que não podem ser utilizadas para firmar o diagnóstico de DECH-c. Sinais e sintomas comuns são observados tanto na DECH-a como na crônica.

As manifestações orgânicas específicas da DECH-c são apresentadas na Tabela 1.⁸

O grupo de trabalho do NIH recomenda os seguintes critérios para o diagnóstico da DECH-c⁸:

- Distinção da DECH-a.
- Presença de pelo menos um sinal clínico diagnóstico da DECH-c, ou a presença de pelo menos uma manifestação distinta (não vista na DECH-a, mas não suficiente para ser considerada diagnóstica da DECH-c), confirmada por biópsia pertinente de acordo com critérios histopatológicos definidos (Tabela 2), testes laboratoriais, ou imagens radiológicas, no mesmo ou outro órgão.
- Exclusão de outros diagnósticos possíveis.

Um sistema de pontuação clínico (0-3) deve ser utilizado para a avaliação do envolvimento de órgãos ou locais, individualmente.

Uma avaliação global da gravidade (leve, moderada ou grave) deve ser realizada, utilizando a combinação das pontuações obtidas na avaliação individual, dos órgãos ou locais acometidos.⁸

Pontuação clínica para avaliação dos órgãos⁸

Os órgãos considerados para a pontuação serão a pele, boca, olhos, trato gastrointestinal (TGI), fígado, pulmões, articulações e fâscias e o trato genital feminino. Cada órgão ou local receberá uma pontuação de 0-3, com zero representando nenhum envolvimento, e três comprometimento grave. (Tabela 3)

Diagnóstico diferencial entre DECH-a e DECH-c⁸

Duas formas clínicas principais de DECH estão estabelecidas, cada qual com duas subcategorias. A DECH-a clássica (lesões máculo-papulosas, náusea, vômitos, anorexia, diarreia, íleo paralítico ou hepatite colestática) ocorre antes dos 100 dias após o TCTH ou DLI (sem sinais diagnósticos ou distintos de DECH-c) e a DECH-a tardia, persistente ou recorrente (alterações da DECH-a clássica, sem sinais diag-

Tabela 1. Sinais e sintomas de DECH-c

Órgão ou sistema	Diagnóstico (Suficiente para estabelecer o diagnóstico de DECH-c)	Distinto (visto na DECH-c, mas insuficiente para estabelecer sozinho o diagnóstico de DECH-c)	Outras características	Comuns (vistos tanto na DECH-a como crônica)
Pele	Poiquilodermia Líquen-plano <i>like</i> Alterações de Esclerose Mórfea- <i>like</i> Esclerose não móvel Líquen escleroso	Despigmentação	Alteração na sudorese Idiose Ceratose Pilar Hipopigmentação Hiperpigmentação	Eritema Lesões máculo-papulosas Prurido
Unhas		Distrofia Estrias longitudinais Unhas opacas, Onicólise Perda das unhas		
Cabelos		Alopecia cicatrizante ou não cicatrizante (após a. quimioterapia) Descamação com pápulas no couro cabeludo	Couro cabeludo com cabelos escassos, ásperos Canice precoce	
Boca	<i>Like-plano like</i> Placas hiperkeratóticas Restrição na abertura da boca pela esclerose	Xerostomia Mucocele Mucocele Atrofia da mucosa Pseudomembranas Úlceras		Gengivite Mucosite Eritema Dor
Olhos		Sensação de areia nos olhos, ressecamento e dor Conjuntivite cicatricial Ceratconjuntivite sicca Áreas confluentes de ceratopatia punctuada	Fotofobia Hiperpigmentação periorbitária Blefarite(eritema ao redor olhos com edema)	
Genitália	<i>Like-plano like</i> Sinéquia e estenose da vagina	Erosões Fissuras Úlceras		
Trato GI	Membranas no esôfago Estreitamento ou estenose do terço superior e médio do esôfago		Insuficiência do pâncreas exócrino	Anorexia Náusea; vômitos Diarreia Perda de peso; Déficit de crescimento (crianças)
Fígado				Bilirrubina total, fosfatase alcalina >2 x acima limite normal ALT e AST.> 2 X limite normal
Pulmão	Bronquiolite obliterante diagnosticada com biópsia pulmonar	Bronquiolite obliterante diagnosticada com TFPs e radiologia		
Músculos, fáscia e articulações	Fascíte Articulações endurecidas ou contratura secundária a esclerose	Miosite ou polimiosite	Edema Câimbras musculares Artralgia ou artrite	
Hematopoético e imune			Trombocitopenia Eosinofilia Linfopenia Hipo- ou Autoanticorpos (AHA e PTI)	
Outros			Derrame pericárdico e pleural Asciíte Neuropatia periférica Síndrome Miastenia <i>gravis</i> Cardíaco: anormalidade na condução ou cardiomiopatia	

Em todos os casos, infecção, efeitos de drogas, malignidade, ou outras causas devem ser excluídas. Diagnóstico da DECH-c requer confirmação por radiologia ou biópsia (ou teste Schirmer para os olhos). ALT- aminotransferase alanina; AST- aminotransferase aspartase; BOOP - bronquiolite obliterante organizada com pneumonia; TFPs- testes de função pulmonar; AIHA- anemia hemolítica autoimune; PTI-púrpura trombocitopênica idiopática

Tabela 2. Critérios Histopatológicos para DECH por órgãos¹²

Órgãos e Sistemas	Critérios mínimos para DECH ativa	Critério específico para DECH-c**
Pele, em qualquer etapa	Apoptose na camada basal da epiderme ou camada de malpighi ± inflamação liquenóide ± mudança vacuolar	
Líquen-plano <i>like</i>		Combinação de hipergranulose e acantose com alterações liquenóides ± siringite das unidades écrinas ± paniculite
Esclerose não móvel		Depósito de colágeno com espessamento da derme papilar ou colagênese pandérmica ± paniculite
Esclerose tipo mórfea		Lesão localizada com predomínio de esclerose na derme reticular inferior ou ao longo da borda derme-hipoderme ± envolvimento da epiderme e apêndices
Fasciíte		Espessamento com fibrose do septo fascial com inflamação adjacente ± paniculite
Fígado	Pequenos ductos biliares dismórficos ou destruídos ± colestase, inflamação lobular e/ou portal	Ductopenia, fibrose portal e colestase crônica refletem a cronicidade, mas não são específicos para DECH-c
Gastrointestinal	Critério de apoptose variável (≥ 1/pedaço) nas criptas	Destruição das glândulas, ulceração ou fibrose submucosa refletem doença de longa duração, mas não especificamente DECH-c
Mucosa oral e conjuntiva	Infiltração linfocítica da mucosa com apoptose variável +	
Glândula salivar ou lacrimal		Infiltração ou dano dos ductos intralobulares, fibroplasia do estroma periductal e inflamação com destruição do tecido acinar+
Pulmão		Bronquiolite obliterante: denso infiltrado eosinofílico sob o epitélio respiratório, resultando em completa obliteração fibrosa ou algum grau de estreitamento do lúmen*

nósticos ou distintos de DECH-c) ocorre em torno dos 100 dias após o TCTH ou DLI (frequente após retirada da imunossupressão). A DECH-c clássica não apresenta características da DECH-a, e, na síndrome de sobreposição, as manifestações de DECH-a e crônica aparecem juntas.

O diagnóstico da DECH-c também incluirá duas subcategorias: (1) DECH-c clássica, sem características da DECH-a e sem limite de tempo; (2) síndrome de sobreposição nas quais as características da DECH-a e crônica aparecem concomitantemente, sem limite de tempo. Na ausência de confirmação histológica, ou de sinais ou sintomas clínicos da DECH-c, a persistência, recorrência, ou novo aparecimento de alterações na pele, TGI ou fígado serão classificados como DECH-a, independentemente do tempo após o transplante.

O diagnóstico diferencial entre DECH-a e DECH-c está representado na Tabela 4.

Pontuação global da DECH-c⁸

A avaliação global da gravidade é baseada no número de órgãos ou locais envolvidos e no grau de envolvimento de cada órgão afetado. Os pacientes são considerados com diagnóstico de DECH-c leve quando apenas um ou dois órgãos ou locais (exceto os pulmões) forem afetados, sem dano funcional clinicamente significativo (pontuação máxima de 1 em todos os órgãos ou locais). O diagnóstico de DECH-c moderada é considerado quando (1) pelo menos um órgão ou local apresentar comprometimento clínico significativo, porém sem dano maior (pontuação máxima de 2 em qualquer órgão ou local afetado), ou (2) três ou mais órgãos ou locais

sem prejuízo funcional clinicamente significativo (pontuação máxima de 1 em todos os órgãos ou locais afetados). Pontuação de 1 nos pulmões também é considerada moderada. DECH-c grave indica dano maior (pontuação de 3 em qualquer órgão ou local). Pontuação maior ou igual a 2 nos pulmões será considerada grave. A pontuação global da DECH-c está representada na Tabela 5.

