

BMJ Best Practice

Doença do enxerto contra o hospedeiro

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	7
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	19
Anamnese e exame físico	21
Exames diagnóstico	23
Diagnóstico diferencial	26
Critérios de diagnóstico	29
Tratamento	32
Abordagem passo a passo do tratamento	32
Visão geral do tratamento	40
Opções de tratamento	44
Novidades	76
Acompanhamento	79
Recomendações	79
Complicações	81
Prognóstico	82
Diretrizes	84
Diretrizes de diagnóstico	84
Diretrizes de tratamento	85
Recursos online	87
Referências	88
Imagens	102
Aviso legal	109

Resumo

- ♦ Uma das principais causas de morbidade e mortalidade após um transplante alogênico de células hematopoéticas (HCT), que continua a limitar a aplicação mais ampla dessa terapia.
- ♦ Ocorre quando as células T do doador respondem aos antígenos do hospedeiro.
- ♦ No entanto, o consenso atual é de que as manifestações clínicas indicam se os sinais e sintomas da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) são agudas, crônicas ou uma síndrome de sobreposição.
- ♦ A DECH aguda afeta tipicamente a pele, o fígado e o trato gastrointestinal. Já a DECH crônica pode comprometer praticamente qualquer órgão.
- ♦ Geralmente, a profilaxia da DECH aguda inclui um inibidor de calcineurina, como ciclosporina ou tacrolimo (que bloqueiam a ativação das células T), administrado com outros imunossuppressores, como metotrexato ou micofenolato em baixas doses.
- ♦ O tratamento ideal das formas agudas e crônicas da DECH ainda precisa ser totalmente definido, mas geralmente a prática atual envolve o uso de corticosteroides sistêmicos com imunossuppressores adicionais conforme necessário, frequentemente como parte de um ensaio clínico.
- ♦ Os cuidados de suporte e o monitoramento são componentes vitais do manejo da DECH crônica, com ênfase na profilaxia contra infecções, fisioterapia, estado nutricional, controle da dor e monitoramento dos medicamentos - interações medicamentosas e efeitos adversos relacionados aos medicamentos.

Definição

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é a principal complicação após um transplante alogênico de células hematopoéticas (HCT) e ocorre quando as células T do doador respondem aos antígenos histoincompatíveis nos tecidos do hospedeiro.

Tradicionalmente, a DECH aguda se desenvolve nos primeiros 100 dias pós-transplante ou pode ocorrer mais de 100 dias após o transplante com sintomas persistentes, recorrentes ou de início tardio. Os principais órgãos-alvo incluem a pele, o fígado e o trato gastrointestinal.

A DECH crônica pode surgir de uma doença aguda (do tipo progressivo), se desenvolver após um período de remissão de uma doença aguda (do tipo quiescente ou interrompida) ou ocorrer "de novo". As manifestações podem ser variáveis e frequentemente são semelhantes às aquelas observadas em doenças autoimunes.

A síndrome de sobreposição distingue-se por características clínicas que assemelham-se a uma combinação da DECH aguda e crônica.

Epidemiologia

O número de transplantes alogênicos de células hematopoéticas (HCTs) continua crescendo, com mais de 50,000 HCTs realizados todos os anos no mundo inteiro.[13] O HCT alogênico de doadores não aparentados nos EUA ultrapassou o número de doadores aparentados.[14]

DECH aguda:

- A incidência varia de 30% a 50%.[15] No entanto, a incidência varia de acordo com fatores como o tipo de doador (isto é, compatível ou incompatível; aparentado ou não aparentado), tipo de doença maligna e profilaxia de DECH ausente ou aquém do ideal.[16] [17] A incidência está relacionada diretamente ao grau de disparidade entre os antígenos leucocitários humanos (HLAs).[18] Geralmente, o tempo mediano até o início da DECH aguda é de 21 a 25 dias após o transplante. O transplante de sangue do cordão umbilical foi associado a uma recuperação neutrofílica mais lenta, com uma incidência menor e início tardio da DECH aguda.[19]

DECH crônica:

- A incidência varia de 30% em receptores de transplantes totalmente histocompatíveis a 60% a 70% em receptores de células hematopoéticas incompatíveis ou de células hematopoéticas de um doador não aparentado.[20] [21] Os fatores que aumentam a incidência incluem o uso de sangue periférico em vez da medula óssea como sendo a fonte das células hematopoéticas e a idade avançada do receptor.[20] Os fatores preditivos para uma sobrevida desfavorável após o diagnóstico da DECH crônica incluem uma contagem plaquetária $<100,000/\text{mm}^3$ e história de DECH hepática aguda.[22] [23]
- As evidências dos EUA sugerem que o tempo mediano do diagnóstico da DECH crônica seja de 4.5 meses após o transplante de irmãos com HLAs idênticos e de 4 meses após o transplante de doador não aparentado.[24] A DECH crônica "de novo" quase nunca ocorre após 2 anos após um HCT alogênico.

Etiologia

DECH aguda:

- Os fatores de risco para desenvolvimento de DECH aguda incluem disparidade entre os antígenos leucocitários humanos (HLAs), idade avançada do receptor, disparidade entre gêneros do doador e do receptor, tipo e estado da doença subjacente, intensidade do esquema de condicionamento do transplante, compatibilidade ABO, escore de desempenho, raça branca/negra, condição sorológica do citomegalovírus (CMV) e doses de medicamentos profiláticos imunossupressores.[12] [18] [25] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [17]

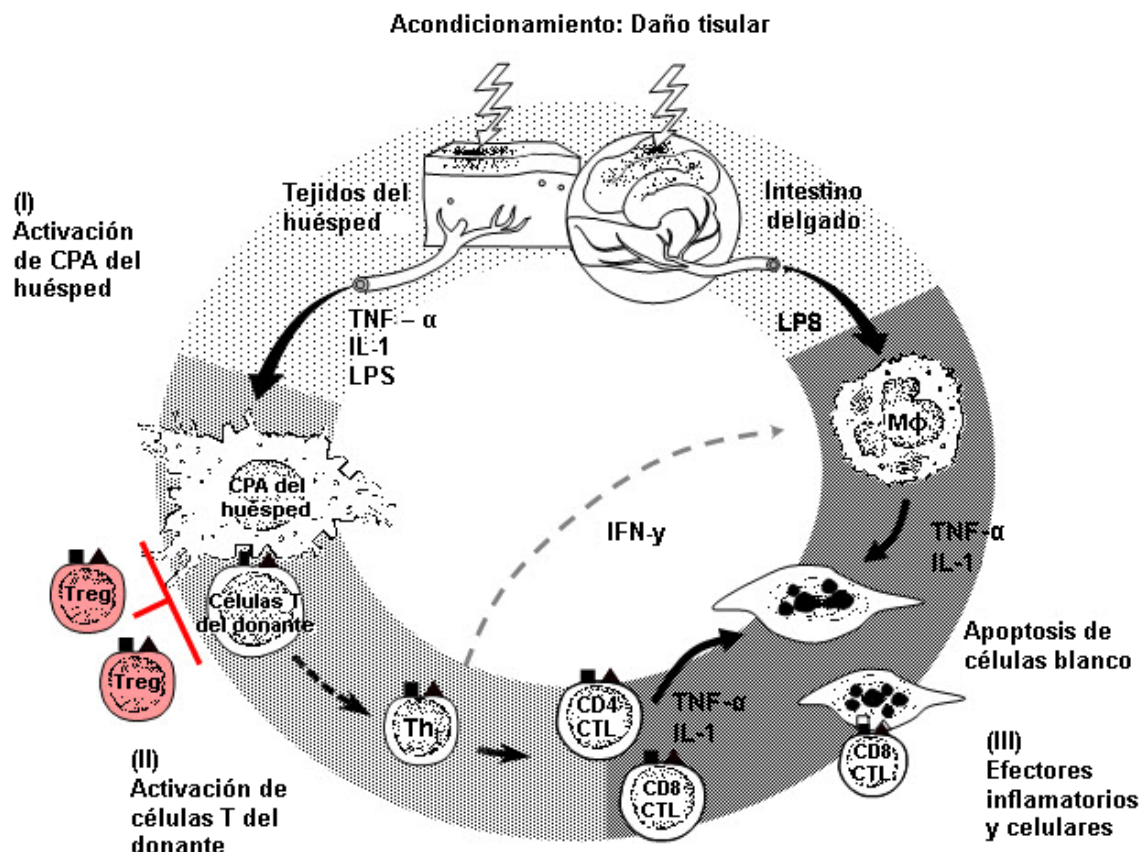
DECH crônica:

- Os fatores de risco para o desenvolvimento da DECH crônica incluem a DECH aguda prévia, idade avançada do receptor, doadoras mulheres (sobretudo se já tiverem dado à luz) com receptores homens, utilização de doadores incompatíveis ou não aparentados, infusão de leucócitos do doador e utilização de células-tronco do sangue periférico.[8] [20] [36] [37] [38] [21]

Fisiopatologia

DECH aguda:

- A fisiopatologia da DECH aguda é complexa, mas pode ser conceitualizada em 3 etapas ou fases sequenciais:
 - Ativação das células apresentadoras de antígenos (APCs)
 - Ativação, proliferação, diferenciação e migração das células T do doador
 - Destruição do tecido-alvo.



Fisiopatología de la EICH. En la fase I, el régimen de acondicionamiento del receptor daña los tejidos del huésped y provoca la liberación de citocinas inflamatorias, como $\text{TNF}\alpha$, IL-1 e IL-6. El aumento de los niveles de estas citocinas conduce a la activación de las células presentadoras de antígenos (CPA) en el huésped. En la fase II, las CPA del huésped activan las células maduras del donante. La posterior proliferación y diferenciación de estas células T activadas produce efectores adicionales que intervienen en el daño tisular, incluidos los linfocitos T citotóxicos, los linfocitos citolíticos naturales (NK), el $\text{TNF}\alpha$ y la IL-1. Los lipopolisacáridos (LPS) que se filtraron a través de la mucosa intestinal dañada desencadenan una producción de $\text{TNF}\alpha$ adicional. El $\text{TNF}\alpha$ puede dañar tejidos directamente al inducir la necrosis y la apoptosis en la piel y el tracto GI mediante receptores de TNF o a través de la vía de Fas. El $\text{TNF}\alpha$ tiene un rol directo en el daño intestinal de la EICH, el cual amplifica aún más el daño en la piel, el hígado y los pulmones en una "tormenta de citocinas".

Fisiopatologia da DECH

Cortesia do Dr James L.M. Ferrara, Professor, Blood and Marrow Transplantation Program, University of Michigan; uso autorizado

- A ativação da Fase I das APCs é iniciada pela profunda lesão causada pela doença subjacente e pelas infecções resultantes, exacerbadas pelos esquemas de condicionamento do transplante de células hematopoéticas (HCT) (que envolvem a irradiação corporal total e/ou quimioterapia) administrados antes da infusão das células hematopoéticas do doador.
- Na Fase II, as APCs ativadas interagem com as células T infundidas do doador, o que causa a ativação, proliferação, diferenciação e migração das células T alorreativas do doador.
- A Fase III é uma complexa cascata de múltiplos efetores celulares e inflamatórios que modulam ainda mais as respostas um do outro, causando por fim, danos ao órgão-alvo da DECH aguda. Os mecanismos efetores podem ser agrupados em efetores celulares (por exemplo, linfócitos T citotóxicos) e efetores inflamatórios, como as citocinas.

DECH crônica:

- Diferentemente da DECH aguda, a fisiopatologia da DECH crônica é pouco compreendida.[39] As células T alorreativas foram implicadas na patogênese; no entanto, o papel exato dos subconjuntos

específicos de células T, dos autoantígenos, dos aloantígenos e das células B, bem como das interações das quimiocinas e citocinas não foi totalmente elucidado. As manifestações clínicas da DECH crônica são semelhantes a um processo autoimune, sugerindo uma fisiopatologia similar.

Classificação

Classificação clínica

Tipicamente, a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) que aparece antes do dia 100 pós-transplante é denominada DECH aguda. Já a DECH que aparece depois do dia 100 pós-transplante é denominada DECH crônica.

No entanto, agora é reconhecido que a DECH aguda (caracterizada por exantema maculopapular, anorexia, diarreia profusa, náuseas, vômitos, íleo paralítico e hepatite colestática) pode ocorrer mais de 100 dias após o transplante; por exemplo, durante a redução gradual de medicamentos imunossupressores ou a infusão de linfócitos de um doador.

A DECH crônica é uma doença complexa, multissistêmica com uma variedade de manifestações que podem comprometer essencialmente qualquer órgão (por exemplo, aftas doloridas; lesões de pele hiperpigmentada; olhos ressecados, arenosos e doloridos). Portanto, hoje se reconhece que as características clínicas determinam se a DECH é classificada como aguda ou crônica e não a relação temporal com o transplante.[1] Alguns pacientes podem sofrer síndrome de sobreposição, na qual pelo menos uma manifestação de DECH aguda se desenvolve em um paciente com DECH crônica.[1]

Prevenção primária

A principal estratégia de prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda é usar a profilaxia padrão.[52] A combinação de medicamentos mais comumente utilizada na profilaxia de DECH inclui inibidores de calcineurina, como ciclosporina ou tacrolimo (que bloqueiam a ativação das células T), administrados com outros imunossuppressores, como metotrexato ou micofenolato em baixas doses.[53] [54]

Embora a DECH aguda seja um fator de risco para a DECH crônica, o tratamento eficaz da DECH aguda não previne necessariamente o desenvolvimento da DECH crônica. Não ficou demonstrado que o uso prolongado de medicamentos imunossuppressores previna a DECH crônica.[55] Atualmente, não existe uma profilaxia eficaz contra a DECH crônica. Todavia, uma intervenção precoce conduzida por uma abordagem de tratamento multidisciplinar, incluindo medicamentos imunossuppressores apropriados e cuidados de suporte agressivos, é fundamental no manejo da DECH crônica.

Rastreamento

O diagnóstico da DECH baseia-se principalmente nas manifestações clínicas. Uma grande dificuldade com a DECH é a ausência de exames laboratoriais que possam prever ou rastrear a condição antes do seu início; estabelecer um diagnóstico da DECH; distingui-la de outras condições que se apresentam com sintomas semelhantes ou estratificar determinadas populações de pacientes de acordo com a resposta ao tratamento. Atualmente, biomarcadores para DECH estão sendo investigados.[70] [71]

Prevenção secundária

Um componente crítico no manejo da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é seu reconhecimento precoce, além de uma intervenção imediata e eficaz que poderá prevenir a evolução para uma doença grave. O monitoramento de rotina e a comunicação constante entre paciente e médico permitem uma prática médica e decisões clínicas apropriadas e ajudam a controlar a duração e intensidade dos medicamentos imunossuppressores. Os danos mediados pela DECH, juntamente com suas complicações relacionadas ao tratamento, causam morbidade e mortalidade significativas, as quais afetam a qualidade global dos cuidados e estado funcional. Desse modo, as ações preventivas, que incluem uma profilaxia apropriada contra infecções (antibacteriana, viral e fúngica), vacinações, higiene geral e o envolvimento dos especialistas necessários (odontologia, oftalmologia, ginecologia, fisioterapia e terapia psicossocial), são os elementos essenciais no manejo global da DECH. Além das diretrizes do Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group,[119] o Children's Oncology Group, [Children's Oncology Services] o National Marrow Donor Program, [National Marrow Donor Program] o European Group for Blood and Marrow Transplantation, [European Society for Blood and Marrow Transplantation] o Center for International Blood and Marrow Transplant Research [Center for International Blood and Marrow Transplant Research] e a American Society for Blood and Marrow Transplantation [American Society for Blood and Marrow Transplantation] forneceram recomendações para rastreamento e práticas preventivas para sobreviventes de longo prazo após transplante de células hematopoéticas.[161]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 50 anos de idade com uma história de leucemia linfóide aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo (Ph+) recebe um transplante de células hematopoéticas (HCT) de um doador não aparentado HLA (antígeno leucocitário humano) compatível (MUD). No dia 16 pós-transplante, o paciente desenvolve febre e exantema maculopapular difuso que afeta >50% da área de superfície corporal. No dia 23 pós-transplante, o paciente começa a desenvolver náuseas, dor abdominal e diarreia profusa. No dia 35, o paciente começa mostrar sinais de icterícia e hepatomegalia no exame físico.