Indicação de tratamento sistêmico⁸

A DECH-c leve pode ser tratada somente com medicamentos tópicos. Entretanto, os pacientes com DECH-c que envolve três ou mais órgãos, ou com pontuação de 2 ou mais em qualquer órgão, deverão ser considerados para o tratamento sistêmico. A presença de fatores de risco, e se a doença é maligna ou não maligna, poderá influenciar na decisão de iniciar, ou não, o tratamento sistêmico. O tratamento precoce sistêmico pode prevenir a progressão para uma DECH-c grave, enquanto as infecções poderão modificar as decisões em relação ao tempo e à intensidade do tratamento. (Tabela 6)

Critérios de monitorização de resposta ao tratamento¹⁰

A falta de critérios de resposta bem estabelecidos é o maior obstáculo para medir a eficácia ao tratamento. O consenso do NIH estabeleceu critérios de resposta para DECH-c e autoavaliação fornecida pelo paciente sobre o *status* da sua doença.

Tabela 3. Pontuação clínica para avaliação dos órgãos envolvidos

	Escore 1	2	3	4
Performance Pontuação () KPS ou LPS	() Assintomático ou plenamente ativo KPS ou LPS 100%)	() Sintomático, ambulatorial, restrito somente a atividades mais ativas	() Sintomático, ambulatorial, capaz de se cuidar, > 50% do tempo fora da cama (KPS ou LPS 60-70%)	() Sintomático, se cuida com limites, > 50% do tempo fora da cama (KPS ou LPS <60%)
Pele Características clínicas () Lesões máculo-papulosas () Líquen-plano <i>like</i> () Ictiose () Hiperpigmentação () Hipopigmentação () Ceratose folicular () Eritema () Poiquilodermia () Esclerose cutânea () Prurido () Envolvimento cabelos () Envolvimento unhas % SC envolvida	() Sem sintomas	() < 18% ASC com sinais da doença, mas sem esclerose	() 19-50% SC ou alterações de esclerose superficial com possibilidade de pinçamento	() >50% SC ou com alterações de esclerose profunda sem possibilidade de pinçamento ou mobilização; ulceração ou intenso prurido
Boca	() Sem sintomas	() Sintomas leves com sinais da doença, mas sem limitação significativa para a ingestão oral	() Sintomas moderados com sinais da doença com limitação parcial da ingestão	() Sintomas graves com sinais da doença ao exame com limitação maior da ingestão oral
Olhos - Teste Shirmer(mm) () > 10 () 6-10 () ≤ 5 () Não realizado	() Sem sintomas	() Sintomas de olho seco leves não afetando as AD (uso de colírio <3x ao dia) OU sinais de ceratoconjuntivite sicca assintomática	() Sintomas de olho seco moderados afetando parcialmente as AD (uso de colírio >3x ao dia ou plugue no ducto lacrimal) sem prejuízo da visão	() Sintomas de olho seco graves afetando significativamente as AD (óculos ou lentes especiais para aliviar a dor) ou incapacidade de trabalhar devido aos sintomas oculares OU perda da visão causada por ceratoconjuntivite sicca
Trato GI	() Sem sintomas	() Sintomas como disfagia, anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal ou diarreia sem perda significativa de peso (<5%)	() Sintomas associados com perda de peso leve a moderada (5- 15%)	() Sintomas associados com perda de peso significativa, >15%, necessitando de suplementação nutricional para a maioria das necessidades calóricas ou dilatação esofágica
Fígado	() PFH normal	() Bilirrubina elevada, AST ou ALT<2 X valor normal	() Bilirrubinas >3mg/dl ou bilirrubina, enzimas 2-5 x valores normais	() Bilirrubinas ou enzimas > 5 x valores normais
Pulmão () FEV1 () DLCO	() Sem sintomas () Fev1>80% ou LFS=2	() Sintomas leve (dispneia após subir escadas) () FEV1 60-79% ou LFS 3-5	() Sintomas moderados (dispneia após caminhar no plano) () FEV140-59% ou LFS 6-9	() Sintomas graves (dispneia ao repouso; necessidade de O2) () FEV1=39% OU LFS 10-12
Articulações e Fáscia	() Sem sintomas	() Enrijecimento leve dos braços e pernas, movimentos articulares normais ou levemente diminuídos E sem afetar as AD	() Enrijecimento dos braços e pernas OU contraturas de articulações, eritema devido à fasciitis, diminuição moderada dos movimentos articulares e limitação das AD leve a moderada	() Contratura com diminuição significativa dos movimentos articulares e limitação significativa das AD (incapaz de amarrar sapatos, abotoar camisas, vestir-se, etc.)
Trato Genital () Exame ginecológico não obtido (pontuação apenas de sintomas)	() Sem sintomas	() Sintomática com sinais distintos leves no exame e sem repercussão no coito e desconforto mínimo no exame ginecológico	() Sintomática com sinais distintos no exame e com dispaurenia leve ou desconforto no exame ginecológico	() Sintomática com sinais avançados (estenose, fusão dos lábios ou ulceração grave) e dor acentuada no coito ou incapacidade de colocar o espéculo vaginal

KPS- Status performance de Karnofsky; LPS- Status performance de Lansky; SC- superfície corporal; PFH- provas função hepática; ALT- aminotransferase alanina; AST- aminotransferase aspartato

Outros indicadores, manifestações clínicas ou complicações relacionadas a DECHc (checar todos que se aplicam e marque a pontuação de gravidade (0-3) baseada no impacto funcional em que é aplicável (nenhum-0; leve-1; moderado-2; grave-3)

Estreitamento esofageano.....Derrame pericárdico
 Ascite (serosite)Síndrome nefrítica
 Miastenia gravisCardiomiopatia
 PolimiositeDefeitos de conduta cardíaca
 Plaquetas < 100.000 mlInício de progressão
 Derrame pleuralNeuropatia periférica
 Eosinofilia > 500 mlEnvolvimento da artéria coronariana
 Outros:Especifique

Tabela 4. Diagnóstico diferencial entre DECH-a e DECH-c

Categoria	Tempo de aparecimento dos sintomas após o TCTH ou <i>DLI</i>	Presença de características da DECH-a	Presença de características da DECH-c
DECH-a			
Clássica	< 100 dias	sim	não
Persistente, recorrente ou de aparecimento tardio	> 100 dias	sim	não
DECH-c			
Clássico	sem limite tempo	não	sim
Sobreposição	sem limite tempo	sim	sim

Tabela 5. Avaliação global da DECH-c

Leve - sem prejuízo funcional significante
- Somente 1-2 órgãos (exceto pulmões)
- Pontuação máxima de 1
Moderado - prejuízo funcional significante, mas sem incapacidade maior
- 3 ou mais órgãos com pontuação máxima de 1
- 1 órgão com pontuação máxima de 2
- Pulmão com pontuação de 1
Grave - incapacidade maior
- Pontuação de 3 em qualquer órgão ou local
- Pulmão com pontuação de 2

A avaliação global substituiu a nomenclatura "limitado-extenso"

Tabela 6. Indicação para tratamento sistêmico

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/L ou recebendo corticoide no momento do diagnóstico da DECH

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

Medidas de avaliação realizadas pelo médico

A. Sinais e sintomas em órgãos específicos

- pele: cálculo da superfície corporal acometida, medida do tamanho de úlceras e intensidade dos sintomas;

• olhos: teste de Schirmer sem anestesia e avaliação da intensidade dos sintomas;

• mucosa oral: utilização da escala-escore de Schubert para mucosite oral com graduação de 0-15 e intensidade dos sintomas;

• parâmetros hematopoiéticos: contagem de plaquetas e eosinófilos;

• gastrointestinal: avaliado por exame clínico com escala de gravidade de doença de 0-3;

• função hepática através de exames laboratoriais;

• alterações respiratórias através do volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade de difusão respiratória para monóxido de carbono ajustada para hemoglobina;

• para mulheres: sintomas vulvo-vaginais;

• sistema músculo-esquelético: avaliação da mobilidade das articulações por profissional treinado

B. Medidas objetivas da performance física

• força de preensão (através de dinamômetro hidráulico) e caminhada de dois minutos

C. Escala de Karnofsky e Lansky (Tabela 7)

Autoavaliação pelo paciente

Através de formulários que fornecem informações sobre o *status* físico e a qualidade de vida, na visão do paciente.

Prevenção da DECH-c

Em consequência da fisiopatogenia da DECH-c não ser ainda bem compreendida, a utilização de regimes profiláticos é bastante limitada. A ocorrência da DECH-a constitui-se num fator de risco reconhecido para a DECH-c e esforços têm sido direcionados para profilaxia da forma aguda. Ainda que regimes de condicionamento de intensidade reduzida tenham sido associados a uma menor incidência de DECH-a, o mesmo não ocorreu com a doença crônica.¹⁴

Blume e cols¹⁴ utilizaram no início da década de 80 um esquema de uso de corticosteroide estendido além da fase aguda pós-transplante. Foi observada menor incidência de DECH-c, porém sem confirmação em outros estudos (EIA).

O uso estendido de ciclosporina (CSA) para prevenção (6 meses x 24 meses) em estudo clínico prospectivo randomizado por Kansu e cols¹⁵ não se correlacionou com menor incidência de doença crônica no grupo com mais tempo de uso; além disso, as taxas de mortalidade relacionada ao transplante, sobrevida livre de doença e sobrevida global foram semelhantes (EIA).