Caso clínico #2

Uma mulher de 30 anos de idade com uma história de anemia aplásica grave recebeu um transplante de células hematopoéticas de um irmão doador HLA compatível. Seu transplante e a evolução imediata pós-transplante não apresentaram nada digno de nota. A “sobrevivência” do transplante dos leucócitos do doador ocorreu no dia +15 e o quimerismo completo do doador foi obtido no dia +30. A redução gradual do tacrolimo foi iniciada no dia +56 com um lento desmame ao longo de 4 meses e subsequentemente descontinuado no dia +180, pois o paciente não mostrou qualquer sinal ou sintoma sugestivo da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda. Durante uma visita de acompanhamento de rotina 1 mês após a descontinuação do tacrolimo, o paciente apresenta um novo episódio de lesões bucais dolorosas; lesões cutâneas hiperpigmentadas; e olhos secos, arenosos e dolorosos. O exame físico é consistente com os sintomas do paciente.

Outras apresentações

Pode haver um atraso até o início, além de frequência e gravidade variáveis da DECH aguda em uma série de situações: 1) Após um transplante de células hematopoéticas (HCT) de intensidade reduzida ou não mieloablativo, o tempo até o início da DECH aguda pode ser mais tardio e mais lento que um HCT mieloablativo convencional devido ao processo de “sobrevivência” mais lento de linfócitos do doador;^[2] ^[3] 2) Após um transplante de sangue do cordão umbilical, a DECH aguda geralmente ocorre com menos frequência, em determinado momento posterior, e com menor gravidade em relação a um HCT de doador não aparentado;^[4] ^[5] ^[6] 3) O tempo de manifestação da DECH pode ser protelado após infusões de leucócitos de doador (DLI), as quais são infusões geralmente realizadas no contexto de uma neoplasia persistente ou recorrente após um HCT mieloablativo ou não mieloablativo, e na maioria das vezes administradas sem uma profilaxia imunossupressora, para se beneficiar do efeito enxerto versus tumor. A gravidade e as manifestações da DECH também podem ser diferentes após DLI, na qual o diagnóstico e/ou as características distintas da DECH aguda e crônica aparecem juntas.^[7]

A DECH crônica pode se desenvolver e apresentar de uma série de maneiras: Ela pode se manifestar como forma “de novo” (quando geralmente tem um bom prognóstico); pode evoluir diretamente da DECH aguda (tipo progressivo, que tem um prognóstico desfavorável); ou pode ocorrer após um período de remissão da DECH (tipo quiescente ou interrompida, que tem um prognóstico intermediário).^[8]

A DECH também pode se manifestar como uma condição chamada síndrome da pneumonia idiopática (IPS, também conhecida como lesão pulmonar não infecciosa), que é uma outra complicação grave do HCT que ocorre em 25% a 55% dos pacientes submetidos a um HCT. Trata-se de uma síndrome

clínica na qual os pacientes apresentam sinais e sintomas de pneumonia, infiltrados radiográficos não lobares, função pulmonar anormal e ausência de órgãos infectados diagnosticada por uma lavagem broncoalveolar.[9] O tempo mediano até o início da IPS é de 14 a 90 dias pós-transplante.[10] O papel da DECH e das células T alorreativas do doador na patogênese da IPS ainda é o tópico de um debate controverso.

Nos idosos, o desenvolvimento da DECH aguda pode ser grave e estar associado a uma significativa morbidade e mortalidade.[11] A idade avançada do receptor é um fator de risco para a mortalidade relacionada à DECH aguda e ao tratamento.[12] No geral, os receptores de mais idade recebem transplantes de doadores mais idosos, o que provavelmente contribui para o aumento da gravidade da DECH.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) baseia-se principalmente nos sintomas e nas manifestações clínicas. Quando a etiologia não pode ser claramente determinada, recomenda-se a realização de uma biópsia tecidual com confirmação histopatológica do órgão afetado. Frequentemente, os dados laboratoriais ou exames de imagem são testes úteis na abordagem diagnóstica da DECH.

DECH aguda

Geralmente, o tempo mediano até o início da DECH é de 21 a 25 dias após o transplante, embora agora se reconheça que a DECH aguda também pode ocorrer depois dos 100 dias pós-transplante que historicamente definiram a doença.

Fatores na história que podem aumentar a probabilidade da DECH aguda incluem a disparidade entre gêneros do doador e do receptor. Sobretudo, ficou constatado que uma doadora mulher multípara com um receptor homem aumenta o risco de desenvolvimento da DECH aguda.[32] [33] [34] Transplantes de doadores não aparentados apresentam um risco de evoluir para a DECH aguda que varia de 60% a 80%, dependendo da disparidade entre os antígenos leucocitários humanos (HLAs).[56] [57] Ficou constatado que o uso da ciclofosfamida associado a um esquema de condicionamento de irradiação corporal total (Cy/ICT) é um fator de risco significativo para o desenvolvimento da DECH, de graus II-IV.[18] Outros fatores associados ao aumento do risco de desenvolvimento da DECH aguda (e crônica) incluem o uso de sangue periférico em vez da medula óssea como sendo a fonte das células hematopoéticas e a profilaxia de DECH ausente ou aquém do ideal.[12] [18]

Em termos de manifestações clínicas da doença, os principais órgãos afetados na DECH aguda são a pele, o fígado e o trato gastrointestinal:

Pele

- É o órgão mais comumente afetado e, geralmente, também é o primeiro órgão afetado. Frequentemente, a manifestação com o comprometimento da pele coincide com a sobrevivência de enxerto de células do doador e caracteriza-se por um exantema maculopapular e eritematoso, que geralmente é pruriginoso.

[Fig-2]

Em casos graves (estágio 4), a pele pode formar vesículas e ulcerações.[58]

Fígado

- A característica inicial da DECH hepática aguda é o desenvolvimento de icterícia ou um aumento na fosfatase alcalina e na bilirrubina. Pode-se observar uma hepatomegalia. Pode ser difícil distinguir a apresentação de outras causas de disfunção hepática após um transplante alogênico de células hematopoéticas (HCT), como a doença veno-oclusiva (DVO), toxicidade medicamentosa, infecção viral, sepse, colestase por nutrição parenteral total (NPT) ou sobrecarga de ferro.
- A DECH hepática isolada não é um achado comum e, geralmente, um dos outros órgãos é afetado concomitantemente. Frequentemente, é necessário realizar uma biópsia hepática para estabelecer o diagnóstico. No entanto, o aumento do risco de sangramento associado a uma trombocitopenia no período imediatamente pós-transplante significa que o diagnóstico da DECH hepática frequentemente é um diagnóstico de exclusão.

Trato gastrointestinal

- O comprometimento gastrointestinal da DECH pode se manifestar como náuseas, vômitos, anorexia, diarreia e/ou dor abdominal.[59] Trata-se de um processo pan-intestinal, frequentemente com diferenças no nível de gravidade entre os tratos gastrointestinais superior e inferior. O comprometimento gástrico provoca vômitos pós-prandiais, que nem sempre são precedidos por náuseas.
- A diarreia da DECH é secretora e pode estar acompanhada de um significativo sangramento gastrointestinal como resultado de uma ulceração mucosa, a qual é um fator prognóstico para um desfecho desfavorável.[60] Em uma doença avançada, dor abdominal e dilatação graves e difusas, são acompanhadas de diarreia volumosa.
- A gravidade (estágio) do comprometimento de cada um dos sistemas de órgãos é avaliada. Em seguida, calcula-se um grau global da DECH aguda a partir dos escores de cada estágio:

Extensão do comprometimento do órgão			
Estágio	Pele	Fígado (bilirrubina)	Intestino (produção fecal por dia)
0	DECH sem rash	<2 mg/dL	<50 mL/dia ou náuseas persistentes (criança: <10 mL/kg/dia)
1	Exantema maculopapular <25% ASC	2 a 3 mg/dL	500-999 mL/dia (criança: 10 a 19.9 mL/kg/dia) ou náuseas persistentes, vômitos ou anorexia, com uma biópsia positiva do trato gastrointestinal (GI) superior
2	Exantema maculopapular 25-50% ASC	3.1 a 6 mg/dL	1000-1500 mL/dia (criança: 20-30 mL/kg/dia)
3	Exantema maculopapular >50% ASC	6.1 a 15 mg/dL	Adulto: >1500 mL/dia (criança: >30 mL/dia)
4	Eritema generalizado e formação de bolhas	>15 mg/dL	Dor abdominal intensa com ou sem íleo paralítico
Grau	Pele	Fígado (bilirrubina)	Intestino (produção fecal por dia)
I	Estágios 1-2	Nenhum	Nenhuma
II	Estágio 3 ou	Estágio 1 ou	Estágio 1
III	-	Estágios 2-3 ou	Estágios 2-4
IV	Estágio 4 ou	Estágio 4	-

Abreviações: ASC = área de superfície corporal; GI = gastrointestinal; DECH = doença do enxerto contra o hospedeiro.

Escala de graduação da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda

Adaptado de Jacobsohn DA. Bone Marrow Transplant. 2008;41:215-21; usado com permissão

DECH crônica

Reconhecimento precoce da DECH crônica é fundamental para o bem-estar de um paciente de HCT. Além disso, é importante que tanto o médico quanto o paciente fiquem atentos a essa possibilidade. Como o tratamento da DECH envolve o uso de esquemas imunossupressores multimodais e agressivos, os quais podem rapidamente causar complicações com possível risco de vida, é fundamental realizar o

monitoramento desses pacientes. A frequência do monitoramento e do acompanhamento no contexto ambulatorial pode variar entre uma vez por semana a diariamente.

Como o diagnóstico da DECH baseia-se em manifestações clínicas, é recomendável realizar exames físicos regulares e repetidos que abrangem todos os sistemas de órgãos relevantes, bem como obter a anamnese dos intervalos e os exames laboratoriais para acompanhar o progresso. Os exames de imagem e as biópsias são recomendados quando indicado para dar suporte ou confirmar possíveis diagnósticos. Intervalos e exames de monitoramento em adultos foram sugeridos e publicados,[20] e também estão disponíveis para crianças e adolescentes.[61]

As possíveis manifestações clínicas da DECH crônica são muitas e variadas. Além disso, elas afetam diversos órgãos e locais.

As manifestações clínicas a seguir são diagnósticas de DECH crônica:[1]

- Pele
 - Poiquiloderma
 - Características tipo líquen plano
 - Características escleróticas
 - Características de Morfeia
 - Características tipo líquen escleroso
- Boca
 - Alterações tipo líquen plano
- Genitália
 - Características tipo líquen plano
 - Características tipo líquen escleroso
 - Feminino: cicatriz vaginal ou aglutinação clitoriana/labial
 - Masculino: fimose ou cicatrizes ou estenose na uretra/meato.
- Trato gastrointestinal
 - Rede esofágica
 - Estenose no terço superior ao terço médio do esôfago.
- Pulmão
 - Bronquiolite obliterante diagnosticada com biópsia pulmonar
 - Síndrome de bronquiolite obliterante (diagnóstico para DECH crônica pulmonar somente se houver sinal ou sintoma distintivo em outro órgão).

- Fáscia, músculos, articulações
 - Fasciíte
 - Rigidez articular ou contraturas secundárias a fasciíte ou esclerose.

As manifestações clínicas seguintes são distintivas da DECH crônica (isto é, observadas na DECH crônica, mas insuficientes por si só para estabelecer um diagnóstico de DECH crônica):[1]

- Pele
 - Depigmentação
 - Lesões papuloescamosas
- Unhas
 - Distrofia
 - Rebordos longitudinais, divisão ou fragilidade
 - Onicólise
 - Pterygium unguis
 - Perda ungueal (geralmente simétrica, afeta a maioria das unhas).
- Couro cabeludo e pelos corporais
 - Novo início de alopecia cicatricial ou não cicatricial de couro cabeludo (após a recuperação da quimiorradioterapia)
 - Perda de pelos corporais
 - Descamação.
- Boca
 - Xerostomia
 - Mucocele
 - Atrofia mucosa
 - Úlcera
 - Pseudomembranas.
- Olhos
 - Novo início de olhos ressecados, arenosos ou doloridos.
 - Conjuntivite cicatricial
 - Ceratoconjuntivite seca

- Áreas confluentes de ceratopatia ponteadas.
- Genitália
 - Erosões
 - Fissuras
 - Úlceras.
- Pulmão
 - Aprisionamento de ar e bronquiectasia na TC torácica.
- Fáscia, músculos, articulações
 - Miosite ou polimiosite (diagnóstico de DECH crônica requer biópsia).

A seguir, apresentam-se outras características ou entidades não classificadas, que podem ser reconhecidas como parte das manifestações de DECH crônica se o diagnóstico for confirmado:[1]

- Pele
 - Comprometimento da sudorese
 - Ictiose
 - Ceratose pilar
 - Hipopigmentação
 - Hiperpigmentação.
- Couro cabeludo e pelos corporais
 - Afinamento dos cabelos, tipicamente irregulares, grosseiros ou opacos (não explicado por causas endócrinas ou por outras causas)
 - Cabelos grisalhos prematuros.
- Olhos
 - Fotofobia
 - Hiperpigmentação periorbital
 - Blefarite (eritema das pálpebras com edema).
- Trato gastrointestinal
 - Insuficiência pancreática exócrina
- Pulmão

- Pneumonia em organização criptogênica (entidades pulmonares sob investigação ou não classificadas)
- Doença pulmonar restritiva (entidades pulmonares sob investigação ou não classificadas)
- Fáscia, músculos, articulações
 - Edema
 - Câibras musculares
 - Artralgia ou artrite
- Hematopoética e imune
 - Trombocitopenia
 - Eosinofilia
 - Linfopenia
 - Hipo ou hipergamaglobulinemia
 - Autoanticorpos (anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia imune)
 - Fenômeno de Raynaud.
- Outra
 - Derrames pericárdicos ou pleurais
 - Ascite
 - Neuropatia periférica
 - Síndrome nefrótica
 - Miastenia gravis
 - Anormalidade de condução cardíaca ou cardiomiopatia.

Características compartilhadas pela DECH aguda e crônica[1]

- Pele
 - Eritema
 - Exantema maculopapular
 - Prurido.
- Boca
 - Gengivite

- Mucosite
- Eritema
- Dor.
- Trato gastrointestinal
 - Anorexia
 - Náuseas
 - Vômitos
 - Diarreia
 - Perda de peso
 - Retardo do crescimento pôndero-estatural (lactentes e crianças).
- Fígado
 - Bilirrubina total, fosfatase alcalina >2 vezes o limite superior do normal
 - Alanina aminotransferase >2 vezes o limite superior do normal

Os critérios atuais do grupo de trabalho do National Institutes of Health (NIH) recomendam pelo menos uma manifestação diagnóstica (por exemplo, achados liquenoides orais ou vaginais, despigmentação da pele, bronquiolite obliterante) ou uma manifestação distintiva (por exemplo, sicca ocular, despigmentação, placas papuloescamosas) associada à biópsia pertinente, exame laboratorial ou outros testes para o diagnóstico de DECH crônica.[1] Biópsias ou outros testes diagnósticos (por exemplo, exames laboratoriais, exames radiográficos e/ou exames pulmonares) são recomendados para confirmar o diagnóstico da DECH crônica. O diagnóstico definitivo da DECH crônica requer a exclusão de outros possíveis diagnósticos, como infecção, efeitos dos medicamentos, neoplasias, além de lesões e cicatrizes residuais pós-inflamatórias.[1]

Depois de confirmado o diagnóstico, o escore do grupo de trabalho do NIH para DECH crônica (baseado nos sinais específicos, no grau de comprometimento do órgão [leve, moderado, grave] e em dados laboratoriais) pode ser usado para avaliar a gravidade da doença e estabelecer o prognóstico.[1]

[National Institutes of Health: organ scoring of chronic GVHD]

Exames laboratoriais

Não há exames laboratoriais diagnósticos para confirmar a DECH. No entanto, determinados valores laboratoriais podem ser associados ou observados com a DECH.

Hemograma completo

- No período inicial pós-transplante, a citopenia (sobretudo a trombocitopenia) pode ser associada à DECH aguda.
- Posteriormente, citopenias autoimunes (leucopenia, anemia e trombocitopenia) podem ser observadas com a DECH crônica.

Testes de função hepática

- Níveis elevados de transaminases, fosfatase alcalina e/ou bilirrubina, podem ser uma manifestação de DECH aguda e/ou crônica.

Eletrólitos séricos

- Os sintomas clínicos decorrentes da DECH aguda e/ou crônica que afetam o trato gastrointestinal, como anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso e retardo do crescimento pândero-estatural (em lactentes e crianças), podem causar uma variedade de alterações eletrolíticas.

Urinálise

- Proteinúria pode ser uma manifestação de disfunção renal observada com síndrome nefrótica associada à DECH crônica.

Hemocultura

- Ao considerar um possível diagnóstico de DECH aguda ou crônica, é importante descartar a possibilidade de infecção, pois isso forma um dos diagnósticos diferenciais e alteraria a abordagem do tratamento.

Urocultura

- Útil para ajudar a descartar a possibilidade de infecção do trato urinário.

Coprocultura

- Pode ajudar a descartar possíveis causas de infecção de diarreia que possa assemelhar-se muito à DECH. Infelizmente, os exames positivos nas fezes não descartam necessariamente a DECH gastrointestinal, pois os pacientes podem ter sintomas de DECH gastrointestinal e causas infecciosas da diarreia concomitantemente. Entretanto, é importante identificar e tratar qualquer infecção, pois uma infecção não controlada pode exacerbar sintomas da DECH.

Reação em cadeia da polimerase viral

- Pode ser usada como um exame para detectar uma infecção por citomegalovírus (CMV), herpes-vírus humano tipo 6 (HHV-6), adenovírus e parvovírus. É importante identificar e descartar possíveis infecções, pois isso forma um dos diagnósticos diferenciais da DECH aguda e crônica.

Exames de imagem

Não há exames radiográficos diagnósticos para confirmar a DECH. No entanto, determinados achados radiográficos podem ser associados ou observados em pacientes com a DECH.

Tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax

- Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO) tem achados radiográficos característicos que podem ser úteis para dar suporte ao diagnóstico da DECH crônica. Esses achados incluem opacidades em vidro fosco irregulares bilaterais com broncogramas aéreos (geralmente localizados periféricamente) ou, às vezes, uma BOPO focal pode estar presente como um nódulo circular em 1 pulmão ou como 3 a 5 nódulos transversalmente nos dois pulmões. O

"sinal de triângulo" (uma opacidade em vidro fosco triangular com sua base na pleura e seu ápice em direção ao mediastino) é característica da BOPO.

tomografia computadorizada (TC) abdominal

- Uma dilatação luminal com um espessamento da parede do intestino delgado (sinal de manto) e níveis hidroaéreos sugestivos de um íleo paralítico podem ser observados na DECH que afeta o trato gastrointestinal.

Esofagografia baritada

- Pode revelar aspectos característicos da DECH crônica do trato gastrointestinal, como uma rede esofágica, estenose ou anéis concêntricos.

Ultrassonografia com Doppler do fígado

- Útil para diferenciar DECH de outras causas de disfunção hepática, como colecistite e doença veno-oclusiva. Pode-se observar hepatomegalia na DECH.
- Ascite pode estar associada à doença veno-oclusiva.

Tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglucose (18F) (FDG-PET)

- A FDG-PET pode ser útil para localizar a DECH do trato gastrointestinal, bem como para prever e monitorar a capacidade de reação do tratamento.[62]

Biópsias

A DECH é um diagnóstico clínico. Todavia, os achados clínicos geralmente são confirmados por biópsia do órgão afetado. A confirmação histopatológica também é útil para excluir outras condições que possam mimetizar a DECH.

Pele

- O achado histopatológico patognomônico é apoptose na base das cristas interpapilares (rete pegs). Outras características incluem disceratose, exocitose dos linfócitos, linfócitos satélites adjacentes aos ceratinócitos epidérmicos disceratóticos e uma infiltração linfocítica perivascular na derme.[59] [63]

[Fig-4]

[Fig-5]

Fígado

- Frequentemente, a biópsia é recomendada para confirmar o diagnóstico da DECH hepática. As características histológicas são endotelialite, infiltração linfocítica das áreas portais, pericolangite e destruição do ducto biliar.[64] [65] No entanto, o aumento do risco de sangramento associado a uma trombocitopenia no período imediatamente pós-transplante significa que o diagnóstico da DECH hepática frequentemente é um diagnóstico de exclusão.

Trato gastrointestinal

- Características histológicas incluem ulcerações desiguais, corpos apoptóticos na base das criptas, abscessos em criptas, e perda e achatamento da superfície do epitélio.[66]

[Fig-6]

[Fig-7]

[Fig-8]

Pulmão

- As características histológicas da bronquiolite obliterante incluem uma pequena inflamação das vias aéreas com obliteração fibrinosa do lúmen bronquiolar.[67]

Outras investigações

Os exames a seguir não podem ser utilizados para estabelecer um diagnóstico da DECH. No entanto, achados pertinentes podem ser associados ou observados com a DECH.

Testes de função pulmonar (TFPs)

- Utilizados como uma ferramenta para identificar doença pulmonar obstrutiva (por exemplo, bronquiolite obliterante) na DECH crônica. Também são importantes para acompanhar a resposta ou a falta de resposta à terapia.

Broncoscopia/lavagem broncoalveolar e cultura

- Podem ser úteis para avaliar e excluir infecções como um possível diagnóstico diferencial da DECH aguda e crônica.

Endoscopia digestiva alta

- Pode revelar aspectos da DECH gastrointestinal, como uma rede esofágica, estenose ou anéis concêntricos.

Ecocardiografia

- Útil para detectar derrames pericárdicos, anormalidade da condução cardíaca ou cardiomiopatia.

Especialistas

O manejo da DECH requer uma abordagem multidisciplinar e o esforço da equipe. Profissionais especializados devem ser envolvidos no diagnóstico inicial e no tratamento da DECH, seguidos por um acompanhamento de longo prazo apropriado dos pacientes com a DECH aguda e/ou crônica. Os profissionais incluem especialistas em doenças infecciosas, dermatologistas, gastroenterologistas, nutricionistas, fisioterapeutas, cardiologistas, pneumologistas, oftalmologistas, dentistas, ginecologistas, reumatologistas e urologistas.

Fatores de risco

Fortes

disparidade entre HLAs

- A incompatibilidade entre os antígenos leucocitário humanos (HLAs) é o maior fator de risco para a DECH aguda. Quanto maior o grau de incompatibilidade entre os HLAs, independentemente do

tipo, maior será a probabilidade de se desenvolver DECH aguda.[31] [40] [41] [42] Constatou-se que a incompatibilidade para alelos HLA-A e HLA-C entre o doador e o receptor das células-tronco hematopoéticas é um forte fator de risco para o desenvolvimento da DECH aguda grave.[42] [43] Uma análise dos dados do National Marrow Donor Program (NMDP) de 3857 transplantes alogênicos de células hematopoéticas (HCTs) realizados entre 1988 e 2003 nos EUA mostrou que a compatibilidade de ácido desoxirribonucleico (DNA) de alta resolução HLA-A, -B, -C e -DRB1 (correspondência 8/8) teve o nível mínimo de compatibilidade associado ao mais alto índice de sobrevida. Uma única incompatibilidade HLA-A, -B, -C ou -DRB1 (correspondência 7/8) foi associada a uma mortalidade mais alta.[44]

- O NMDP e o Center for International Blood and Marrow Transplant fornecem orientações sobre compatibilidade e estratégias de tipagem para doador adulto não aparentado e a seleção de sangue do cordão umbilical.[45]

receptor ou doador em idade avançada

- Constatou-se que a idade avançada tanto do receptor quanto do doador está associada a um aumento do risco para o desenvolvimento da DECH aguda.[18] [29] [31] [32] [46]

doadora mulher com receptor homem

- Diversos estudos mostraram que a combinação de uma doadora mulher com um receptor homem apresenta um risco significativo de DECH aguda.[32] [33] [34]

doadora mulher múltipara

- Constatou-se que uma doadora mulher múltipara apresenta um risco significativo de DECH aguda.[12] [32]

doença maligna avançada

- Doença maligna avançada foi associada a um aumento do risco de desenvolver DECH aguda.[12] Pacientes com uma leucemia mielogênica crônica (LMC) têm um risco relativo maior de desenvolverem DECH aguda, de graus II a IV, quando comparados a pacientes com leucemia mielogênica aguda (LMA) ou a pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA).[18]

esquema de radiação de condicionamento de alta intensidade

- As altas doses de radiação estão associadas ao aumento da gravidade da DECH.[35]

células-tronco de sangue periférico como uma fonte de transplante

- Um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) mostrou que não houve diferenças significativas de incidência da DECH aguda, recidiva ou sobrevida global entre o transplante de células-tronco de sangue periférico e de medula óssea de doadores não aparentados. No entanto, embora a incidência de DECH crônica tenha sido significativamente maior no grupo das células-tronco de sangue periférico em comparação com o grupo da medula óssea (53% versus 41%, $P=0.01$), a incidência de falha de transplante foi menor (3% versus 9%, respectivamente, $P=0.002$).[36]

profilaxia de DECH ausente ou aquém do ideal

- O risco de desenvolver DECH é significativo em pacientes que não recebem qualquer tipo de profilaxia da DECH aguda.[47] A redução da administração de metotrexato e ciclosporina, principalmente devido a uma disfunção hepática ou renal, também está associada a um aumento do risco de DECH aguda.[12]

- A profilaxia de DECH aquém do ideal aumenta o risco de desenvolver todas as formas de DECH. É preciso ter cuidado para assegurar um monitoramento adequado e a redução gradual dos esquemas profiláticos.

Fracos

etnia não hispânica ou não asiática

- A associação da etnia com a DECH aguda é controversa. Constatou-se que pessoas brancas e negras têm um aumento do risco para DECH aguda em comparação com as de etnia asiática ou hispânica, embora as taxas de sobrevida global possam ser semelhantes entre os grupos étnicos.[18] [48]

soropositivo para o citomegalovírus (CMV)

- Foi reportado um aumento significativo do risco de DECH aguda, de graus II a IV, em pacientes negativos para CMV e um aumento da mortalidade relacionada ao tratamento em receptores positivos para o CMV.[49]

esplenectomia

- Um estudo multicêntrico de 157 pacientes reportou a esplenectomia como sendo um fator de risco significativo vinculado à incidência da DECH na análise univariada e o fator mais importante vinculado à gravidade da DECH na análise multivariada.[50]

baixo escore de capacidade funcional

- A obtenção do escore da capacidade funcional é um método que tenta quantificar o estado de saúde geral e de bem-estar dos pacientes com câncer. Constatou-se que um escore baixo (ou seja, um estado relativamente baixo de bem-estar) está correlacionado com um aumento do risco de DECH aguda.[18]
- Existem diferentes escores, incluindo o sistema Karnofsky, o escore Zubrod e o escore Lansky (para crianças).

condição socioeconômica baixa

- A baixa condição socioeconômica foi associada às altas taxas de DECH aguda e crônica, aumento das complicações relacionadas aos transplantes nos primeiros 100 dias após o transplante de células hematopoéticas e redução da sobrevida global.[51]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

receptor de transplante alogênico de células hematopoéticas (HCT) (comum)

- A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) ocorre no contexto de transplantes alogênicos de células hematopoéticas.

doador não aparentado (comum)

- O risco de desenvolver DECH aguda após um transplante de doador não aparentado varia de 60% a 80%, dependendo da disparidade entre os antígenos leucocitários humanos (HLAs).[56] [57]

doadora mulher múltipara (comum)

- Ficou constatado que a disparidade entre gêneros do doador e do receptor, sobretudo uma doadora mulher multípara com um receptor homem, aumenta o risco de desenvolvimento da DECH (aguda e crônica).[\[32\]](#) [\[33\]](#) [\[34\]](#) [\[38\]](#)

exantema maculopapular difuso com febre (comum)

- O exantema maculopapular é um dos sinais clínicos presentes na DECH cutânea aguda. Como a febre também está presente, a etiologia do rash também pode incluir erupção cutânea por medicamentos, assim como síndrome do enxerto.
- Em casos graves (estágio 4), a pele pode formar vesículas e ulcerações.[\[58\]](#)
[\[Fig-2\]](#)

náuseas, dor abdominal e diarreia profusa (comum)

- Sintomas gastrointestinais clássicos sugestivos de DECH gastrointestinal aguda. O tempo mediano até o início da DECH aguda varia de 21 a 25 dias após o transplante.