Quando a talidomida foi adicionada ao esquema profilático de CSA/metotrexato (MTX), observou-se uma maior incidência da doença crônica com impacto negativo na sobrevida global, atribuída a um efeito negativo da talidomida no estabelecimento de tolerância imunológica¹⁶ (EIA).

Tabela 7. Avaliação da performance por Karnofsky (KPS)/ Lansky (LPS)

Score	Performance	
	Lansky (LPS) (pacientes < 16 anos)	Lansky (LPS) (pacientes < 16 anos)
100	Totalmente ativo, normal	Sem queixas; sem evidência de doença
90	Restrições leves em atividades físicas vigorosas	Atividade normal; sinais ou sintomas da doença leves
80	Ativo, mas cansa mais rápido	Atividade normal com esforço; alguns sinais ou sintomas da doença
70	Grandes restrições e tempo menor nas atividades físicas	Cuida-se; incapaz de exercer atividades normais ou de fazer trabalho ativo
60	Em pé e caminhando, mas mínima atividade; ocupa-se com atividades mais calmas	Necessita de assistência ocasional, mas tem capacidade de se cuidar para muitas necessidades pessoais
50	Veste-se, mas fica muito deitado durante o dia; capaz de participar em todas as atividades calmas	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos frequentes; atividades calmas
40	Maior parte na cama; participa de atividades calmas	Incapacitado; necessita de cuidado e assistência especiais
30	Na cama; necessita de assistência mesmo para atividades calmas	Gravemente incapacitado; é indicada internação embora a morte não seja iminente
20	Dorme com frequência; atividades passivas	Muito doente; necessária internação; necessário tratamento de suporte ativo
10	Sem atividade; não deixa a cama	Moribundo
0	Não responsivo	Morto

Cutler e cols publicaram recentemente um regime de imunoprofilaxia utilizando a associação de sirolimus e tacrolimus, sem metotrexato, e obtiveram uma pega rápida, uma baixa incidência de doença do enxerto contra hospedeiro, mínima toxicidade relacionada ao procedimento e excelente sobrevida em pacientes que receberam transplantes aparentados e não aparentados.¹⁷

Recentemente observou-se um interesse renovado na depleção de linfócitos T *in vivo*, usando anticorpos policlonais, especialmente a globulina antitimocítica de coelho (ATG). Diversos estudos incorporaram ATG no esquema de condicionamento ou quando administrada logo após o transplante, reportando taxas de incidência de DECH-c menores no grupo tratado, com significância estatística.¹⁸⁻¹⁹ Bacigalupo e cols²⁰ demonstraram um efeito adicional protetor pulmonar no grupo tratado, evidenciado por exames funcionais pulmonares melhores no seguimento desses pacientes.

A estratégia de depleção T com utilização de anticorpos monoclonais *in vitro*, como o anti-CD52, já tem sido utilizada primariamente para profilaxia de DECHa, com menor impacto na incidência da forma crônica.²¹ A administração *in vivo* em um estudo prospectivo²² reportou um caso de DECH-c numa série de 43 pacientes submetidos a um esquema de condicionamento com fludarabina e melfalan, com infusão de Campath no D-8 ao D-4 (CIIa).

Existem evidências na literatura que postulam um papel do linfócito B na etiopatogenia da DECH-c, sustentando a utilização do anti CD20 (rituximabe) no tratamento da doença crônica extensa, mas seu uso preventivo ainda está em pesquisa, no momento, num estudo clínico conduzido pelo National Cancer Institute.

Tratamento da DECH-c

A DECH-c, embora esteja associada a menor taxa de recidiva, permanece como principal causa de morbimortalidade tardia em receptores de TCTH.⁴ O frequente acometimento de vários órgãos e o quadro clínico pleomórfico desta condição determinam um manejo multidisciplinar, que inclui, além das especialidades médicas, acompanhamento nutricional, fisioterápico, psicológico, odontológico e social.¹¹ (AIII).

Tratamento da DECH-c leve

A forma leve sintomática geralmente deve ser tratada apenas com agentes tópicos. Entretanto, a boa prática médica dita flexibilidade nesta recomendação, de vez que imunossupressão sistêmica precoce pode prevenir progressão para DECH-c grave. Nesta decisão devem ser incorporados dados como a doença de base (maligna ou não maligna) e seu *status* ao transplante, presença de fatores de alto risco para progressão de DECH (trombocitopenia, instalação progressiva da doença).⁸

O tratamento tópico da DECH-c leve de pele, boca, olhos e trato genital, bem como a tabela traduzida do sistema de codificação dos níveis de evidência para tratamento de DECH-c reportada pelo NIH, estão contidos no tópico de terapia adjuvante deste Consenso.

Tratamento da DECH-c moderada e grave

Tratamento sistêmico inicial

Os critérios definidos no consenso do NIH para tratamento sistêmico englobam: pontuação > 2 em um órgão, acometimento de três ou mais órgãos e DECH-c leve com carac-

terísticas de alto risco (plaquetometria < 100.000/mm³ e uso de imunossupressor ao diagnóstico de DECH-c).⁸

O tratamento padrão, há mais de vinte anos, tem sido a combinação de CSA (10mg/kg/dia dividida em duas doses) e prednisona (1mg/kg/dia) (BIa).²³ Entretanto, estudo randomizado²⁴ comparou este esquema com uso isolado de prednisona 1mg/kg/dia, reportando resposta equivalente entre os grupos, com melhor sobrevida livre de recidiva no grupo da prednisona isolada em pacientes com plaquetometria > 100.000/mm³ (AIIa). O uso combinado de inibidores de calcineurina e corticoide deve ser reservado a pacientes trombocitopênicos ou com uso prévio prolongado de corticoide, já que a taxa de necrose avascular foi menor com esta associação (AIIa). O desmame deve ser iniciado, se resposta ou manifestações estáveis, após duas semanas de tratamento, reduzindo a dose da prednisona em 25% a cada semana até atingir, em seis a oito semanas, a dose alvo de 1mg/kg em dias alternados, que deve ser mantida por dois a três 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 nove meses. Após sucesso neste desmame, outros imunossupressores devem ser reduzidos a cada duas ou quatro semanas, sequencialmente, até a retirada. Em caso de retorno de sinais da DECH durante o desmame, o retorno à dose anterior, especialmente do corticoide, pode controlar a reativação (AIIa).²⁵

Este método de desmame do Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) permite a manutenção da resposta inicial em 1/3 dos pacientes que não necessitaram de tratamento secundário em revisão publicada por Martin e cols.²⁶ Estudos da Universidade de Minnesota^{6,27} mostram taxas de resposta entre 51%-72% em um 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 quatro anos, sendo a maioria das mortes por infecção, talvez devido ao uso prolongado de corticosteroides reportado nestas séries (IIa).

O uso de micofenolato mofetil (MMF) associado ao tratamento inicial foi avaliado em estudo duplo-cego randomizado,²⁸ fechado em 2008, após análise de resposta (resolução de DECH-c) em 151 pacientes (23% – grupo MMF vs 18% – controles, NS). A comparação da taxa de retirada de imunossupressão em dois anos também não mostrou evidência de benefício em associar o MMF ao esquema inicial para DECH-c (DIIa). Ensaio randomizado europeu ainda analisa esta questão.²⁵

Wang e cols²⁹ reportaram 83% de resposta global na análise de 86 pacientes que receberam MTX em baixa dose associado a CSA e/ou outros imunossupressores como tratamento inicial de DECH-c. A maior taxa de respostas completas foi na pele (80%), seguida pela do fígado (52%). Toxicidade grau 3 ocorreu em três pacientes. Necessário estudo randomizado para confirmar os resultados (CIIa).

Talidomida foi testada em dois ensaios randomizados^{30,31} que não mostraram benefício na sua associação à prednisona e inibidor de calcineurina. Seu uso esteve associado a significativo aumento de efeitos adversos (EIIa).

Terapia inicial combinada com hidroxilcloroquina está sendo testada por Gilman e cols (Universidade da Carolina do Norte, EUA) em ensaio randomizado, duplo-cego, multicêntrico.²³

Estudos recentes^{32,33} mostraram papel de corticosteroide inalatório associado a broncodilatador (budesonida formoterol) como terapia adjuvante no tratamento da DECH-c pulmonar (bronquiolite obliterante).

Tratamento de resgate

Vários agentes têm sido testados em pacientes com DECH-c refratária ao corticoide em séries de casos com amostra heterogênea ou estudos pequenos de fase II, dificultando o estabelecimento de um esquema padrão de segunda linha. Os principais estão selecionados abaixo. (Tabela 8)

- Micofenolato mofetil (MMF) – pró-droga ácido micofenólico, interfere na síntese de purinas e produz efeito citostático nos linfócitos T e B. Vários estudos³⁴⁻³⁷ com taxas de resposta entre 46%-75% com a associação com prednisona e inibidores de calcineurina em adultos e crianças, alguns com taxas altas de infecções oportunistas³⁵ (AIIa).