Outros fatores de diagnóstico

dia +14 após HCT (comum)

- A DECH ocorre quando as células T do doador respondem aos antígenos externos no tecido do hospedeiro. Geralmente, a "sobrevivência" do enxerto ocorre no dia +14 após um HCT de doador compatível não aparentado.

ciclofosfamida + esquema de condicionamento de irradiação corporal total (Cy/ICT) (comum)

- Ficou constatado que a quimioterapia de condicionamento Cy/ICT é um fator de risco significativo para o desenvolvimento da DECH graus II a IV.[\[18\]](#)

células-tronco de sangue periférico como uma fonte de doador (comum)

- Transplantes de células-tronco de sangue periférico foram associados a um aumento do risco para o desenvolvimento da DECH aguda e crônica.[\[36\]](#) [\[37\]](#)

novo episódio de lesões bucais dolorosas (comum)

- Manifestação clínica sugestiva de DECH crônica. Geralmente, a pele e a boca são os locais mais comumente afetados.

lesões cutâneas hiperpigmentadas (comum)

- Manifestação clínica sugestiva de DECH crônica. Geralmente, a pele e a boca são os locais mais comumente afetados.

olhos secos, arenosos e dolorosos (comum)

- Manifestações da DECH crônica.
- O teste de Schirmer pode medir o grau da formação da lágrima pelas glândulas lacrimais. O teste pode ser útil para monitorar a DECH crônica e ser realizado rotineiramente na clínica.

vagina e vulva secas e irritadas (comum)

- Os exames ginecológicos de rotina pré e pós-transplante são importantes para detectar sinais e sintomas associados à DECH vaginal.

icterícia (incomum)

- A icterícia é um sinal clínico da DECH hepática, mas também pode ser comumente observada em outras causas de disfunção hepática pós-transplante, como colestase secundária à nutrição parenteral total, doença veno-oclusiva ou infecção.

hepatomegalia (incomum)

- Pode ser observada em alguns pacientes com a DECH hepática.

esclerodermia (incomum)

- Um comprometimento cutâneo extenso com aspectos esclerodermatosos é considerado uma característica de alto risco na DECH crônica.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Parte da investigação de rotina para fazer a diferenciação entre outras possíveis causas de citopenias. Infelizmente, as citopenias não são diagnósticas da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e também podem ser observadas em várias outras condições, como infecção ou mielossupressão da medula óssea secundária aos medicamentos. Eosinofilia pode estar presente na DECH aguda ou crônica. Na DECH crônica, os autoanticorpos podem se desenvolver provocando anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica idiopática. A trombocitopenia foi associada a um prognóstico desfavorável na DECH crônica. 	pode mostrar leucopenia, anemia, trombocitopenia ou eosinofilia
eletrólitos séricos <ul style="list-style-type: none"> Os eletrólitos séricos, incluindo o perfil metabólico básico, que inclui magnésio e fosfato, formam parte da investigação de rotina quando há uma suspeita de DECH. Os pacientes com a DECH gastrointestinal podem desenvolver eletrólitos anormais em razão de uma diarreia profusa e subsequente desnutrição. 	podem mostrar valores anormais
testes da função hepática <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com a DECH hepática podem desenvolver níveis elevados de transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina. Infelizmente, resultados anormais também podem ser observados como um resultado de outras causas, como desnutrição, desidratação, efeito medicamentoso, doença veno-oclusiva e infecção. 	podem mostrar níveis elevados de transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina
urinálise <ul style="list-style-type: none"> Pode ser uma manifestação da disfunção renal observada com a síndrome nefrótica associada à DECH crônica. 	pode acusar proteinúria

Exame	Resultado
urocultura <ul style="list-style-type: none"> Ao considerar um possível diagnóstico de DECH aguda ou crônica, é importante descartar a possibilidade de infecção, pois isso forma um dos diferenciais e alteraria a abordagem do tratamento. 	positivos ou negativos
hemocultura <ul style="list-style-type: none"> Ao considerar um possível diagnóstico de DECH aguda ou crônica, é importante descartar a possibilidade de infecção, pois isso forma um dos diferenciais e alteraria a abordagem do tratamento. 	positivos ou negativos
coprocultura <ul style="list-style-type: none"> Ao considerar um possível diagnóstico de DECH aguda ou crônica, é importante descartar a possibilidade de infecção, pois isso forma um dos diferenciais e alteraria a abordagem do tratamento. Fezes devem ser cultivadas quanto a possíveis infecções por adenovírus, rotavírus, Clostridium difficile e outros patógenos comuns. As infecções do trato gastrointestinal (GI) podem se parecer muito com a DECH aguda. Infelizmente, os exames positivos nas fezes não descartam necessariamente a DECH gastrointestinal, pois os pacientes podem ter sintomas de DECH gastrointestinal e causas infecciosas da diarreia concomitantemente. Entretanto, é importante identificar e tratar qualquer infecção, pois uma infecção não controlada pode exacerbar sintomas da DECH. 	positivo ou negativo para uma variedade de patógenos
reação em cadeia da polimerase viral <ul style="list-style-type: none"> Pode ser usada como um exame para detectar uma infecção por citomegalovírus (CMV), herpes-vírus humano tipo 6 (HHV-6), adenovírus e parvovírus. É importante identificar e descartar possíveis infecções, pois isso forma um dos diagnósticos diferenciais da DECH aguda e crônica, e alteraria a abordagem de tratamento. 	positiva ou negativa

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) abdominal <ul style="list-style-type: none"> É importante que seja realizada em pacientes que apresentem náuseas, vômitos e/ou diarreia. Pode ser observado íleo paralítico ou colite difusa, mas infelizmente esses achados não são específicos para a DECH. Além disso, eles podem ser observados com outras condições, como a colite infecciosa. Ascite pode ser observada em pacientes com serosite abdominal. 	colite difusa, características de íleo paralítico ou ascite em pacientes com a DECH gastrointestinal
ultrassonografia com Doppler do fígado <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil para descartar outras etiologias de disfunção hepática no contexto pós-transplante, como a doença veno-oclusiva ou a colecistite. 	não são observados oclusão venosa hepática, cálculos ou espessamento da vesícula biliar

Exame	Resultado
biópsia tecidual (pele, fígado, trato gastrointestinal, lesões orais ou pulmão) <ul style="list-style-type: none"> Depois de obter uma anamnese detalhada e dos exames físicos, incluindo os exames laboratoriais e de imagem apropriados, pode ser necessário realizar uma biópsia tecidual para confirmar ou descartar definitivamente o diagnóstico da DECH. Os tecidos a serem submetidos à biópsia incluem a pele, fígado, trato gastrointestinal, lesões orais ou pulmão. Por exemplo, além de atender aos critérios clínicos para bronquiolite obliterante (BO), a única manifestação diagnóstica da DECH crônica que afeta os pulmões é BO comprovada por biópsia.[1] <p>[Fig-4]</p> <p>[Fig-5]</p> <p>[Fig-6]</p> <p>[Fig-7]</p> <p>[Fig-8]</p>	características histológicas da DECH aguda ou crônica
testes de função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Utilizados para estabelecer o diagnóstico da DECH crônica, juntamente com anamnese e exame físico, exames de imagem, cultura de escarro e possivelmente lavagem broncoalveolar (LBA). 	a razão volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF1/CVF) pode ser <0.7 e VEF1 <75% do predito na DECH crônica que compromete os pulmões
tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax <ul style="list-style-type: none"> Utilizada para estabelecer o diagnóstico da DECH crônica que afeta os pulmões, em conjunto com anamnese e exame físico, testes de função pulmonar, cultura de escarro e lavagem broncoalveolar. A serosite pode ser uma manifestação da DECH crônica, a qual pode se revelar como derrames pleurais ou pericárdicos. 	aprisionamento de ar ou espessamento das vias aéreas ou bronquiectasia na DECH crônica que compromete os pulmões; podem ser observados derrames pleurais
lavagem broncoalveolar (LBA) e cultura <ul style="list-style-type: none"> É importante abordar criteriosamente os riscos de infecção, pois a infecção está no diagnóstico diferencial da DECH aguda e crônica. 	cultura positiva ou negativa
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> A serosite pode ser uma manifestação da DECH crônica, a qual pode se revelar como pericárdica. A DECH crônica é um diagnóstico de exclusão com essas manifestações mais raras. 	pode mostrar derrame pericárdico em alguns casos de DECH crônica
esofagografia baritada ou endoscopia digestiva alta <ul style="list-style-type: none"> As características diagnósticas do comprometimento gastrointestinal pela DECH crônica incluem a rede esofágica, estenose ou anéis concêntricos. 	rede esofágica, estenose ou anéis concêntricos

Exame	Resultado
Tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglucose (18F) (FDG-PET) <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil para localizar a DECH do trato gastrointestinal, bem como para prever e monitorar a capacidade de reação do tratamento.^[62] 	pode mostrar pontos de hiper captação de atividade da DECH

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Rash provocado por medicamento	<ul style="list-style-type: none"> O rash pode coincidir com o período de início recente do uso de antibióticos ou após um ciclo recente de quimioterapia ou radioterapia. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia de pele: se a erupção cutânea não melhorar depois da remoção do medicamento desencadeante, a biópsia de pele pode revelar uma infiltração de leucócitos polimorfonucleares eosinofílicos sugestivos de uma lesão provocada por medicamento.
Rash por radiação	<ul style="list-style-type: none"> O rash pode coincidir com o período de uma radioterapia recente. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. Não há exames de diferenciação.
Gastroenterite bacteriana	<ul style="list-style-type: none"> Alimento ou água contaminada. Viagem para países em desenvolvimento. 	<ul style="list-style-type: none"> Coproculturas são recomendadas para descartar uma causa infecciosa para os sintomas de enterite que possam mimetizar a DECH gastrointestinal.
Gastroenterite viral	<ul style="list-style-type: none"> Contato infeccioso conhecido ou surto epidêmico de doença transmitida por alimentos ou pela água. 	<ul style="list-style-type: none"> Testes rápidos do antígeno fecal: podem ser positivos para rotavírus ou calicivírus. Reação em cadeia de polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) de fezes: pode detectar rotavírus, norovírus, astrovírus ou adenovírus. Coprocultura viral e microscopia eletrônica: pode detectar e identificar a causa viral.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Colite neutropênica	<ul style="list-style-type: none"> Clinicamente indistinguível da DECH. 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografia abdominal ou TC abdominal: podem revelar um espessamento do cólon com filamento gorduroso (o aparecimento de filamento na gordura peritoneal devido à inflamação).
Colite pseudomembranosa	<ul style="list-style-type: none"> Uso recente de antibióticos. 	<ul style="list-style-type: none"> O exame de fezes para o <i>Clostridium difficile</i> é a abordagem diagnóstica de primeira linha. Se esse teste for negativo, será necessário realizar uma colonoscopia ou sigmoidoscopia.
Doença de Crohn	<ul style="list-style-type: none"> Perda de peso, lesões perianais, como acrocórdons, ulcerações e fístulas. 	<ul style="list-style-type: none"> Colonoscopia: úlceras aftosas, hiperemia, edema, aspecto pavimentoso e lesões descontínuas e segmentares (skip lesion) na doença de Crohn.
Colite ulcerativa	<ul style="list-style-type: none"> Manifestações extraintestinais, como artrite, espondilite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, uveíte e episclerite. 	<ul style="list-style-type: none"> Colonoscopia: comprometimento retal, comprometimento uniforme contínuo, perda dos contornos vasculares, eritema difuso, granularidade da mucosa, fístulas (raramente observadas) e íleo terminal normal (ou ileíte de refluxo leve na pancolite) na colite ulcerativa.
Enterite induzida por medicamento	<ul style="list-style-type: none"> A enterite pode coincidir com a introdução de novos medicamentos. 	<ul style="list-style-type: none"> Supressão medicamentosa do ensaio: a descontinuação ou diminuição da posologia dos medicamentos conhecidos por afetarem o trato gastrointestinal pode causar a melhora ou a remissão dos sintomas abdominais.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hepatotoxicidade induzida por medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • A história medicamentosa inclui medicamentos com hepatotoxicidade conhecida. • Pode incluir prurido, artralgia, cefaleia e anorexia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaio de supressão de medicamento: a descontinuação ou diminuição da posologia dos medicamentos conhecidos por serem hepatotóxicos pode resultar na melhora ou remissão das anormalidades da função hepática.
Hepatite viral	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo para os fatores de risco (por exemplo, transfusão sanguínea, uso de substâncias por via intravenosa, viagens ao exterior). • Pode ser uma exposição recente a indivíduos infectados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exame de sangue reação em cadeia da polimerase (PCR): podem detectar o herpesvírus humano tipo 6, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, adenovírus, hepatite B e hepatite C.
Doença veno-oclusiva (DVO)	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia geralmente presente, dor no quadrante superior direito e ascite, são a tríade clássica da DVO. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrassonografia Doppler do fígado: mostra um aumento da fasicidade das veias porta com possível desenvolvimento de inversão do fluxo portal. Geralmente, o fígado está aumentado, mas mantém a ecogenicidade normal. • Biópsia hepática: necessária para obter o diagnóstico definitivo.
Colestase associada à nutrição parenteral total (NPT)	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento atual com a NPT. • Fezes claras e/ou urina escura são achados inespecíficos com a colestase. Anorexia e redução do apetite podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrassonografia abdominal: pode revelar sedimento na vesícula biliar com leve espessamento. • Triglicérides séricos e colesterol também podem estar elevados. • Teste de suspensão da NPT pode causar a melhora das anormalidades da função hepática.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Colecistite acalculosa	<ul style="list-style-type: none"> Dor frequentemente localizada no quadrante superior direito (RUQ) ou icterícia podem ser sinais presentes na colecistite aguda ou crônica. 	<ul style="list-style-type: none"> Ultrassonografia abdominal: sedimento ecogênico dentro de uma vesícula biliar moderadamente distendida. Sem cálculos biliares distintos. A parede da vesícula biliar não está espessada. Não há dilatação ductal biliar. TC abdominal: nenhum cálculo observado. Sedimento pode estar presente. Cintilografia hepatobiliar: altamente sensível (95%) e específica (99%) para diagnosticar colecistite aguda. As imagens em série mostram uma captação hepática normal do radiotraçador com uma visualização normal do ducto comum e do intestino 30 minutos após a injeção. A vesícula biliar não é visualizada em 1 hora, apesar de uma dose de sulfato de morfina administrada por via intravenosa.
Interações polimedicamentosas e medicamentosas	<ul style="list-style-type: none"> Não há sintomas ou sinais característicos. 	<ul style="list-style-type: none"> A descontinuação ou suspensão do(s) medicamento(s) suspeito(s) pode causar a melhora dos sintomas.

Critérios de diagnóstico

DECH aguda

A DECH aguda é graduada com base na extensão do comprometimento (estágio) de cada um dos órgãos-alvo, mais precisamente a pele, o fígado e o trato gastrointestinal. O sistema atual de estadiamento da DECH aguda foi criado em 1994 na Conferência de Consenso realizada em Keystone como uma versão modificada da escala de Glucksberg. Atualmente, ele é utilizado na maioria dos centros de transplantes.^[68]

A pele é estadiada com base na porcentagem de comprometimento da área de superfície corporal do exantema maculopapular; o fígado é dividido em estágios com base no grau da bilirrubinemia e o trato gastrointestinal é dividido em estágios com base no volume da produção fecal. Nas crianças, o estadiamento baseia-se na produção fecal por quilograma de peso corporal.^[69] Um grau global é, então, atribuído com base nos estágios individuais dos órgãos envolvidos (doença cutânea mais fígado e/ou trato gastrointestinal), refletindo a extensão real da DECH. A DECH grau I é caracterizada como uma doença leve, a grau II como uma doença moderada, a grau III como uma doença grave e a grau IV como uma doença muito grave que apresenta risco de vida.

Pele: exantema maculopapular

- Geralmente, é o primeiro órgão comprometido na manifestação clínica da DECH aguda e é o órgão mais comumente afetado. É caracterizado como um exantema maculopapular difuso, com predileção das palmas das mãos e solas dos pés, orelhas, pescoço e superfícies dorsais dos membros e das regiões malares. Um escore de estadiamento de 0 a 4 é atribuído com base na porcentagem de comprometimento da área de superfície corporal do rash cutâneo. O rash pode progredir para bolhas em sua forma mais grave (estágio 4).

[Fig-2]

Fígado: bilirrubina sérica elevada

- A DECH hepática é estadiada com base exclusivamente no nível de bilirrubina sérica. Desse modo, pode ser difícil distinguir a doença hepática causada pela DECH da apresentação de outras causas de disfunção hepática após um transplante alogênico de células hematopoéticas (HCT), como a doença veno-oclusiva (DVO), toxicidade medicamentosa, infecção viral, sepse, colestase secundária à terapia com nutrição parenteral total ou sobrecarga de ferro. Frequentemente, a biópsia é recomendada para confirmar o diagnóstico da DECH hepática. O comprometimento hepático isolado causado pela DECH é uma apresentação rara. Mais frequentemente, é acompanhado por manifestações gastrointestinais ou cutâneas.

Trato gastrointestinal: náuseas, vômitos, anorexia e diarreia

- A DECH aguda do trato gastrointestinal superior pode se manifestar como náuseas, vômitos e anorexia persistentes. Uma biópsia positiva do trato gastrointestinal superior nesse contexto clínico apresenta caráter confirmatório (estágio 1). Como aspectos característicos, a DECH do trato gastrointestinal inferior se manifesta como uma diarreia secretora que pode evoluir para a produção de fezes com um grande volume de sangue com dor abdominal intensa e/ou íleo paralítico na sua forma mais grave (estágio 4).

Extensão do comprometimento do órgão			
Estágio	Pele	Fígado (bilirrubina)	Intestino (produção fecal por dia)
0	DECH sem rash	<2 mg/dL	<50 mL/dia ou náuseas persistentes (criança: <10 mL/kg/dia)
1	Exantema maculopapular <25% ASC	2 a 3 mg/dL	500-999 mL/dia (criança: 10 a 19.9 mL/kg/dia) ou náuseas persistentes, vômitos ou anorexia, com uma biópsia positiva do trato gastrointestinal (GI) superior
2	Exantema maculopapular 25-50% ASC	3.1 a 6 mg/dL	1000-1500 mL/dia (criança: 20-30 mL/kg/dia)
3	Exantema maculopapular >50% ASC	6.1 a 15 mg/dL	Adulto: >1500 mL/dia (criança: >30 mL/dia)
4	Eritema generalizado e formação de bolhas	>15 mg/dL	Dor abdominal intensa com ou sem íleo paralítico
Grau	Pele	Fígado (bilirrubina)	Intestino (produção fecal por dia)
I	Estágios 1-2	Nenhum	Nenhuma
II	Estágio 3 ou	Estágio 1 ou	Estágio 1
III	-	Estágios 2-3 ou	Estágios 2-4
IV	Estágio 4 ou	Estágio 4	-

Abreviações: ASC = área de superfície corporal; GI = gastrointestinal; DECH = doença do enxerto contra o hospedeiro.

Escala de graduação da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda

Adaptado de Jacobsohn DA. Bone Marrow Transplant. 2008;41:215-21; usado com permissão

DECH crônica

O sistema de escore do grupo de trabalho do National Institutes of Health (NIH) para DECH crônica (baseado nos sinais específicos, no grau de comprometimento do órgão [leve, moderado, grave] e em dados laboratoriais) pode ser usado para avaliar a gravidade da doença e estabelecer o prognóstico.^[1]

[National Institutes of Health: organ scoring of chronic GVHD]

DECH crônica

- A DECH crônica caracteriza-se por alguns sinais e sintomas distintos; contudo, ela compartilha semelhanças e características sobrepostas com a DECH aguda. Embora o nosso entendimento da DECH aguda tenha avançado ao longo das últimas décadas, os avanços de nosso entendimento da DECH crônica estão defasados. Trata-se de uma doença complexa e multissistêmica com uma variedade de manifestações que podem comprometer essencialmente qualquer órgão.
- A DECH crônica caracteriza-se por uma desregulação imune e características clínicas semelhantes às doenças autoimunes. A classificação da DECH crônica baseia-se na especificidade dos sinais e sintomas, em vez do critério de tempo de início. Ela pode se manifestar como a DECH aguda mesclando-se com a crônica (do tipo progressivo), se desenvolver após um período de remissão da DECH aguda (do tipo quiescente ou interrompida) ou ocorrer "de novo".
- Os critérios atuais do grupo de trabalho do NIH recomendam pelo menos uma manifestação diagnóstica (por exemplo, achados liquenoides orais ou vaginais, despigmentação da pele, bronquiolite obliterante) ou uma manifestação distintiva (por exemplo, sicca ocular, despigmentação, placas papuloescamosas) associada à biópsia pertinente, exame laboratorial ou outros testes para um diagnóstico de DECH crônica.[1]

Síndrome de sobreposição

- Refere-se à presença de uma ou mais manifestações da DECH aguda em um paciente com diagnóstico de DECH crônica.[1]

Abordagem passo a passo do tratamento

O manejo bem-sucedido da DECH exige profilaxia otimizada, tratamento imediato, monitoramento apropriado da resposta ao tratamento e cuidados de suporte (para evitar complicações e deficiência). No entanto, alcançar o sucesso pode ser desafiador devido à natureza heterogênea dos pacientes com DECH. Outros fatores que podem influenciar o manejo da DECH incluem práticas e diretrizes locais, disponibilidade de terapias e as preferências e experiência dos médicos responsáveis.

Profilaxia

A profilaxia com imunossupressores é a principal estratégia no manejo da DECH em pacientes submetidos a transplante de células hematopoéticas (HCT) alogênico.[52]

Os esquemas padrão para a profilaxia da DECH abrangem um inibidor de calcineurina (por exemplo, ciclosporina ou tacrolimo) associado a um metotrexato ou micofenolato de baixa dose.[54] [73] [74] [75] [76] [77] [78] [79] [80] [81] O esquema terapêutico abrangendo um inibidor de calcineurina associado ao metotrexato demonstrou ser superior a qualquer um dos agentes isoladamente na redução da incidência de DECH e melhora na sobrevida.[54] [81] Os resultados de uma metanálise não revelaram diferenças na mortalidade por todas as causas entre o tacrolimo associado ao metotrexato e ciclosporina associada ao metotrexato.[82] No entanto, o regime anterior foi superior no que diz respeito à redução da DECH aguda.[82]

Uma revisão Cochrane examinando o efeito do micofenolato versus metotrexato na prevenção de DECH aguda constatou que não há diferenças significativas na sobrevida global, mediana do tempo de sobrevivência dos neutrófilos ou a incidência de DECH aguda, recidiva, mortalidade sem recidiva e DECH crônica.[80] No entanto, o uso de micofenolato foi associado com menor incidência de mucosite, menor uso de nutrição parenteral e menor uso de medicamentos para a dor, sugerindo potencialmente um perfil de toxicidade mais favorável.[80]

Tacrolimo associado ao sirolimo foram sugeridos como um esquema alternativo para profilaxia da DECH.[83] [84] [85] [86] Um ensaio de fase III (Bone Marrow Transplant Clinical Trials Network [BMT CTN] 0402) não encontrou diferenças significativas na incidência de DECH aguda (até o dia 114) entre tacrolimo associado ao sirolimo e tacrolimo associado ao metotrexato.[86]

É uma prática padrão iniciar medicamentos profiláticos antes do transplante; consulte os protocolos locais para obter orientação sobre quando iniciar a terapia. As doses devem ser reduzidas gradualmente de acordo com a resposta e com os níveis séricos do medicamento, conforme apropriado. O tacrolimo, sirolimo e micofenolato geralmente são administrados por um período de várias semanas a meses, dependendo do protocolo institucional e da resposta do paciente. Corticosteroides não são rotineiramente recomendados para a profilaxia de DECH.

Tratamento da DECH aguda ou síndrome de sobreposição

O tratamento da DECH é complexo, e diversos fatores (por exemplo, risco de recidiva, função dos órgãos, capacidade funcional e presença ou risco de infecções) desempenham um papel importante nas decisões de tratamento. Além disso, a combinação medicamentosa otimizada para a DECH aguda não está bem definida.

DECH cutânea leve (grau I) é tratada essencialmente com corticosteroides tópicos, mas corticosteroides sistêmicos também são iniciados para DECH cutânea mais grave e/ou qualquer comprometimento

visceral da DECH (grau II-IV). Metilprednisolona é o tratamento inicial padrão nessa situação. Ela é administrada em combinação com uma dose terapêutica de um inibidor de calcineurina, como tacrolimo ou ciclosporina.

Altas doses de corticosteroides (ou seja, >2 mg/kg/dia) falharam em mostrar qualquer vantagem em relação à taxa de resposta, mortalidade sem recidiva e sobrevida global em comparação com os esquemas de baixa dose.[87] Aproximadamente 20% a 40% dos pacientes têm uma resposta duradoura em longo prazo.[88] [89] [90] [91] Geralmente, os esquemas de redução gradual são influenciados pela resposta clínica do paciente e pelas circunstâncias (por exemplo, risco de recidiva, presença ou ausência de infecção ou outras complicações relacionadas aos corticosteroides). Um esquema de redução gradual comumente reportado ocorre ao longo de 8 a 12 semanas.

Corticosteroides orais-tópicos para DECH aguda:

Alguns centros usam corticosteroides topicamente ativos tomados por via oral (corticosteroides orais-tópicos) para casos confirmados de DECH gastrointestinal.[92] [93] Essas formulações têm alto metabolismo de primeira passagem; portanto, elas reduzem a absorção sistêmica, que produz efeitos locais, embora ocorram alguns efeitos sistêmicos.

A budesonida oral-tópica, combinada a um corticosteroide sistêmico, foi estudada em um estudo pequeno, monocêntrico, de 22 pacientes com DECH gastrointestinal aguda.[93] Uma resposta completa foi obtida em 77% dos pacientes tratados com budesonida comparada com 32% de resposta global no grupo-controle histórico.[93]

Um ensaio randomizado revelou que, em comparação ao placebo, a beclometasona oral-tópica permitiu que a prednisolona fosse rapidamente reduzida com poucas recidivas de DECH gastrointestinal.[92] O tratamento com beclometasona oral-tópica melhorou a sobrevida no dia 200 e 1 ano pós-transplante.[92] Outros ensaios da beclometasona oral-tópica com prednisolona para tratamento da DECH gastrointestinal estão atualmente em andamento.

Progressão da doença ou DECH aguda refratária

Se houver progressão da doença ou falta de resposta após 3 a 7 dias de terapia sistêmica com corticosteroide e inibidor de calcineurina, será necessário realizar uma terapia imunossupressora adicional, embora isso cause um aumento do risco de infecções com risco de vida (devido à imunossupressão e linfopenia) e/ou um aumento do risco de disfunção de múltiplos órgãos.

A abordagem de tratamento para um paciente com DECH aguda refratária a corticosteroides é personalizada de acordo com cada caso, a critério dos médicos e do centro.[94] Diversos agentes foram utilizados, e variadas taxas de resposta foram relatadas a partir de ensaios monocêntricos e multicêntricos.[95] No entanto, não há uma prática uniforme referente à escolha de agentes adicionais após a ocorrência de DECH refratária. Fazer parte de um ensaio clínico pode ser apropriado. Tratamentos imunossupressores adicionais incluem:

Micofenolato

- Pode ser considerado em combinação com um corticosteroide. No entanto, esse esquema não melhorou a sobrevida livre de DECH (em comparação com corticosteroide associado a placebo) quando utilizado como tratamento inicial da DECH aguda em um ensaio de fase III.[96]

Globulina antitimocítica (GAT)

- GAT é uma infusão de anticorpos derivados de cavalos ou coelhos contra as células T humanas que podem acarretar uma imunossupressão prolongada. A GAT é comumente utilizada no contexto de uma DECH refratária a corticosteroides com taxas de resposta variáveis. Seu uso foi limitado essencialmente por causa de infecções oportunistas graves, com risco de vida, provenientes da imunossupressão prolongada.[97] As taxas de resposta após a administração da GAT foram relatadas como sendo as mais altas em pacientes com comprometimento cutâneo e as mais baixas naqueles com comprometimento hepático.[97] [98] Há mais de 14 formulações de produtos derivados de cavalos e coelhos. A dose e o cronograma padrão para a administração da GAT no tratamento da DECH não foram estabelecidos até o momento.[99]

Sirolimo

- O sirolimo demonstrou eficácia no tratamento de DECH aguda e crônica.[100] [101] No entanto, foi observada uma toxicidade significativa nesses estudos, incluindo trombocitopenia, hipertrigliceridemia, neutropenia, síndrome hemolítico-urêmica e hipercolesterolemia.

Etanercepte

- Um ensaio relatou que a combinação de etanercepte associado a corticosteroides como tratamento inicial da DECH aguda, graus II-IV, resultou em taxas de resposta completa significativamente melhores 4 semanas após o tratamento, comparada a um grupo-controle histórico de corticosteroides isoladamente.[102]

Infliximabe

- Uma análise retrospectiva multicêntrica de 32 pacientes tratados com infliximabe para DECH aguda, graus II-IV, constatou uma taxa de resposta completa de 19% e uma taxa de resposta parcial de 40%. Pacientes homens mais jovens com comprometimento do trato gastrointestinal tiveram desfechos favoráveis. Também foi observado um aumento da taxa de complicações infecciosas.[103]

Alentuzumabe

- Foi demonstrado que o alentuzumabe resulta em uma menor incidência de DECH aguda em séries de relatos de caso.[104] [105] No entanto, a reconstituição imune tardia gerou incidências mais altas de infecções com risco de vida.[106] [107]

Pentostatina

- Em um ensaio de quatro grupos, de fase II (BMT CTN 0302) investigando etanercepte, micofenolato, denileucina difitox e pentostatina (tudo combinado com corticosteroides) como terapia inicial para DECH aguda, a taxa de resposta completa do dia 28 para pentostatina foi de 38%, e a de sobrevida global no mês 9 foi de 47%.[108] As complicações infecciosas continuam sendo uma das toxicidades mais significativas com esse agente.

Ciclofosfamida

- Um agente alquilante da mostarda nitrogenada. Utilizada no tratamento de vários tipos de câncer e síndromes autoimunes. É convertida no fígado para metabólitos ativos. Uma série de casos relataram eficácia para ciclofosfamida no tratamento da DECH aguda e crônica em pacientes

refratários aos corticosteroides; no entanto, estes achados requerem validação em ensaios randomizados.[109]

Fotofereze extracorpórea (FEC)

- A FEC expõe as células mononucleares sanguíneas periféricas ao 8-metoxipsoraleno fotoativado (8-MOP) e à radiação ultravioleta A (UV-A). Na fotoativação, o 8-MOP se liga covalentemente e forma pontes intercadeias no DNA, iniciando a apoptose. Esse tratamento tornou-se uma terapia adjuvante cada vez mais comum para as DECHs aguda e crônica em um esforço para minimizar a exposição a corticosteroides e permitir reduções graduais de corticosteroide de forma mais rápida.[110]

No geral, os resultados de ensaios que envolvem agentes imunossuppressores adicionais têm sido insatisfatórios, e é difícil prever quais pacientes responderão a determinadas modalidades terapêuticas. Como resultado, a perspectiva para esses pacientes até o momento tem sido desanimadora e novas abordagens de profilaxia,[52] terapia inicial, e terapia de resgate são necessárias. Um desafio adicional no manejo global da DECH aguda refratária a corticosteroides está delineando uma programação de redução gradual ideal dos esquemas imunossuppressores multimodais. Após uma intervenção imediata para DECH aguda, a supressão da corticoterapia pode lamentavelmente causar uma exacerbação da DECH aguda e/ou evoluir para a DECH crônica. Novamente, não há uma abordagem padrão para uma programação de redução gradual, pois frequentemente, isso é específico do paciente, do médico e do centro de tratamento.

Tratamento da DECH crônica

Assim como ocorre com a DECH aguda, o tratamento otimizado da DECH crônica, incluindo a implementação e supressão de terapias específicas, permanece indefinido. A escolha dos agentes já utilizados na profilaxia e/ou o tratamento da DECH aguda, também será relevante no tratamento da DECH crônica, assim como nas características específicas dos pacientes e nas preferências de médicos e centros de tratamento. Geralmente, o tratamento da DECH crônica é menos intenso e menos agressivo que aquele utilizado na DECH aguda. Todavia, ele ainda pode exigir uma duração prolongada da terapia.