- Fotoférese extracorpórea (FEC) – baseada no efeito do 8-metoxipsoraleno e da radiação ultravioleta A nos linfócitos coletados por aférese e reinfundidos ao paciente, o que induz a apoptose de linfócitos, alterações na função das células dendríticas, ativação de células T regulatórias, aumento da produção de IL-10 e outras citocinas imunossupressoras, favorecendo a anergia de células T. Flowers e cols,³⁸ em estudo randomizado, multicêntrico (N= 99), reportaram melhora significativa do score cutâneo (25%) no grupo com FEC e aumento significativo da taxa de pacientes com redução ≥ 50% na dose de prednisona quando comparado ao grupo só com imunossupressão oral. Vários estudos³⁹⁻⁴¹ mostram taxas de resposta global entre 56% e 70% e maior frequência de resposta na pele e mucosa oral (AIIa) seguida pelo fígado (BIIa), intestino e pulmão (CIIa).

- 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 Seattle⁴² publicou uma taxa de 21% de resposta, N = 39, com duração média do uso de tacrolimus de nove meses e 64% de sobrevida em três anos. Outros estudos, como o de Tzakis e cols,⁴³ mostraram melhor taxa de resposta (35%), porém com seguimento máximo de oito meses (BIIa).

- Sirolimo – antibiótico macrocíclico com propriedades imunossupressora, antitumoral e antifúngica. Inibe a ativação de células T e B através de citocinas, que, por sua vez, inibem progressão do ciclo celular e proliferação celular. Couriel e cols,⁴⁴ em ensaio fase II, testaram em 35 pacientes

a combinação de sirolimus com tacrolimus e metilprednisona, com resposta global de 63% (maiores respostas na oral, gastrointestinal e cutânea). Outros estudos,^{45,46} com tamanho de amostra que variou de 16 a 47, reportaram respostas de 94% e 81%, respectivamente. Principal toxicidade descrita em todos estes estudos foi microangiopatia trombótica, provavelmente secundária a nível sérico alto de sirolimus, que potencializa a toxicidade vascular dos inibidores de calcineurina. Monitoração cuidadosa dos níveis de ambos os agentes pode prevenir a complicação. A indisponibilidade da droga em vários centros brasileiros é fator limitante (BIIa).

- Rituximabe – o anticorpo monoclonal anti-CD20 quimérico tem sido testado com intuito de depletar células B autorreativas e, no contexto alogênico, parece atuar seletivamente sobre a produção recorrente de anticorpos contra antígenos de histocompatibilidade menores ligados a DECH-c, por exemplo, codificados com cromossomo Y. Cutler e cols⁴⁷

testaram em ensaio fase I/II o anticorpo em 21 pacientes, com ciclos de 375mg/m²/semana por quatro semanas, com intervalos de oito semanas. Taxa de resposta global de 70% nos vinte avaliáveis, limitada aos pacientes com DECH cutânea e músculo-esquelética. Já o grupo italiano⁴⁸ reportou, em estudo multicêntrico retrospectivo, com resposta global de 65%, e observação de respostas dose acumulativa dependentes em órgãos como boca (48%), olhos (43%), pulmão (38%) e fígado (25%). Este tratamento pode determinar impacto na qualidade de vida dos pacientes com forma esclerodermoide da doença (BIIa).

- Pentostatina – análogo nucleosídeo, que inibe a adenosina deaminase (ADA), que mostrou eficácia em estudo fase II, com 58 pacientes refratários e bastante tratados, publicado por Jacobsohn.⁴⁹ A dose foi de 4 mg/m² IV quinzenal com total de 12 doses. Resposta objetiva em 55%, especialmente observada em lesões escleróticas, fasciíte e boca (CIIa).

Tabela 8. Agentes secundários na terapia da DECH-c

Agente	Taxas de resposta observadas	Taxas de resposta orgânica específica (RC+RP)	Efeitos colaterais	Sobrevida global
Drogas mais utilizadas				
MMF (CELLCEPT)	46-75% taxa de resposta (n=21-26)	Pele (53% n=15) Boca (67% n=15) Fígado (54% n=13)	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, neutropenia	85% em 2 anos
Corticoesteroides em dose alta	46% resposta maior(n=56)		Infecção, intolerância a glicose, efeitos psicológicos incluindo psicose, insônia	88% em 1 ano
Fotoférese extracorpórea	61% taxa de resposta (n=71)	Pele (40% n=48) Pele esclerótica (67% n=21) Olhos (67% n=4) Boca (77% n=7) Pulmão (54% n=6)	Anemia e necessidade potencial de acesso venoso central	53% em 1 ano
Sirolimus (rapamicina)	63-94% resposta clínica (n=16-35)	Pele (65% n=29) Boca (75% n=8) Fígado (33% n=6) Olhos (64% n=11) TGI (67% n=6)	Hipertrigliceridemia insuficiência renal, citopenias, infecção	41% em 2 anos 89% em 3 anos
Pentostatina	53% resposta maior e 2% resposta menor(n=58)		Insuficiência renal, náuseas, vômitos, Infecção, erupções cutâneas e cefaléia	78% em 1 ano
Tacrolimus	35% taxa de resposta (n=39)		Insuficiência renal, microangiopatia trombótica, neurotoxicidade e hipertensão	Não reportada
Agentes menos comuns				
Rituximab	65-70% taxa de resposta (n=21-38)	Pele (63% n=28) Boca (48% n=21) Olhos (43% n=14) Fígado (25% n=12) Pulmão (38% n=8)	Reações alérgicas, infecções, reativação de hepatite prévia	76% em 2 anos
Talidomida	20-38% taxa de resposta (n=23-80)	Pele (46% n=30) Boca (22% n=14) Articulações (78% n=14) Pulmão (0% n=6)	Neuropatia, sonolência constipação, neutropenia	41% em 2 anos

Fonte: RC - resposta completa, RP - resposta parcial, TGI - trato gastrointestinal. Adaptado de Stephanie JL, Mary Flowers ED

- Talidomida – agente com propriedades imunomodulatórias classicamente utilizada como terapia pós-transplante, porém aparentemente sem papel no período imediato.⁵⁰ Browne e cols⁵¹ estudaram seu uso em 37 pacientes e observaram 38% de resposta global (78% nas articulações e 46% na pele) e sobrevida de 41% em dois anos. Estudo prévio⁵² com amostra maior (n = 80) reportou 20% de resposta com alta taxa (36%) de efeitos adversos e suspensão da droga (CIa).

- Beclometasona oral – fórmulas de liberação imediata e entérica de dipropionato de beclometasona, avaliada em pacientes com DECH-c gastrointestinal na dose de 8 mg/dia em cursos de 28 dias, associada a 1 mg/kg/dia de prednisona com desmame após dez dias. Um ensaio randomizado placebo-controlado⁵³ 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 randomização. Iyer e cols⁵⁴ reportaram resposta de 60% em 13 pacientes avaliáveis com DECH-c gastrointestinal, necessitando em média três ciclos para resposta (AIa).

- Metotrexato – antimetabólito que, em baixas doses, tem propriedades imunomodulatória e anti-inflamatória. Giaccone e cols⁵⁵ reportaram 71% (10/14) de controle de DECH-c refratária, com redução de prednisona para dose < 1 mg/kg/dias alternados, com esquema de 7,5mg/m²/semana de MTX em pacientes com DECH-c refratária, de longa duração e com cinco sítios acometidos em média. Sobrevida de 92,8%, mediana de seguimento 25 semanas, nenhuma toxicidade graus III/IV. Uma série mais recente⁵⁶ 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 DECH-c com suspensão da prednisona em 7/17 e redução (dose < 0,4mg/kg) em 9/17 pacientes (CIIa).

- Altas doses de metilprednisolona – pulsos com doses de 10 mg/kg/dia por quatro dias têm papel linfólítico. Akpek e cols⁵⁷ 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 importantes (CIIa).

- Hidroxicloroquina (HCQ) – droga antimalárica 4-amino-quinolina, usada em tratamento de doenças autoimunes, que interfere na apresentação de antígenos e reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α . Gilman e cols,⁵⁸ em ensaio fase II com HCQ oral 800 mg/dia, reportaram 53% de resposta global em 32 pacientes com DECH-c resistente ou córtico-dependente. Todos os respondedores toleraram redução > 50% na dose de prednisona, sendo que os sítios com maior taxa de resposta foram fígado, pele e mucosa oral (CIIa).

Outras opções estão sendo testadas em estudos fase II e I/II incluindo daclizumab,⁵⁹ etarcept,⁶⁰ imatinibe,⁶¹ alefacept,⁶² alemtuzumab,⁶³ pulso de ciclofosfamida,⁶⁴ clofazimina,⁶⁵ etretinato,⁶⁶ pravastatina,⁶⁷ budesonida oral⁶⁸ e infusão de células-tronco mesenquimais.⁶⁹

Pacientes com DECH-c, especialmente aqueles em uso de imunossuppressores sistêmicos, devem receber antibiótico profilático contra bactérias encapsuladas (BIIa); vacinas anti-hemófilos influenza tipo b (Hib conjugada), anti-pneumocócica (BIIb) e influenza injetável (BIII); SMX/TMP para prevenir *Pneumocystis* (AIIa); IGIV quando nível sérico de IgG < 400 mg/dl e infecções sinopulmonares de repetição (CIII); profilaxia antifungo filamentosos em pacientes com infecção fúngica prévia e/ou alto grau de imunossupressão (AIa). Os pacientes com reativação prévia de citomegalovírus (CMV), linfopenia e/ou DECH-c em atividade têm maior risco de reativação tardia. Alguns centros monitoram o CMV após o D 100 por antigenemia pp65 ou PCR cada uma a quatro semanas, instituindo tratamento preemptivo quando necessário (CIIa).¹¹

Em face da multiplicidade de manifestações, do grau de acometimento, da combinação de sítios envolvidos e da disponibilidade de agentes terapêuticos em cada centro, o tratamento de resgate de DECH-c dependente ou refratária a corticosteroide costuma ser individualizado, o que dificulta a realização de estudos prospectivos controlados, com tamanho amostral suficiente para definições de resposta,⁷⁰ e o estabelecimento de diretrizes. Sugerimos que estes casos sejam protocolados em estudos multicêntricos e recebam abordagem multidisciplinar. A terapia de resgate ideal ainda não está definida.⁷¹ Nos centros com disponibilidade, o uso de FEC deve ser considerado o mais precoce possível na terapia secundária de DECH-c cutânea ou cutâneo-mucosa.⁷² As alterações músculo-esqueléticas parecem responder bem ao uso de rituximab, e o papel do metotrexato nestes casos, como alternativa de menor custo, precisa ser mais bem definido. Na DECH-c com envolvimento visceral, o tratamento deve ser dirigido ao órgão mais afetado, por exemplo, MMF e/ou tacrolimus para fígado, anti-TNF- α ou sirolimus para intestino e altas doses de metilprednisolona e rituximab para pulmão.

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 consequentes da DECH e terapias utilizadas para tratá-la. Estas recomendações foram organizadas de acordo com um sistema baseado em evidências que refletem a força de recomendação e a qualidade de evidências que as suportam baseado nos critérios do NIH¹¹ (Tabela 9). O foco da terapia de suporte está na prevenção, manuseio de alterações dermatológicas e sintomas como prurido, lesões máculo-papulosas, dor, despigmentação, redução da mobilidade das articulações e tratamento tópico de erosões, ulcerações e superinfecção. Na ausência de fatores de mau prognóstico, como trombocitopenia (< 100 000/ μ L), tratamento com

Tabela 9. Sistema de graduação baseado em evidências para suporte da DECH-c¹⁰

Categoria	Definição
Força da Recomendação:	
A	Deveria sempre ser oferecida
B	Deveria geralmente ser oferecida
C	Evidência de eficácia é insuficiente para dar suporte a recomendação a favor ou contra, ou evidência de eficácia talvez não compense os efeitos adversos ou os custos da abordagem. Opcional.
D	Moderada evidência de falta de eficácia ou por efeitos adversos que recomendem contra a utilização. Não deveria geralmente ser oferecido
E	Grandes evidências de falta de eficácia ou por efeitos adversos que recomendem contra a utilização. Não deveria nunca ser oferecido
Qualidade da evidência que suporte a recomendação:	
I	Evidência de \geq I estudo controlado, randomizado
II	Evidência de \geq I estudo clínico bem desenhado sem randomização de um cohort ou estudos de análise caso controle (preferência para estudos que contenham mais de 1 centro) ou de múltiplos casos ou resultados dramáticos de estudos não controlados
III	Evidências de opiniões de especialistas baseadas em estudos clínicos descritivos
Avaliadores de categorias I e II:	
a	Evidências derivadas diretamente de estudo(s) em DECH
b	Evidências derivadas indiretamente de estudo(s) de doenças semelhantes

corticoide no momento do diagnóstico, DECH-c cutânea com envolvimento de > 50% de superfície corporal total e pontuação global moderada ou grave, os agentes tópicos podem ser utilizados como tratamento primário para DECH-c cutânea (Tabela 10).¹¹

Medidas de prevenção para o desenvolvimento e exacerbação da DECH

A radiação ultravioleta (UV) pode causar exacerbação da DECH cutânea.⁷³ Fotoproteção inclui roupas protetoras, evitar a exposição solar, uso de fotoprotetores químicos e físicos que protegem tanto para radiação UVA e UVB (dióxido de titânio, Mexoryl SX ou avobenzona).

Terapias e cuidados locais para manter intacta a barreira cutânea

Na pele intacta, a lubrificação com emolientes à base de cremes e pomadas diminui o prurido. Pomadas e cremes são emolientes melhores do que loções que promovem sensação de ardência na pele eritematosa.

Lesões cutâneas não escleróticas sem erosões ou ulcerações (liquen plano *like* ou lesões eritemato-papulosas) podem responder bem a esteroides tópicos e emolientes. O uso prolongado de corticoides tópicos pode levar a atrofia cutânea localizada e desenvolvimento de estrias.

Esteroides tópicos de alta potência, como propionato de clobetasol e fluocinolona, para áreas pequenas e por curto tempo, assim como os de baixa e média potência para áreas mais extensas, como triancinolona, desonida e hidrocortisona, podem ser utilizados como terapia adjuvante. Anti-histamínicos orais sem metabolização hepática, como a fexo-

fenadina e a epinastina, são utilizados para reduzir o prurido. Para DECH-c refratária a corticoterapia sistêmica, a fototerapia com UVB de banda estreita (*narrow band*)/PUVA tem sido empregada com bons resultados.⁷⁴⁻⁷⁷

Recentemente, o emprego de inibidores da calcineurina^{11,78,79} (pimecrolimo e tacrolimo) tem sido relatado com frequência maior, com o objetivo de melhorar o eritema e prurido, com redução do uso prolongado de esteroides tópicos.

Medicações tópicas clareadoras à base de hidroquinona, sozinha ou em associação com tretinoína tópica e esteroides, podem ser utilizadas para tratar hiperpigmentação pós-inflamatória residual.

Terapia tópica e cuidados para pele não intacta

Para lesões cutâneas ulceradas/erosões, culturas microbiológicas podem ser realizadas para pesquisa de infecções bacterianas, virais, fúngicas e micobacterianas. O diagnóstico diferencial das lesões cutâneas não infecciosas inclui vasculite, malignidade recorrente, DECH, hiper-sensibilidade, reações a drogas, eczemas e câncer cutâneo primário. Na área desnuda, antimicrobianos tópicos (mupirocina), produtos contendo prata (sulfadiazina de prata a 1%), curativos à base de filmes protetores para estimular cicatrização, 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 à base de ácido hialurônico, colágeno, fibroblastos e queratinócitos. Terapia com oxigênio hiperbárico tem sido utilizada em feridas com pouca oxigenação.⁸⁰

Tabela 10. Terapia de suporte dermatológico para DECH-c cutânea¹⁰

Medidas de Prevenção	Graduação
Fotoproteção: bloqueadores anti-UVA e anti-UVB (≥ FPS30)	AIII
Evitar exposição solar (especialmente entre 10:00 e 16:00h)	AIII
Proteção com roupas	AIII
<i>Tratamento</i>	
<i>*Pele intacta</i>	
Tratamento sintomático com agentes emolientes e antipruriginosos	AIII
Corticosteroides tópicos	CIIb
Fototerapia (PUVA, UVA1, UVB, UVB-banda estreita)	CIIa
Inibidores tópicos da calcineurina (pimecrolimo e tacrolimo)	CIIa
<i>*Manifestações de esclerose acometendo articulação</i>	
Massagem muscular profunda/fáscia	CIII
Avaliação da força muscular a cada consulta	BIII
Orientação quanto à terapia física e ocupacional	AIII
Exercícios de estiramento	AIII
Exercícios isocinéticos, isométricos, isotônicos	AII
Liberção cirúrgica	DIII
<i>*Erosões e ulcerações</i>	
Antimicrobianos oral e tópico	BIII
Desbridamento e curativos oclusivos nas feridas	CIII
Controle de edema	BIII
<i>Considerações pediátricas</i>	
Efeitos adversos sistêmicos dos esteroides tópicos podem ocorrer com frequência em crianças devido à grande superfície a ser tratada	
Embora os esteroides tópicos de baixa potência (1% a 2,5% hidrocortisona) sejam seguros, esteroides de média e alta potência podem ser usados em áreas limitadas por intervalo curto de tempo (<3-4 semanas)	
Esteroides tópicos sob oclusão não são recomendados	
O uso de esteroides potentes em crianças < 1 ano não é recomendado	

Terapia compressiva pode ser indicada para facilitar a drenagem em feridas com edema ao redor.

Terapia adjuvante para DECH-c com envolvimento oral

O envolvimento da cavidade oral na DECH-c é frequente, podendo estar presente em cerca de 70% a 83% naqueles pacientes submetidos ao TCTH alogênico.⁸¹

As manifestações clínicas orais incluem inflamação oral (eritema) e atrofia do epitélio da mucosa, lesões liquenoides (*liquen-like*) com alterações hiperkeratóticas, pseudomembranas ou atróficas, podendo atingir toda a mucosa oral, sem preferência no local de acometimento. A DECH-c também pode afetar glândulas salivares maiores e menores, em proporções não necessariamente iguais à mucosa. Quando acomete glândulas salivares, clinicamente ocorre o espessa-

mento da saliva, levando à hipossalivação (xerostomia como sintoma objetivo relatado pelo paciente) e formação de mucoceles (cisto de retenção de muco, por alterações ductais). Histologicamente pode ser observada a destruição de lóbulos salivares por infiltração linfocitária, perdas ductais levando à total destruição das unidades secretórias, muitas vezes de forma permanente, levando à xerostomia. Essas alterações levam a modificações da microflora oral, com consequente aumento do índice de doenças infecciosas orais, como a cárie dentária e doença periodontal.