O tratamento concentra-se na necessidade contínua de terapia imunossupressora multimodal. A terapia de primeira linha mais amplamente utilizada para os pacientes com DECH crônica é uma combinação de corticosteroides sistêmicos e um inibidor de calcineurina. As diretrizes do National Institutes of Health (NIH) recomendam esse tratamento se houver três ou mais órgãos comprometidos ou se qualquer órgão individual tiver um escore de gravidade acima de 2.[1]

Se houver uma resposta inadequada a essa terapia inicial, poderão ser necessários imunossuppressores adicionais. O grupo de trabalho do NIH define a falha da terapia inicial ou a necessidade de uma terapia secundária adicional da seguinte forma: 1) evolução da DECH crônica, independentemente da terapia de primeira linha otimizada (>1 mg/kg/dia de prednisolona por 2 semanas) ou; 2) sem melhora após 4 a 8 semanas de terapia sustentada ou; 3) impossibilidade de redução gradual da dose de corticosteroide.[1][111]

Novamente, os tratamentos imunossuppressores adicionais utilizados na DECH crônica variam de acordo com a prática institucional, mas devem incluir:

- Ibrutinibe

- Um inibidor de tirosina quinase aprovado para terapia de segunda linha da DECH crônica (após a falha de uma ou mais linhas de terapia sistêmica). Em um estudo aberto de grupo único, o ibrutinibe apresentou uma taxa de resposta global de 67% em um acompanhamento mediano de 13.9 meses em pacientes adultos com DECH e sintomas persistentes apesar do tratamento inicial com corticosteroides; 71% dos respondentes apresentaram uma resposta sustentada de 20 semanas ou mais.[112]
- Micofenolato
 - Comumente utilizado no tratamento da DECH crônica. No entanto, um ensaio duplo-cego, randomizado e multicêntrico não constatou benefícios da adição de micofenolato ao tratamento sistêmico inicial em pacientes com DECH crônica.[113] A razão de riscos estimada de morte foi de 1.99 (intervalo de confiança [IC] de 95% 0.9 a 4.3) na coorte de micofenolato, comparada ao grupo de controle.[113] Todavia, nos casos de DECH crônica refratária, ainda poder haver um papel benéfico do micofenolato.
- Rituximabe
 - Um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20. Sua eficácia em DECH crônica sugere um possível papel para as células B na patogênese da DECH crônica. O estudo retrospectivo GITMO apresentou um relatório sobre 38 pacientes com uma idade mediana de 48 anos que receberam rituximabe para a DECH crônica refratária. A taxa de resposta global foi de 65%.[114] Esses achados foram semelhantes ao estudo fase I/II, no qual a taxa de resposta clínica foi de 70%.[115] De maneira geral, o rituximabe foi bem tolerado, e a toxicidade ficou limitada essencialmente a eventos infecciosos.[115]
- Sirolimo
 - Em um ensaio de fase II/III (BMT CTN 0801), o sirolimo associado à prednisolona demonstrou desfechos semelhantes em longo prazo em comparação com sirolimo associado a um inibidor de calcineurina, mais prednisolona em pacientes com DECH crônica (virgens de tratamento ou respondentes precoces inadequados), mas foi mais fácil de administrar e mais bem tolerado.[116]
- Pentostatina
 - A pentostatina foi estudada em um ensaio fase II em pacientes com DECH crônica refratária a corticosteroides com uma taxa de resposta objetiva relatada de 55%.[117] As complicações infecciosas continuam sendo uma das toxicidades mais significativas com esse agente.
- Fototerapia
 - O psoraleno com ultravioleta A (UV-A) (PUVA) ou UV-B (PUVB) de banda estreita pode ser eficaz, sobretudo se não houver esclerose presente. A fototerapia é administrada na pele como PUVA ou como FEC (na qual os leucócitos são obtidos do sangue periférico por aférese, incubados com 8-MOP, irradiados e, em seguida, reinfundidos no paciente). No entanto, a fototerapia está associada a um aumento do risco de câncer de pele.

Normalmente, essa terapia seria contraindicada em casos de história de câncer de pele, afacia ou fotossensibilidade.

Cuidados de suporte e monitoramento também são componentes vitais do manejo da DECH crônica, com ênfase na profilaxia contra infecções, fisioterapia, estado nutricional, controle da dor e monitoramento das interações medicamentosas e dos efeitos adversos relacionados aos medicamentos. Frequentemente, os pacientes requerem um acompanhamento rigoroso e comunicação contínua com o médico do tratamento para otimizar os cuidados globais fornecidos. O reconhecimento precoce das características de alto risco, como trombocitopenia, DECH crônica de início progressivo, comprometimento cutâneo extenso com características esclerodermatosas e comprometimento de múltiplos órgãos, bem como a intervenção precoce apropriada, são considerações importantes no manejo global.^[1] ^[118] ^[8] Intervalos e exames de monitoramento em adultos foram sugeridos e publicados,^[20] e também estão disponíveis para crianças e adolescentes.^[61] Uma série de grupos de trabalho consensual patrocinados pelo NIH forneceu uma diretriz abrangente para terapias auxiliares e de cuidados de suporte em pacientes com a DECH crônica.^[119] O National Marrow Donor Program (NMDP) forneceu diretrizes de acompanhamento em longo prazo para sobreviventes de HCT alogênico.^[120]

Sistemas de órgãos afetados pela DECH crônica: monitoramento e tratamento

Um monitoramento em série rigoroso de todos os sistemas de órgãos é recomendado para promover a detecção e intervenção precoces com a intenção de reverter ou prevenir a progressão das manifestações da DECH crônica e das toxicidades associadas ao tratamento. As terapias auxiliares e de cuidados de suporte são comumente empregadas em associação com o tratamento da DECH sistêmica, e em alguns casos seu uso possa contornar a necessidade de um tratamento sistêmico ou permitir a redução de doses de agentes sistêmicos.

Doenças infecciosas e imunológicas

- Imunizações e profilaxias contra o *Pneumocystis carinii*, vírus da varicela-zóster e bactérias encapsuladas devem se basear em diretrizes.^[121]
- Frequentemente, as infecções são a principal causa ou fator contribuinte nos casos de mortes decorrentes da DECH crônica. A profilaxia antibacteriana é administrada a todos os pacientes com DECH crônica, contanto que imunossuppressores sistêmicos estejam sendo administrados. A pneumonia por *Pneumocystis* <6 meses após um HCT está fortemente associada à DECH crônica. Todos os pacientes que recebem imunossupressão após um HCT alogênico devem receber a profilaxia para *Pneumocystis*.
- A maioria dos especialistas defende o uso da vacina contra *Haemophilus influenzae* do tipo b e a vacina contra Influenza (não viva, atenuada). Não devem ser administradas vacinas de vírus vivo, incluindo a vacina da gripe (influenza) com vírus vivo atenuado nem a tríplice viral.
- Considerar reposição de imunoglobulina intravenosa (IGIV) com base nos níveis e nas infecções recorrentes. A administração universal da IGIV após um HCT não demonstrou conferir benefícios clínicos e deve ser evitada.
- Nenhuma evidência atual dá suporte ao uso de agentes ativados por fungos.
- Monitoramento para infecção (viral, bacteriana, fúngica e atípica).
- Cobertura antibacteriana parenteral empírica de amplo espectro para febre.
- Agentes antimicrobianos específicos para os organismos.

Pele e anexos

- Fotoproteção.
- Monitoramento para detectar neoplasia.
- Para pele íntegra:
 - Emolientes
 - Corticosteroides tópicos. Lesões cutâneas não escleróticas sem erosões ou ulcerações (por exemplo, parecidas com líquen plano ou placas papuloescamosas) podem responder bem a corticosteroides tópicos e emolientes. O uso prolongado de corticosteroides pode ser complicado por uma atrofia cutânea local e pelo desenvolvimento de estrias.
 - Agentes antipruriginosos.
 - PUVA
 - Inibidores de calcineurina.
- Para erosões/ulcerações:
 - Culturas microbiológicas
 - Antimicrobianos tópicos
 - Filmes protetores ou outros curativos
 - Desbridamento
 - Oxigenoterapia hiperbárica
 - Consulte um especialista em tratamento de feridas.

Boca e cavidade oral^[122]

- Manter uma boa higiene oral/dental
- Considerar limpezas odontológicas rotineiramente e a profilaxia da endocardite
- Monitoramento para detectar infecção e neoplasia
- Corticosteroides tópicos de alta ou ultra alta potência e analgésicos
- Corticosteroide sistêmico e intralesional na doença esclerótica
- Exercícios de alongamento
- Terapia para ressecamento oral.

Comprometimento das glândulas salivares:

- Ingestão regular de água
- Substituto e/ou estimulante de glândulas salivares
- Terapia com fluoreto no domicílio.

Olhos

- Fotoproteção
- Monitoramento para detectar infecção, formação de catarata e aumento da pressão intraocular
- Lágrimas artificiais
- Pomadas oculares
- Corticosteroides tópicos ou ciclosporina
- Oclusão punctal
- Ambiente umidificado
- Protetor ocular oclusivo ou com câmara hidratante

- Cevimelina ou pilocarpina
- Tarsorrafia
- Lentes de contato esclerais gás permeáveis
- Soro autólogo, culturas microbiológicas
- Antimicrobianos tópicos.

Vulva e vagina

- Vigilância para detectar deficiência de estrogênio, infecção (por exemplo, vírus do herpes simples, papilomavírus humano, levedura, bacteriana), neoplasia
- Lubrificantes à base de água
- Estrogênios tópicos
- Corticosteroides tópicos ou inibidores de calcineurina
- Dilatadores
- Cirurgia para sinéquias/obliteração extensas
- Consulta ginecológica precoce.

Trato gastrointestinal e fígado

- Monitoramento para detectar infecção (por exemplo, viral, fúngica)
- Eliminar outras possíveis etiologias
- Modificação alimentar, suplementação de enzimas para má absorção, manejo do refluxo gastrointestinal, dilatação esofágica, ácido ursodesoxicólico.

Pulmões

- Monitoramento para infecção (por exemplo, *Pneumocystis carinii*, viral, fúngica, bacteriana)
- Eliminar outras possíveis etiologias (por exemplo, infecção, refluxo gastrointestinal)
- Corticosteroides e/ou broncodilatadores inalatórios
- Oxigênio suplementar
- Reabilitação pulmonar
- Consideração de um transplante pulmonar em candidatos apropriados.

Hematopoético

- Monitoramento para infecção (por exemplo, citomegalovírus, parvovírus)
- Eliminar outras possíveis etiologias (por exemplo, toxicidade medicamentosa, infecção)
- Fatores de crescimento hematopoéticos, imunoglobulina intravenosa para citopenias imunes.

Neurológica

- Monitoramento do nível medicamentoso da calcineurina
- Profilaxia de convulsão, incluindo controle da pressão arterial, reposição eletrolítica, anticonvulsivantes
- Terapia ocupacional e fisioterapia
- Tratamento das síndromes neuropáticas com antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) ou anticonvulsivantes.

Musculoesquelético

- O metabolismo mineral ósseo é perturbado após um HCT alogênico, mesmo a >6 anos. As anormalidades incluem um aumento na reabsorção óssea, redução na formação óssea,

osteopenia e osteoporose. Após um HCT, a densidade mineral óssea (DMO) do colo do fêmur pode ser mais afetada que as vértebras, diferentemente da osteoporose menopausada.

- O manejo deve incluir o monitoramento para redução da amplitude de movimento, medição da densidade óssea, níveis de cálcio e 25-OH vitamina D.
- Tratamentos apropriados podem incluir a fisioterapia, suplementos de cálcio e vitamina D e bifosfonatos para osteopenia e osteoporose.

Especialistas

O manejo da DECH requer uma abordagem multidisciplinar e o esforço da equipe. Profissionais especializados devem ser envolvidos no tratamento da DECH desde o início, seguidos por um acompanhamento de longo prazo apropriado dos pacientes com DECH aguda e/ou crônica. Os profissionais podem incluir especialistas em doenças infecciosas, dermatologistas, gastroenterologistas, nutricionistas, fisioterapeutas, cardiologistas, pneumologistas, oftalmologistas, dentistas, ginecologistas, reumatologistas e urologistas.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial (resumo)		
receptor de transplante de células hematopoéticas (HCT)		
	1a	profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)
Agudo (resumo)		
agudo: grau I		
	1a	corticosteroide tópico
agudo: grau II-IV		
<div> <div></div> <div>falta de resposta ou progressão da doença</div> </div>	1a	corticosteroide sistêmico
	mais	inibidor de calcineurina
	adjunto	corticosteroide tópico ou oral-tópico
	adjunto	agente imunossupressor adicional ± ingresso em um ensaio clínico
Em curso (resumo)		
crônico		

Em curso		(resumo)
	1a	corticosteroide sistêmico + inibidor de calcineurina
	mais	profilaxia antibacteriana
	mais	profilaxia contra <i>Pneumocystis</i>
	mais	vacinações
	mais	suporte nutricional
	adjunto	agente imunossupressor adicional
	adjunto	profilaxia antiviral
	adjunto	terapia antifúngica
	adjunto	imunoglobulina intravenosa
■ comprometimento de pele íntegra	adjunto	emoliente
	adjunto	corticosteroide tópico
	adjunto	antipruriginoso
	adjunto	inibidor de calcineurina tópico
	adjunto	PUVA (psoraleno + raios ultravioleta A)
	adjunto	agente clareador tópico
■ comprometimento de pele não íntegra	adjunto	curativos especializados para feridas
	adjunto	antimicrobianos tópicos
	adjunto	terapias cutâneas especializadas
	adjunto	oxigenoterapia hiperbárica
■ comprometimento das mucosas da boca ou da cavidade oral	adjunto	corticosteroide tópico ou tacrolimo
	adjunto	enxaguante bucal
	adjunto	analgesia tópica
■ comprometimento das glândulas salivares	adjunto	ingestão regular de água + saliva artificial
	adjunto	estimulante salivar
	adjunto	terapia com fluoreto no domicílio
■ doença oral esclerótica	adjunto	corticosteroide sistêmico e intralesional
	adjunto	exercícios de alongamento
■ comprometimento ocular	adjunto	lágrimas artificiais ou estimulante lacrimal

Em curso

(resumo)

	adjunto	corticosteroide, ciclosporina ou colírio de soro autólogo
	adjunto	controle de evaporação
	adjunto	oclusão do ducto lacrimal
	adjunto	lentes de contato esclerais
	adjunto	tarsorrafia
■ comprometimento vulvar e vaginal	adjunto	medidas de higienização
	adjunto	estrogênio tópico com/sem dilatador
	adjunto	corticosteroide tópico ou inibidor de calcineurina
	adjunto	lise cirúrgica
■ comprometimento do trato gastrointestinal: odinofagia e disfagia	adjunto	lubrificante oral
	adjunto	dilatação esofágica
■ comprometimento do trato gastrointestinal: diarreia	adjunto	suplementação com enzimas pancreáticas
■ comprometimento hepático	adjunto	ácido ursodesoxicólico
■ comprometimento pulmonar	adjunto	broncodilatador por via inalatória
	adjunto	corticosteroide inalatório
	adjunto	reabilitação pulmonar
	adjunto	oxigênio suplementar
■ comprometimento hematopoético: citopenias	adjunto	imunoglobulina intravenosa
	adjunto	fator de crescimento
■ comprometimento neurológico	adjunto	antidepressivo ou anticonvulsivante
	adjunto	analgésicos opioides
	adjunto	terapia ocupacional e fisioterapia
■ comprometimento musculoesquelético: fasciite ou contraturas	adjunto	terapia ocupacional e fisioterapia
	adjunto	liberação cirúrgica

Em curso		(resumo)
■	comprometimento musculoesquelético: osteopenia e osteoporose	adjunto terapia da osteoporose

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

receptor de transplante de células hematopoéticas (HCT)

1a profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

Opções primárias

» **metotrexato**: crianças e adultos: o esquema terapêutico difere de acordo com o protocolo local; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **micofenolato de mofetila**: crianças: 600 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa/oral duas vezes ao dia, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 1000-1500 mg por via intravenosa/oral duas vezes ao dia, máximo de 3000 mg/dia

--E--

» **ciclosporina**: crianças e adultos: 3-6 mg/kg/dia por via intravenosa até que o tratamento por via oral seja tolerado; ou 10-15 mg/kg/dia por via oral inicialmente por 1-2 semanas, reduzir gradualmente para a dose de manutenção de 5-10 mg/kg/dia
janela terapêutica: 120-200 nanogramas/mL.