O tratamento da DECH-c oral pode incluir agentes imunossuppressores sistêmicos ou não. Em casos de acometimento leve a moderado, o tratamento tópico pode constituir-se na terapia de escolha, ou mesmo ser utilizado como coadjuvante, em casos mais graves, associado ao tratamento sistêmico.

A literatura oferece diversas opções para o tratamento tópico,^{11,81-94} que estão listadas nas Tabelas 9 e 11.

Terapia adjuvante oftalmológica

O espectro clínico da DECH-c ocular inclui inflamação conjuntival aguda, conjunvite cicatricial e pseudomembranosa e síndrome de ceratoconjuntivite Sicca (SCS). A SCS frequentemente acompanha a atividade em outros órgãos da DECH-c, porém pode ser sua única manifestação.⁹⁵ O diagnóstico de SCS é feito pela presença de sintomas próprios, produção de lágrima em média de 5 mm (teste de Schirmer) e sinais clínicos de ceratite. Apesar da clínica sugestiva, o exame pela lâmpada de fenda pelo oftalmologista é importante para o diagnóstico de SCS. Sintomas incluem queimação, irritação, dor, sensação de corpo estranho, visão borrada, fotofobia e, paradoxalmente, excesso de lágrimas.⁹⁶ Outras causas de olho seco incluem medicações com efeitos adversos anticolinérgicos (anti-hipertensivos, antidepressivos, psicotrópicos, anti-histamínicos, descongestionantes) e tratamentos prévios (ex. irradiação corporal total, quimioterapia, história de TCTH autólogo). Embora as terapias imunossupressoras sistêmicas para DECH-c não levem à melhora dos escores de Schirmer (especialmente se a disfunção da glândula lacrimal é de longo prazo), elas podem melhorar os sintomas gerais da DECH ocular.

A terapia de suporte oftalmológico inclui aumento da hidratação ocular (lubrificação e diminuição da evaporação e drenagem da lágrima da superfície ocular) e diminuir a inflamação da superfície ocular (Tabela 9 e Tabela 12).⁸¹

Lubrificação

Recomenda-se o uso de lágrimas artificiais livres de preservativos, minimizando a ceratopatia pontuada superficial (pontos secos na córnea), diminuindo os sintomas oculares e melhorando a qualidade da visão. Para pacientes que necessitam de aplicação de lágrimas artificiais mais do que de hora em hora, recomenda-se dissolver vagarosamente

Tabela 11. Terapia adjuvante para DECH-c com envolvimento oral

Tratamento Categoria	Tratamento	Instrução de uso	Escore evidência
Corticosteroides			
Corticoides Bochechos ^a	Dexametasona	0.1-0.4mg/mL concentração; bochechar 5-10mL e segurar na boca por 3-5 min. Cuspir, Repetir 3-6x/dia	Alla
	Budesonida	0,3-0,6 mg/mL de concentração. Bochechar 10mL e segurar por 15 min na boca. Cuspir e repetir 2-4X/dia	Alla
	Betametasona	0.5mg tablete dissolvido em 10mL de água, segurar na boca por 3 minutos, cuspir e repetir 3-4x/dia	Alla
	Prednisona	3mg/mL bochechar 5mL por 4-6 min, cuspir e repetir 3-6x/dia	Alla
Sprays e Inalatórios	Beclometasona	1-2 <i>Puffs</i> na boca. Repetir 2-4x/dia. Segurar na boca, não engolir ^b	Alla
	Betametasona	1-2 <i>puffs</i> na boca. Repetir 2-4 x/dia ^b	
	Fluticasona	1-2 <i>puffs</i> na boca. Repetir 2-4 x/dia ^b	
Géis, cremes e pomadas ^c	0.05% clobetasol creme, pomada, solução gel	Aplicar na lesão 2x/dia	Alla
	0,05% fluocinonida creme, pomada e gel	Aplicar na lesão 2x/dia	
	0.1-0.5% triancinolona creme	Aplicar na lesão 2x/dia	
	0,05%-0,1% betametasona creme, pomada	Aplicar na lesão 2x/dia	
Intralesional	Triancinolona 40mg	Injetar 0,3-0,4ml por cm ² lesão	BIII
Analgésicos	Lidocaína 2%, Kaopectate, benadryl, 1:1:1	Aplicar em forma de bochechos 4 -6 vezes ao dia	AIII
Agentes colinérgicos (terapia sialogoga)	Cevimeline	Tomar 1cp (30mg) 3 x dia	Bib
	Pilocarpina	Tomar 1cp (5mg) 4 x dia	Bib/IIa
Imunossupressores não esteroides			
rinses	Ciclosporina ^d	Rinse: 100mg/mL 5mL bochechar e segurar por alguns minutos, cuspir e repetir 3x/dia	CIIa/lb
	Azatioprina/ 6-mercaptopirina	1.5% gel aplicado na lesão, 2-4x/dia 5-10mg/mL, 5-10mL bochechar e segurar na boca por 3-5 min, cuspir e repetir 2-6x/dia	CIII
Géis/ outros	Ciclosporina	0,5mg/dL em material ora-base	CIIa/lb
	Azatioprina	5mg/mL em 3% base gel de metilcelulose, 1-2mL aplicado na lesão, 2-4x/dia	CIII
	Tacrolimus (0,1%)	Aplicar 0,5cm na gaze, segurar sobre a lesão por 15-20min 2x/d. Monitorar níveis plasmáticos	BIIa
Fototerapia oral	PUVA	0,4-0,6mg/Kg de psoraleno seguido de radiação UVA	CIIa
	UVB banda larga/	Sem necessidade ingestão psoraleno	
	UVB banda estreita 311nm (<i>narrow band</i>)	Tratamento deve ser realizado 3 vezes na semana	CIIa

Adaptado de Schubert & Correa. Oral Graft Versus Host Disease, Dent Clin North Am. 2008 Jan;52(1):79-109, 2008. PUVA = psoraleno associado com ultravioleta A. a = provável necessidade de profilaxia antifúngica (*Candida sp*) principalmente quando no uso de inalatórios. b= considerar lavar a cavidade oral após 15-20 min na tentativa de redução do risco de infecção fúngica (*Candida sp*). c= pomadas e géis podem ser aplicadas no local com auxílio de gaze e permanecer por 10-15 minutos. d= Ciclosporina, por ser cara, o volume a ser utilizado pode ser diminuído para 1-3mL para cada bochecho

cinco gotas de hidroxipropilmetilcelulose.⁹⁷ Medicções orais podem ser utilizadas para aumentar a lubrificação por estímulo da lágrima aquosa através de agonistas muscarínicos seletivos como pilocarpina e cevimeline.⁹⁸

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 (tarsorafía) pode ser necessária.⁹⁹

Controle da drenagem

A redução da drenagem da superfície dos olhos, oclusão temporária ou permanente do ducto lacrimal pode

Tabela 12 . Terapia de Suporte para DECH-c Oftalmológica⁸⁰

Terapia	Indicação	Escore
Tópico	Médio	
	Lágrimas artificiais livres preservativos	Alb
	Pomada viscosa à noite, lágrima viscosa durante o dia	Blb
	Moderado/Grave	
	Colírios a base de ciclosporina	Clb
	Colírios a base de corticoides	BIIIa
	<i>Lacriserts</i> para pacientes que usam lágrimas artificiais mais frequente do que hora/hora	Clb
Oral	Moderado/Grave	
	Cevimeline	Clb
	Pilocarpina	Clb
	Doxiciclina	CIII
Cirurgia	Moderada/grave	
	Oclusão pontual (oclusão permanente ou temporária, usando cola silicone ou cauterização térmica).	Blb
	Debridamento superficial da ceratite filamentosa	CIII
	Tarsorafia parcial	ClIb
Proteção ocular	Moderada/grave	
	Protetores oclusivos para os olhos	BIII
	Cuidados com as pálpebras/ compressas mornas/ umidificação do meio ambiente Lentes de contato terapêuticas (usado com extremo cuidado)	CIII
Tratamento não amplamente disponível	Moderado/grave Soro autólogo	Clb

Considerações pediátricas: Embora a Sicca ocular seja incomum em crianças com DECH-c, 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

fornecer benefícios adicionais para pacientes com síndrome Sicca ocular grave (< 5 mm lágrima).¹⁰⁰ A oclusão pontuada permanente (por cauterização térmica) poderá ser necessária, pois os *plugs* de silicone usados para oclusão temporária falham com frequência. Cauterização térmica repetida pode ser necessária se houver reabertura dos pontos.

Diminuição da inflamação da superfície ocular

O uso de corticoide tópico deve ser reservado para controlar a exacerbação da DECH-c ocular quando a imunossupressão sistêmica está sendo reduzida.¹⁰¹ Pulsos de corticoterapia tópica devem ser cuidadosamente supervisionados por um oftalmologista, porque as complicações incluem aumento da pressão intraocular, formação de cataratas, ceratite infecciosa silenciosa. Ciclosporina tópica pode ser prescrita para controlar respostas imunes na superfície ocular.^{102,103} Seu benefício na DECH-c ocular ainda não está bem esclarecido, mas parece aumentar os escores de Schirmer e diminuir a apoptose em pacientes com outras condições que levam a olho seco.

Em alguns relatos, a doxiciclina foi utilizada em pacientes com olho seco e demonstrou eficácia na diminuição da atividade gelatinosa do epitélio ocular, com melhora da regularidade da superfície córnea e melhora da função de barreira córnea.¹⁰⁴

Em nível celular, a doxiciclina preserva a área celular epitelial apical, resultando em uma redução do número de descamação das células epiteliais da superfície da córnea.

A inflamação da superfície ocular pode ser reduzida com uma solução de 20% de soro autólogo e salina estéril aplicada 10 vezes ao dia.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Soro autólogo tem sido utilizado porque contém vitaminas, diversos fatores de crescimento e fibronectina, que são importantes para a integridade da córnea e conjuntiva.^{108,109}

Soro autólogo é indicado para o tratamento da xerofthalmia grave associada à DECH-c ocular para renovar os componentes do filme lacrimal e da superfície ocular.^{110,111}

Terapia adjuvante ginecológica

O diagnóstico da DECH-c vulvovaginal é estabelecido por achados físicos e sintomas, que se apresentam como anormalidades da mucosa ou alterações escleróticas.^{112,113} Sintomas podem incluir disúria, secura, sensibilidade ao toque e dispareunia. A DECH-c vulvovaginal leve pode ser assintomática e detectada somente ao exame ginecológico. Achados físicos incluem manchas vermelhas (mucosite), leucoceratose retiforme (lesões tipo *liquen plano-like*), sensibilidade vestibular, e, menos frequentemente, escoriações e úlceras.

A esclerose da vulvovaginal pode levar a mudanças arquiteturais tal como fimose do clitoris, estreitamento do introito e encurtamento do canal vaginal. A confirmação histológica é recomendada na ausência de manifestações diagnósticas de DECH-c em outros órgãos. Deficiência de estrogênio e infecções (papiloma vírus humano, herpes

Tabela 13. Terapia de Suporte para DECH-c vulvovaginal

Tipo de intervenção	Escore
<i>Desconforto vulvar</i>	
Evitar irritantes químicos e mecânicos(ex. sabões e produtos para higiene)	BIII
Lavar a área genital com água morna, permitir a circulação de ar e limpar da frente para trás	BIII
Espalhar emolientes na vulva	BIII
Lubrificantes a base de água	BIII
<i>Sintomas vulvovaginais e nível de estrogênio baixo</i>	
Estrogênio tópico com /sem dilatador(dilatador necessário somente para sintomas vaginais)	BIII
<i>Terapia tópica para DECH-c vulvovaginal</i>	
Corticoides de alta potência	BIIb
Propionato de Clobetasol gel 0,05%(vagina)	BII
Dipropionato de betametasona: gel (vagina) ou pomada (vulva)	BIIb
Pomada de tacrolimo 0,1% (vulva)	
<i>Terapia cirúrgica</i>	
Lise cirúrgica com ou sem reconstrução vaginal seguida de 6 meses de terapia dilatadora	BIII
Podem ser necessária para tratamento de sinéquia extensa e completa obliteração do canal vaginal	

Considerações pediátricas: DECH-c vulvovaginal precisa ser diagnosticada logo no início do desenvolvimento físico (desde telarca até puberdade). DECH-c vulvovaginal é infrequente em meninas pré-puberais

vírus simples, candidíase, bactérias ou outros patógenos ginecológicos reconhecidos) devem ser afastados no momento do diagnóstico inicial e periodicamente durante o tratamento da DECH-c vulvovaginal. (Tabela 13).

Abstract

The lack of widely-used standardized diagnostic criteria may impair both the true evaluation of chronic graft-versus-host disease and the correlation of its severity with transplant-related mortality. At the I Consensus of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation - SBTMO that took place in June 2009, the Group of GVHD Studies Brazil-Seattle (GEDECH), presented the guidelines for diagnosis, classification, prophylaxis and treatment of chronic GVHD as proposed by the National Institutes of Health and based on the reality in Brazilian Centers. These proposals, including standardization of features used in diagnosis and tools to score involved organs and to assess the overall severity, should be used in clinical studies of chronic graft-versus-host disease. These criteria are useful to better analyze the incidence of this disease, in addition to evaluate the extension of the involvement of organs or the site affected and its influence on late transplantation mortality. Prophylaxis and treatment proposed for this important complication of hematopoietic stem cell transplantations were discussed and graded according to the levels of evidence established by the National Institutes of Health. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):22-39.

Key words: Bone marrow transplantation; diagnosis; classification.

Referências Bibliográficas

- 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(2):204-17.
- Wingard JR, Piantadosi S, Vogelsang GB, et al. Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Blood.* 1989;74(4):1428-35.
- 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(2):546-54.
- Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood.* 2002;100(2):406-14.
- Akpek G, Lee SJ, Flowers ME, et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood.* 2003;102(3):802-9.
- Arora M, Burns LJ, Davies SM, et al. Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(1):38-45.
- Stewart BL, Storer B, Storek J, et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2004;104(12):3501-6.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945-56.
- Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, Hirschfeld S, Farrell A, Rizzo JD, et al; Design of Clinical Trials Working Group National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. Design of Clinical Trials Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(5):491-505.
- Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW, et al; Response Criteria Working Group. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical

- Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12(3):252-66.
11. 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.* 2006;12(4):375-96.
 12. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, *et al.* Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host D. Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(1):31-47.
 13. Schultz KR, Miklos DB, Fowler, Cooke K, Shizuru J, Zorn E, *et al.* Toward biomarkers for chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: III. Biomarker Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(2):126-37.
 14. Blume KG, Beutler E, Bross KJ, *et al.* Bone-marrow ablation and allogeneic marrow transplantation in acute leukemia. *N Engl J Med.* 1980;302(19):1041-6.
 15. Kansu E, Gooley T, Flowers MED, *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[brief report]. *Blood.* 2001;98:3868-70.
 16. 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(2):86-92.
 17. Cutler C, Li S, Ho VT, Koreth J, Alyea E, Soiffer RJ, *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(7):3108-14.
 18. 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(10):2942-7.
 19. Deeg HJ, Storer BE, Boeckh M, *et al.* Reduced incidence of acute and chronic graft-versus-host disease with the addition of thymoglobulin to a targeted busulfan/cyclophosphamide regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(5):573-84.
 20. Bacigalupo A, Lamparelli T, Barisione G, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, *et al.* Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(5):560-5.
 21. Soiffer RJ & Martin P. T-cell depletion of allogeneic hematopoietic stem cell grafts. In Atkinson K, Champlin R, Ritz J *et al* (eds.). *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation.* 3rd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2004, pp. 416-425.
 22. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, *et al.* In vivo: CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood.* 2000;96(7):2419-25.
 23. Arora M. Therapy of chronic graft-versus-host disease. *Best Prac & Res Clin Haematol.* 2008;21(2):271-279.
 24. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA, *et al.* Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood.* 2002;100(1):48-51.
 25. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:134-41.
 26. Martin PJ, Carpenter PA, Sanders JE, Flowers ME. Diagnosis and clinical management of chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2004;79(3):221-8.
 27. Arora M, Nagaraj S, Wagner JE, Barker JN, Brunstein CG, *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.* 2007; 13(10):1145-52.
 28. Martin PJ, Storer BE, Rowley SD, *et al.* Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2009; 13(21):5074-82.
 29. Wang Y, Xu LP, Liu DH, *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.* 2009;15(4):505-11.
 30. 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.* 2000;96(12):3995-6.
 31. Arora M, Wagner JE, Davies SM, *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.* 2001;7(5):265-73.
 32. Bergeron A, Belle A, Chevret S, *et al.* Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(9):547-53.
 33. Bashoura L, Gupta S, Jain A, *et al.* Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(1):63-7.
 34. Lopez F, Parker P, Nademanee A, *et al.* Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(4):307-13.
 35. Baudard M, Vicent A, Moreau P, *et al.* 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.* 2002;30:287-95.
 36. Mookerjee B, Altomonte V, Vogelsang G. Salvage therapy for refractory chronic graft-versus-host disease with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:517-20.
 37. Busca A, Locatelli F, Marmont F, Audisio E, Falda M. Response to mycophenolate mofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Haematologica.* 2003;88:837-9.
 38. Flowers ME, Apperley JF, Besien K, *et al.* A multicenter prospective phase II randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2008;112(7):2667-74.
 39. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood.* 2006;107:3074-80.
 40. Apisarnthanarax N, Donato M, Körbling M, *et al.* Extracorporeal photopheresis therapy in the management of steroid-refractory or steroid-dependent cutaneous chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: feasibility and results. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(6):459-65.
 41. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, *et al.* Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(12):1187-93.