-ou-

» **tacrolimo**: crianças e adultos: 0.03 mg/kg/dia por via intravenosa até que o tratamento por via oral seja tolerado; ou 0.12 mg/kg/dia por via oral administrado em 2 doses fracionadas
janela terapêutica: 5-10 nanogramas/mL.

Opções secundárias

» **sirolimo**: crianças >12 anos de idade e adultos < 40 kg: 3 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via oral em dose única, seguidos por 1 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia; crianças >12 anos de idade e adultos ≥40 kg: 12 mg por via oral em dose única, seguidos por 4 mg uma vez ao dia
Janela terapêutica: 3-12 nanogramas/mL.

-e-

» **tacrolimo**: crianças e adultos: 0.03 mg/kg/dia por via intravenosa até que o tratamento por via oral seja tolerado; ou 0.12 mg/kg/

Inicial

dia por via oral administrado em 2 doses fracionadas
janela terapêutica: 5-10 nanogramas/mL.

» Os esquemas padrão para a profilaxia da DECH abrangem um inibidor de calcineurina (por exemplo, ciclosporina ou tacrolimo) associado a um metotrexato ou micofenolato de baixa dose.^{[54] [73] [74] [75] [76] [77] [78] [79] [80] [81]}

» Os resultados de uma metanálise não revelaram diferenças na mortalidade por todas as causas entre o tacrolimo associado ao metotrexato e ciclosporina associada ao metotrexato.^[82] No entanto, o regime anterior foi superior no que diz respeito à redução da DECH aguda.^[82]

» Uma revisão Cochrane revelou que micofenolato e metotrexato são similarmente eficazes para a prevenção da DECH aguda.^[80] No entanto, o micofenolato pode apresentar um perfil de toxicidade mais favorável que o metotrexato.^[80]

» Um esquema alternativo para a profilaxia da DECH é o tacrolimo associado ao sirolimo.^{[83] [84] [85] [86]} Um ensaio de fase III (Bone Marrow Transplant Clinical Trials Network [BMT CTN] 0402) não encontrou diferenças significativas na incidência de DECH aguda (até o dia 114) entre tacrolimo associado ao sirolimo e tacrolimo associado ao metotrexato.^[86]

» É uma prática padrão iniciar medicamentos profiláticos antes do transplante; consulte os protocolos locais para obter orientação sobre quando iniciar a terapia. As doses devem ser reduzidas gradualmente de acordo com a resposta e com os níveis séricos do medicamento, conforme apropriado. O tacrolimo, sirolimo e micofenolato geralmente são administrados por um período de várias semanas a meses, dependendo do protocolo institucional e da resposta do paciente.

Agudo

agudo: grau I

1a corticosteroide tópico

Opções primárias

» **triancinolona tópica:** (0.1%) crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) do

Agudo

corpo duas ou três vezes ao dia quando necessário

OU

» **hidrocortisona tópica:** (0.5%) crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) da face duas ou três vezes ao dia quando necessário

» Os corticosteroides tópicos são o padrão do tratamento de cuidados para a DECH que afeta apenas a pele (grau global I) para estágio 1 ou 2 com <50% de comprometimento por rash da área de superfície corporal.

» A hidrocortisona deve ser usada na face. Já a triancinolona é reservada para uso corporal.

agudo: grau II-IV

1a corticosteroide sistêmico

Opções primárias

» **metilprednisolona:** crianças e adultos: 1-2 mg/kg/dia por via intravenosa/oral

» Corticosteroides sistêmicos são iniciados para DECH cutânea grave e/ou qualquer comprometimento da DECH (grau II-IV). A metilprednisolona é o tratamento inicial padrão nessa situação.

» Dependendo do estado clínico do paciente, a metilprednisolona pode ser administrada por via intravenosa ou oral. Se o tratamento do paciente for iniciado por via intravenosa, geralmente ele sofrerá uma transição para o medicamento por via oral assim que possível.

» Altas doses de corticosteroides (>2 mg/kg/dia) falharam em mostrar qualquer vantagem em relação à taxa de resposta, mortalidade sem recidiva e sobrevida global em comparação com os esquemas de baixa dose.[87] Aproximadamente 20% a 40% dos pacientes têm uma resposta duradoura em longo prazo.[88] [89] [90] [91]

» Não há programações padrão de redução gradual de corticosteroides. Geralmente, as programações de retirada gradual são influenciadas pela resposta clínica do paciente, bem como pelas circunstâncias (por exemplo, risco de recidiva, presença ou ausência de infecção ou outras complicações relacionadas aos corticosteroides). Um esquema de redução

Agudo

mais

gradual comumente reportado ocorre ao longo de 8 a 12 semanas.

inibidor de calcineurina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **tacrolimo**: crianças e adultos: 0.03 mg/kg/dia por via intravenosa até que o tratamento por via oral seja tolerado; ou 0.12 mg/kg/dia por via oral administrado em 2 doses fracionadas
janela terapêutica: 5-10 nanogramas/mL.

OU

» **ciclosporina**: crianças e adultos: 3-6 mg/kg/dia por via intravenosa até que o tratamento por via oral seja tolerado; ou 10-15 mg/kg/dia por via oral inicialmente por 1-2 semanas, reduzir gradualmente para a dose de manutenção de 5-10 mg/kg/dia
janela terapêutica: 120-200 nanogramas/mL.

» Os pacientes continuam com a terapia à base de calcineurina durante o tratamento da DECH aguda, geralmente com a mesma dose que o esquema profilático.

» Se o inibidor de calcineurina profilático já foi reduzido gradualmente até sua suspensão ou se foi descontinuado devido às toxicidades, geralmente ele é reintroduzido (a critério do médico e dependendo do grau de toxicidade).

» As doses devem ser reduzidas gradualmente de acordo com a resposta e com os níveis séricos do medicamento. Geralmente, esses medicamentos são administrados por um período de várias semanas a meses, dependendo do protocolo institucional e da resposta do paciente.

adjunto

corticosteroide tópico ou oral-tópico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **triancinolona tópica**: (0.1%) crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) do corpo duas ou três vezes ao dia quando necessário

OU

Agudo

» **hidrocortisona tópica**: (0.5%) crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) da face duas ou três vezes ao dia quando necessário

OU

» **budesonida**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 9 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **dipropionato de beclometasona**: adultos: 5 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã

» Os corticosteroides tópicos adjuvantes são utilizados quando há algum comprometimento cutâneo presente. A hidrocortisona deve ser usada na face. Já a triancinolona é reservada para uso corporal.

» Além dos corticosteroides tópicos para a pele, alguns centros usam corticosteroides topicamente ativos tomados por via oral (corticosteroides orais-tópicos) para casos confirmados de DECH gastrointestinal.[92] [93] Essas formulações têm um alto metabolismo de primeira passagem; portanto, elas reduzem a absorção sistêmica, que produz efeitos locais, embora ainda ocorram alguns efeitos sistêmicos.

» A budesonida oral-tópica, combinada a um corticosteroide sistêmico, foi estudada em um estudo pequeno, monocêntrico, de 22 pacientes com DECH gastrointestinal aguda.[93] Uma resposta completa foi obtida em 77% dos pacientes tratados com budesonida comparada com 32% de resposta global no grupo-controle histórico.[93]

» Um ensaio randomizado revelou que, em comparação ao placebo, a beclometasona oral-tópica permitiu que a prednisolona fosse rapidamente reduzida com poucas recidivas de DECH gastrointestinal.[92] O tratamento com beclometasona oral-tópica melhorou a sobrevida no dia 200 e 1 ano pós-transplante.[92] Outros ensaios da beclometasona oral-tópica com prednisolona para tratamento da DECH gastrointestinal estão atualmente em andamento.

■ **falta de resposta ou progressão da doença**

adjunto

agente imunossupressor adicional ± ingresso em um ensaio clínico

Agudo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **micofenolato de mofetila**: crianças: 600 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa/oral duas vezes ao dia, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 1000-1500 mg por via intravenosa/oral duas vezes ao dia, máximo de 3000 mg/dia

OU

» **imunoglobulina antitimocítica (coelho)**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **imunoglobulina linfocitária, globulina antitimocítica (equina)**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fotofereze extracorpórea**

OU

» **sirolimo**: crianças >12 anos de idade e adultos < 40 kg: 3 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via oral em dose única, seguidos por 1 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia; crianças >12 anos de idade e adultos ≥40 kg: 12 mg por via oral em dose única, seguidos por 4 mg uma vez ao dia
Janela terapêutica: 3-12 nanogramas/mL.

OU

» **etanercepte**: crianças e adultos: 0.4 mg/kg por via subcutânea duas vezes por semana, máximo de 50 mg/semana

OU

» **infiximabe**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 10 mg/kg por via intravenosa uma vez por semana por 3-8 semanas

OU

Agudo

» **pentostatina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; 1.5 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa nos dias 1-3 e nos dias 15-17

OU

» **aléntuzumabe**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ciclofosfamida**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Se houver progressão da doença ou falta de resposta após 3 a 7 dias de terapia sistêmica com corticosteroide e inibidor de calcineurina, será necessário realizar uma terapia imunossupressora adicional, embora isso cause um aumento do risco de infecções com risco de vida (devido à imunossupressão e linfopenia) e/ou um aumento do risco de disfunção de múltiplos órgãos.

» A abordagem de tratamento para um paciente com DECH aguda refratária a corticosteroides é personalizada de acordo com cada caso, a critério dos médicos e do centro.[94]

» Diversos agentes foram utilizados, e variadas taxas de resposta foram relatadas a partir de ensaios monocêntricos e multicêntricos.[95] No entanto, não há uma prática uniforme referente à escolha de agentes adicionais ou ordem de agentes após a ocorrência de DECH refratária. Fazer parte de um ensaio clínico pode ser apropriado.

» Agentes que podem ser considerados para terapia imunossupressora adicional incluem: micofenolato,[96] globulina antitímocítica (GAT)[97] [98] [99] sirolimo,[100] [101] etanercepte,[102] infliximabe,[103] aléntuzumabe,[104] [105] [106] [107] pentostatina,[123] [108] e ciclofosfamida.[109]

» Pode ser utilizada fotoférese extracorpórea. Ela envolve a exposição de células mononucleares sanguíneas periféricas ao 8-metoxipsoraleno fotoativado (8-MOP) e à radiação ultravioleta A. O 8-MOP ativado se liga covalentemente e forma pontes intercadeias no

Agudo

ácido desoxirribonucleico (DNA), iniciando a apoptose.[110]

Em curso

crônico

1a corticosteroide sistêmico + inibidor de calcineurina

Opções primárias

» **metilprednisolona**: crianças e adultos: 1-2 mg/kg/dia por via intravenosa/oral

--E--

» **tacrolimo**: crianças e adultos: 0.03 mg/kg/dia por via intravenosa até que o tratamento por via oral seja tolerado; ou 0.12 mg/kg/dia por via oral administrado em 2 doses fracionadas

janela terapêutica: 5-10 nanogramas/mL.

-ou-

» **ciclosporina**: crianças e adultos: 3-6 mg/kg/dia por via intravenosa até que o tratamento por via oral seja tolerado; ou 10-15 mg/kg/dia por via oral inicialmente por 1-2 semanas, reduzir gradualmente para a dose de manutenção de 5-10 mg/kg/dia
janela terapêutica: 120-200 nanogramas/mL.

» A terapia de primeira linha mais amplamente utilizada para os pacientes com DECH crônica é uma combinação de corticosteroides sistêmicos e um inibidor sistêmico de calcineurina.

» As diretrizes do National Institutes of Health (NIH) recomendam esse tratamento se houver três ou mais órgãos comprometidos ou se qualquer órgão individual tiver um escore de gravidade acima de 2.[1] No entanto, um monitoramento em série rigoroso de todos os sistemas de órgãos é recomendado para promover a detecção e intervenção precoces com a intenção de reverter ou prevenir a progressão das manifestações da DECH crônica e das toxicidades associadas ao tratamento.

» As terapias auxiliares e de cuidados de suporte são comumente empregadas em associação com o tratamento da DECH sistêmica e, em alguns casos, seu uso pode contornar a necessidade de um tratamento sistêmico ou permitir a redução de doses de agentes sistêmicos.

mais profilaxia antibacteriana

Em curso

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fenoximetilpenicilina**: crianças <5 anos de idade: 125 mg por via oral duas vezes ao dia; crianças ≥5 anos e adultos: 250 mg por via oral duas vezes ao dia; adultos: 250-750 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **azitromicina**: adultos: 250 mg por via oral uma vez ao dia ou três vezes por semana

OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças > 2 meses de idade: 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia; adultos: 160/800 mg por via oral uma vez ao dia
A dose pediátrica refere-se ao componente trimetoprima.

» Requer cobertura contra bactérias encapsuladas, sobretudo o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*.

» A fenoximetilpenicilina é o agente profilático de escolha quando a frequência de *S pneumoniae* resistente à penicilina for baixa. As alternativas incluem a azitromicina ou outros macrolídeos e quinolonas de última geração, embora as interações medicamentosas possam causar problemas. O uso diário de sulfametoxazol/trimetoprima também tem sido utilizado para essa indicação, mas sua eficácia não foi demonstrada.

» A profilaxia antibiótica antes de procedimentos odontológicos e outros procedimentos invasivos nesses pacientes não foi estudada, e não se obteve um consenso.

mais

profilaxia contra *Pneumocystis*

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças >2 meses de idade: 150 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via oral três vezes por semana, dose diária administrada em doses fracionadas a cada 12 horas;

Em curso

adultos: 160/800 mg por via oral uma vez ao dia ou três vezes por semana

OU

» **dapsona**: crianças > 1 mês de idade: 2 mg/kg/dia por via oral, máximo 100 mg/dia; adultos: 100 por via oral uma vez ao dia

OU

» **pentamidina por via inalatória**: crianças > 4 anos de idade e adultos: 300 mg por via inalatória a cada 4 semanas

OU

» **atovaquona**: crianças > 13 anos de idade e adultos: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

» A pneumonia por *Pneumocystis* <6 meses após um transplante de células hematopoéticas alogênicas (HCT) está fortemente associada à DECH crônica. Todos os pacientes que recebem imunossupressão após um HCT alogênico devem receber a profilaxia para *Pneumocystis*.

» Não se sabe por quanto tempo a profilaxia deve ser continuada depois de interromper a imunossupressão, e as práticas variam muito entre os centros.