42. 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.* 2000;6(6):613-20.
43. 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.* 1991;23(6):3225-7.
44. 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.* 2005;130(3):409-17.
45. Johnston LJ, Brown J, Shizuru JA, *et al.* Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(1):47-55.
46. Jurado M, Vallejo C, Perez-Simon JA, *et al.* Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(6):701-6.
47. Cutler C, Miklos D, Kim HT, *et al.* Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2006;108:756-62.
48. Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, *et al.* Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:273-7.
49. Jacobssohn DA, Chen AR, Zahurak M, *et al.* Phase II study of pentostatin in patients with corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2007;25:4255-61.
50. Kulkarni S, Powles R, Sirohi B, *et al.* Thalidomide after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: activity in chronic but not in acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:165-70.
51. Browne PV, Weisdorf DJ, DeFor T, *et al.* Response to thalidomide therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:865-9.
52. Parker PM, Chao N, Nademanee A, *et al.* Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 1995;86:3604-9.
53. 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(10):4557-63.
54. Iyer RV, Hahn T, Roy HN, *et al.* Long-term use of oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(8):587-92.
55. Giaccone L, Martin P, Carpenter P, *et al.* Safety and potential efficacy of low-dose methotrexate for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:337-41.
56. Inagaki J, Nagatoshi Y, Hatano M, *et al.* Low-dose MTX for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(6):571-7.
57. 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.* 2001;7:495-502.
58. Gilman AL, Chan KW, Mogul A, *et al.* Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(3A):327-34.
59. Willenbacher W, Basara N, Blau IW, *et al.* Treatment of steroid refractory acute and chronic graft-versus-host disease with daclizumab. *Br J Haematol.* 2001;112(3):820-3.
60. Chiang KY, Abhyankar S, Bridges K, *et al.* Recombinant human tumor necrosis factor receptor fusion protein as complementary treatment for chronic graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2002;73:665-7.
61. Magro L, Cateau B, Coiteux V, *et al.* Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(11):757-60.
62. Shapira MY, Abdul-Hai A, Resnick IB, *et al.* Alefacept treatment for refractory chronic extensive GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(4):339-43.
63. Jacobssohn DA. Emerging therapies for graft-versus-host disease. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2003;8(2):323-38.
64. Mayer J, Krejci M, Doubek M, *et al.* Pulse cyclophosphamide for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(7):699-705.
65. Lee SJ, Wegner SA, McGarigle CJ, *et al.* Treatment of chronic graft-versus-host disease with clofazimine. *Blood* 1997;89(7):2298-302.
66. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER, *et al.* Etretnate therapy for refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 1999;93(1):66-70.
67. Andree H, Hilgendorf I, Leithaeuser M, Junghans C, Holzhueter S, Lodenkemper C, Steiner B, Freund M, Wolff D. Enteral budesonide in treatment for mild and moderate gastrointestinal chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(8):541-6.
68. Hori A, Kanda Y, Goyama S, Onishi Y, *et al.* A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2005;79(3):372-4.
69. Ringden O, Uzunel M, Rasmuson I, *et al.* Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2006;81(10):1390-7.
70. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2005;105(11):4200-6.
71. Shlomchik WD, Lee SJ, Couriel D, Pavletic SD, *et al.* Transplantation's greatest challenges: advances in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(Suppl 1):2-10.
72. Berger M, Biasin E, Saglio F, Fagioli F. Innovative approaches to treat steroid-resistant or steroid refractory GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(Suppl 2):S101-5.
73. Kitajima T, Imamura S. Graft-versus-host reaction enhanced by ultraviolet radiation. *Arch Dermatol Res.* 1993;285(8):499-501.
74. Grundmann-Kollmann M, Martin H, Ludwig R, Klein S, Boehncke WH, Hoelzer D, *et al.* Narrowband UV-B phototherapy in the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Transplantation.* 2002;74(11):1631-4.
75. Vogelsang GB, Wolff D, Altomonte V, *et al.* Treatment of chronic graft-versus-host disease with ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA). *Bone Marrow Transplant.* 1996;17(6):1061-7.
76. Bouzas LF. Doença enxerto-contra-hospedeiro crônica em transplante de medula óssea: tratamento com psoraleno e ultravioleta A. Dissertação (Mestrado em Hematologia). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1996.
77. Bouzas LFS, Ferman S, Matta JLR, Tabak DG, Diamond MH, Ornellas MS, *et al.* Treatment of chronic graft versus host disease with 8-methoxypsoralen and ultravioleta. *Blood.* 1993;82 (suppl 1):420 A.
78. Elad S, Or R, Resnick I, Shapira MY. Topical tacrolimus-a novel treatment alternative for cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int.* 2003;16(9):665-70.
79. Ziemer M, Gruhn B, Thiele JJ, Elsner P. Treatment of extensive chronic cutaneous graft-versus-host disease in an infant with topical pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):946-8.
80. Smith APS, Fife CE. Advanced therapeutics: the biochemistry and biophysical basis of wound products. In: Sheffield PJ ed. *Wound Care Practice.* Flagstaff AZ: Best Publishing Company; 2004, pp. 685-730.

81. Couriel DR. Ancillary and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008;21(2):291-307.
82. 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.* 2001;91(1):56-61.
83. Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):79-109, viii-ix.
84. Albert MH, Becker B, Schuster FR, Klein B, Binder V, Adam K, et al. Oral graft vs. host disease in children – treatment with topical tacrolimus ointment. *Pediatr Transplant.* 2007;11(3):306-11.
85. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(Suppl): S25 e21-12.
86. Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Rev.* 2006;20(1):15-27.
87. Eckardt A, Starke O, Stadler M, Reuter C, Hertenstein B. Severe oral chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation: highly effective treatment with topical tacrolimus. *Oral Oncol.* 2004;40(8):811-4.
88. Wolff D, Anders V, Corio R, et al. Oral PUVA and topical steroids for treatment of oral manifestations of chronic graft-vs.-host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20(4):184-90.
89. Sanchez AR, Sheridan PJ, Rogers RS. Successful treatment of oral lichen planus-like chronic graft-versus-host disease with topical tacrolimus: a case report. *J Periodontol.* 2004;75(4):613-9.
90. Elad S, Or R, Resnick I, Shapira MY. Topical tacrolimus – a novel treatment alternative for cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int.* 2003;16(9):665-70.
91. Epstein JB, Nantel S, Sheoltch SM. Topical azathioprine in the combined treatment of chronic oral graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(6):683-7.
92. Epstein JB, Truelove EL. Topical cyclosporine in a bioadhesive for treatment of oral lichenoid mucosal reactions: an open label clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82(5):532-6.
93. Bertz H, Afting M, Kreisel W, Duffner U, Greinwald R, Finke J. Feasibility and response to budesonide as topical corticosteroid therapy for acute intestinal GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(11):1185-9.
94. Schubert MM, Sullivan KM: Recognition, incidence, and management of oral graft-versus-host disease. *NCI Monogr:* 1990:135-43
95. Calissendorff B, el Azazi M, Lönnqvist B. Dry eye syndrome in long-term follow-up of bone marrow transplanted patients. *Bone Marrow Transplant.* 1989;4(6):675-8.
96. Jack MK, Jack GM, Sale GE, Shulman HM, Sullivan KM. Ocular manifestations of graft-v-host disease. *Arch Ophthalmol.* 1983; 101(7):1080-4.
97. Hill JC. Slow-release artificial tear inserts in the treatment of dry eyes in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(2):151-4.
98. Peral A, Domínguez-Godínez CO, Carracedo G, Pintor J. Therapeutic targets in dry eye syndrome. *Drug News Perspect.* 2008;21(3):166-76. Review.
99. Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Maus M, Penne RP, Flanagan JC, Laibson PR. Tarsorrhaphy: clinical experience from a cornea practice. *Cornea.* 2001;20(8):787-91.
100. Punctal occlusion for the dry eye. Three-year revision. *American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology.* 1997;104(9): 1521-4.
101. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology.* 1999;106(4):811-6.
102. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology.* 2000;107(4):631-9.
103. Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, Kawai M, Tatematsu Y, Uchino M, et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Transplant.* 2008;41(3):293-302.
104. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley W, Li DQ, Stern ME, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7):2847-56.
105. Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(6 Suppl):47-54.
106. 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.
107. 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.
108. Tsubota K, Goto E, Shimmura S et al. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology* 1999;106(10):1984-9.
109. van Setten GB, Viinikka L, Tervo T, Pesonen K, Tarkkanen A, van Heentupa J, et al. Epidermal growth factor is a constant component of normal human tear fluid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1989;27(2):184-7.
110. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, 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;31:579-83.
111. Leite SC, de Castro RS, Alves M, Cunha DA, Correa ME, da Silveira LA, et al. Risk factors and characteristics of ocular complications, and efficacy of autologous serum tears after haematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(3):223-7.
112. Corson SL, Sullivan K, Batzer F, August C, Storb R, Thomas ED. Gynecologic manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Obstet Gynecol.* 1982;60(4):488-92.
113. Schubert MA, Sullivan KM, Schubert MM, Nims J, Hansen M, Sanders JE, et al. Gynecological abnormalities following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1990;5 (6):425-30.

Este artigo foi avaliado pelos coordenadores das Diretrizes do Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Luis Fernando Bouzas, Prof. Julio Cesar Voltarelli e Nelson Hamerschlag, e publicado após avaliação e revisão do editor, Milton Artur Ruiz

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 20/08/2009

Aceito: 05/10/2009