» Os agentes utilizados incluem sulfametoxazol/trimetoprima, pentamidina, dapsona e atovaquona. O sulfametoxazol/trimetoprima também fornece uma profilaxia contra a toxoplasmose e nocardia.

mais

vacinações

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A maioria dos especialistas defende o uso da vacina contra *Haemophilus influenzae* do tipo b e a vacina contra Influenza (não viva, atenuada).

» Não devem ser administradas vacinas de vírus vivo, incluindo a vacina da gripe (influenza) de vírus vivo atenuado nem a tríplice viral.

» Os contactantes domiciliares não devem receber a vacina oral contra poliomielite.

» Outras vacinas que podem ser consideradas incluem toxoide diftérico e tetânico, pneumococos e hepatite B, hepatite A, meningocócica e papilomavírus humano (HPV).

Em curso

mais

suporte nutricional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em pacientes com DECH crônica extensa, a perda de peso pode ser resultado de um aumento de atividade do glucagon e da noradrenalina, os quais causam um aumento da energia despendida em repouso e alteração nas taxas de gordura e oxidação de carboidrato.

» Mais de 40% dos pacientes com DECH ficam desnutridos; portanto, é extremamente importante que eles recebam aconselhamento e suporte nutricionais.

adjunto

agente imunossupressor adicional

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ibrutinibe**: adultos: 420 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **micofenolato de mofetila**: crianças: 600 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa/oral duas vezes ao dia, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 1000-1500 mg por via intravenosa/oral duas vezes ao dia, máximo de 3000 mg/dia

OU

» **rituximabe**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 semanas

OU

» **sirolimo**: crianças >12 anos de idade e adultos < 40 kg: 3 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via oral em dose única, seguidos por 1 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia; crianças >12 anos de idade e adultos ≥40 kg: 12 mg por via oral em dose única, seguidos por 4 mg uma vez ao dia
Janela terapêutica: 3-12 nanogramas/mL.

OU

Em curso

» **pentostatina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; 1.5 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa nos dias 1-3 e nos dias 15-17

» Se houver falta de uma resposta adequada aos corticosteroides sistêmicos e a um inibidor de calcineurina, poderão ser necessários imunossuppressores adicionais. O grupo de trabalho do NIH define a falha da terapia imunossupressora inicial ou a necessidade de uma terapia secundária da seguinte forma:

» 1) evolução da DECH crônica, independentemente da terapia de primeira linha ideal (>1 mg/kg/dia de prednisolona por 2 semanas); 2) sem melhora após 4 a 8 semanas de terapia sustentada ou 3) impossibilidade de redução gradual da posologia de corticosteroide.[1] [111]

» Terapias imunossupressoras adicionais utilizadas na DECH crônica variam de acordo com a prática institucional, e podem incluir ibrutinibe,[112] micofenolato,[113] rituximabe,[114] [115] sirolimo,[116] ou pentostatina.[117]

» A fototerapia (PUVA) ou UV-B (PUVB) de banda estreita pode ser eficaz, sobretudo se não houver esclerose presente.

adjunto

profilaxia antiviral

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **aciclovir**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **valaciclovir**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **ganciclovir**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 5 mg/kg por via intravenosa duas vezes ao dia ou 1000 mg por via oral três vezes ao dia

Em curso

OU

» **foscarnete**: crianças e adultos: 90 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

» Aproximadamente 30% a 60% dos pacientes desenvolvem um episódio de zóster durante o primeiro ano após a descontinuação da profilaxia pós-transplante. Alguns especialistas utilizam a profilaxia antiviral em longo prazo para prevenir uma infecção recorrente por vírus do herpes simples (HSV) e vírus da varicela-zóster (VZV) entre receptores de transplante de células hematopoéticas (HCT) alogênico com uma imunodeficiência grave em longo prazo, mas evidências atuais não dão suporte à administração de rotina da profilaxia antiviral para o HSV em pacientes com a DECH crônica. Se os pacientes soronegativos para VZV com DECH crônica forem expostos à varicela (doença primária ou pós-vacinação), a imunoglobulina do VZV deverá ser administrada dentro de 96 horas.

» A doença por citomegalovírus (CMV) após o dia 100 se tornou mais comum. A melhor estratégia para monitorar e tratar o CMV após o dia 100 não foi definida. Os pacientes com DECH ativa, uma história de reativação do CMV durante os 3 primeiros meses e linfopenia apresentam maior risco de reativação do CMV e morte. Alguns centros continuam realizando o monitoramento da infecção por CMV após o dia 100 por meio de testes de antigenemia pp65 ou reação em cadeia da polimerase, seguidos por uma terapia preventiva, com base nos riscos individuais conforme determinado pela sorologia do doador e do receptor, como mostrado a seguir:

» 1) Soronegativo para CMV (doador e receptor): verificações sem profilaxia, sem antigenemia (ou reação em cadeia da polimerase).

» 2) Soropositivo para CMV (doador e receptor): Sem história de infecção por CMV: teste de monitoramento do CMV (antigenemia ou reação em cadeia da polimerase) a cada 1 a 4 semanas.

» 3) História de infecção por CMV ou doença: teste semanal de monitoramento do CMV (antigenemia ou reação em cadeia da polimerase) e tratamento preventivo assim como durante os primeiros 100 dias.

Em curso

» Alguns pesquisadores defenderam o tratamento empírico precoce da gripe (influenza) com inibidores da neuraminidase durante os surtos de gripe (influenza) ao utilizar as regras de predição baseadas nos sintomas e sinais, embora não haja evidências para dar suporte a essa prática.

» Um ensaio randomizado de terapia preventiva para a prevenção da doença por CMV após um HCT alogênico sugere que uma baixa dose de ganciclovir pode ser tão eficaz quanto uma dose padrão de ganciclovir nesses pacientes.^[124] No entanto, estudos adicionais são necessários para validar esses achados.

adjunto terapia antifúngica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fluconazol**: crianças: 3-12 mg/kg por via oral/intravenosa uma vez ao dia; adultos: 100 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

OU

» **voriconazol**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **micafungina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 50 mg por via intravenosa uma vez ao dia

» Infecções invasivas por fungos são uma preocupação significativa em pacientes que recebem imunossupressores para DECH.^[125]^[126]

» Não há evidências para dar suporte ao uso da profilaxia antifúngica >75 dias após o transplante alogênico de células hematopoéticas (HCT).

» Alguns centros prescrevem antifúngicos profiláticos para os pacientes com DECH crônica, mas essa abordagem continua especulativa.

adjunto imunoglobulina intravenosa

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A administração universal da imunoglobulina intravenosa (IGIV) após um transplante de células hematopoéticas (HCT) alogênico não demonstrou conferir benefícios clínicos e deve ser evitada.

» Em pacientes com hipogamaglobulinemia causada por outros distúrbios, a administração de IGIV para manter os níveis de imunoglobulina G (IgG) >400 mg/dL foi associada a uma redução da incidência de infecções bacterianas graves.

» A IGIV pode ser considerada para pacientes >90 dias após o HCT, os quais têm infecções sinopulmonares recorrentes e níveis séricos de IgG <400 mg/dL.

» Alguns especialistas recomendam o monitoramento dos níveis de IgG e a administração rotineira de IGIV na DECH crônica, mas não há dados que demonstrem que essa abordagem melhore os desfechos.

» O ciclo do tratamento depende dos níveis séricos de IgG.

■ **comprometimento de pele íntegra**

adjunto

emoliente

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A lubrificação regular da pele seca, mas íntegra, com emolientes pode reduzir o prurido e manter a integridade da pele.

adjunto

corticosteroide tópico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **desonida tópica**: (0.05%) crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia quando necessário

OU

» **hidrocortisona tópica**: (0.5%) crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia quando necessário

OU

Em curso

» **triancinolona tópica**: (0.1%) crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia quando necessário

Opções secundárias

» **fluocinonida tópica**: (0.05%) crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia quando necessário

Opções terciárias

» **clobetasol tópico**: (0.05%) crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia quando necessário, máximo 14 dias de uso

» Para lesões abaixo do pescoço, o tratamento deve começar com uma formulação de baixa ou média intensidade (por exemplo, desonida, hidrocortisona, triancinolona). Em casos sem resposta clínica, uma oclusão em curto prazo com corticosteroides de média intensidade com toalhas úmidas (curativos úmidos) aumenta a hidratação cutânea e a penetração do medicamento. Quando isso é impraticável, corticosteroides de maior potência, como fluocinonida podem ser úteis. Os corticosteroides tópicos mais potentes (por exemplo, clobetasol) não devem ser usados sob oclusão. O uso de curativos úmidos e corticosteroides com potência de média intensidade devem ser limitados a 14 dias consecutivos, se possível.

» Na face, axilas e virilha, os corticosteroides de menor potência (hidrocortisona e desonida) são preferíveis para uso em longo prazo. É possível utilizar emolientes após a aplicação e, sendo oclusivo, pode aumentar a potência do corticosteroide.

adjunto antipruriginoso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidrocortisona/pramocaína tópica**: crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) três a quatro vezes ao dia, conforme necessário

Opções secundárias

» **difenidramina**: crianças de 2-5 anos de idade: 6.25 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 37.5 mg/

Em curso

dia; crianças com 6-11 anos de idade: 12.5 a 25 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 150 mg/dia; crianças >11 anos de idade e adultos: 25-50 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 300 mg/dia

OU

» **hidroxizina**: crianças ≤40 kg: 2 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas, quando necessário; crianças > 40 kg e adultos: 25 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

OU

» **doxepina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 10-25 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar, conforme necessário

» O prurido relacionado à DECH geralmente responde à terapia imunossupressora; porém, outros tratamentos adjuvantes podem ser úteis.

adjunto

inibidor de calcineurina tópico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **tacrolimo tópico**: (0.03%) crianças > 2 anos de idade e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia; (0.1%) adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

OU

» **pimecrolimo tópico**: (1%) crianças >2 anos de idade e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

» Reportado como responsável pela melhora do eritema e prurido em alguns pacientes.

adjunto

PUVA (psoraleno + raios ultravioleta A)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pode ser eficaz, sobretudo quando não há esclerose presente. A fototerapia pode ser administrada 2 a 3 vezes por semana. Normalmente, essa terapia seria contraindicada em casos de história de câncer de pele, afacia

Em curso

■ comprometimento de pele não íntegra

adjunto

ou fotossensibilidade em razão do aumento do risco de câncer de pele.

agente clareador tópico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroquinona tópica:** (4%) crianças >12 anos de idade e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

OU

» **tretinoína tópica:** (0.025 a 0.05%) crianças >12 anos de idade e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia ao deitar

» Pode ser utilizado para tratar hiperpigmentação pós-inflamatória no contexto de uma doença inativa.

adjunto

curativos especializados para feridas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Na pele descoberta, podem-se usar curativos e filmes protetores especializados para manter o local hidratado, o que melhora o reparo do epitélio, a lise do tecido necrótico e a fagocitose dos resíduos necróticos.

adjunto

antimicrobianos tópicos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **mupirocina tópica:** (2%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) três vezes ao dia

» Se indicado, antimicrobianos tópicos, como mupirocina podem ser úteis.

adjunto

terapias cutâneas especializadas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O tratamento mais adequado de feridas complexas é feito sob a orientação de um cirurgião plástico.

» As feridas com cicatrização lenta podem ser tratadas com produtos à base de ácido hialurônico, produtos à base de colágeno ou produtos à base de fibroblastos e ceratinócitos.

Em curso

■ comprometimento das mucosas da boca ou da cavidade oral

adjunto

» Feridas que não cicatrizam e afetam a derme podem se beneficiar de produtos à base de fatores de crescimento derivados de plaquetas.

oxigenoterapia hiperbárica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Este tratamento especializado tem sido usado para tratar feridas hipóxicas, mas pode não estar amplamente disponível.

adjunto

corticosteroide tópico ou tacrolimo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **triancinolona acetonida tópica**: (pasta oral a 0.1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia

OU

» **fluocinonida tópica**: (0.05% gel) crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia

OU

» **clobetasol tópico**: (0.05% gel) crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia

OU

» **dipropionato de betametasona tópico**: (0.05% gel) crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia

OU

» **tacrolimo tópico**: (0.03%) crianças > 2 anos de idade e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia; (0.1%) adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

» Há três componentes possíveis para esse tipo de doença: comprometimento das mucosas, comprometimento das glândulas salivares e comprometimento esclerótico da boca e dos tecidos adjacentes. Antes de iniciar o tratamento, é preciso excluir qualquer infecção por HSV, HPV ou Candida. Isso pode exigir o uso de culturas virais e bacterianas e/ou biópsias.

Em curso

- » As lesões orais novas ou persistentes que ocorrem >3 anos após o HCT alogênico exigem avaliação para câncer secundário (sobretudo carcinoma de células escamosas).
- » A base da terapia de uma doença localizada e sintomática é o gel tópico de corticosteroide de alta potência usado por via oral. A pomada de tacrolimo é uma alternativa.
- » Geralmente, as pomadas à base de vaselina, como o tacrolimo tópico, são menos eficazes na boca que os géis de corticosteroides à base de álcool, mas são preferíveis para o tratamento de lábios rachados causados pela DECH, pois os corticosteroides de alta potência causam atrofia irreversíveis quando aplicados ao longo das bordas vermelhas dos lábios.
- » O uso prolongado de corticosteroides de alta potência deve ser evitado em crianças muito novas devido ao potencial para causar efeitos sistêmicos maiores.
- » A(s) área(s) afetada(s) precisam ser secadas antes da aplicação do medicamento. Além disso, não se deve consumir água nem alimentos nos 30 minutos seguintes à aplicação.

adjunto enxaguante bucal

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Os enxaguantes bucais podem ser usados quando há um comprometimento mais extenso da cavidade oral inteira.
- » Os enxaguantes à base de corticosteroides são uma boa opção de primeira linha. Manifestações orais nas crianças geralmente respondem bem aos enxaguantes à base de dexametasona. O uso prolongado de corticosteroides de alta potência deve ser evitado em crianças muito novas devido ao potencial para causar efeitos sistêmicos maiores.
- » Enxaguantes à base de ciclosporina ou azatioprina podem ser úteis em casos refratários a enxaguantes à base de corticosteroides.
- » Essas soluções são retidas e bochechadas por 4 a 6 minutos e, em seguida, são cuspidas. Isso deve ser repetido 4 a 6 vezes ao dia. Não se deve consumir água nem alimentos nos próximos 30 minutos após a aplicação.
- » Os enxaguantes bucais talvez precisem ser manipulados pelo departamento de farmácia se

Em curso

■ comprometimento das glândulas salivares

adjunto

o medicamento não estiver disponível em uma formulação líquida comercializada.

analgesia tópica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **lidocaína tópica**: (solução viscosa a 2%) 15 mL a cada 3 horas quando necessário (bochechar e cuspir), máximo de 8 doses/dia

OU

» **hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio/simeticona**: 10-20 mL por via oral quatro vezes ao dia, máximo de 500 mg/dia de simeticona

» Pode ser útil quando a DECH sintomática das mucosas prejudica a nutrição.

» Uma combinação de lidocaína com caolim/pectina ou hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio/simeticona e difenidramina pode ser usada como um colutório.

adjunto

ingestão regular de água + saliva artificial

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Esse tipo de comprometimento geralmente se manifesta como boca seca, mucocelos e sensibilidade oral variável a alimentos quentes, frios, picantes e ácidos; sabores menta, como creme dental, e bebidas gaseificadas.

» A ingestão regular de água e o uso de goma de mascar sem açúcar podem ser suficientes.

» Se as medidas simples não forem adequadas, pode-se utilizar hidratantes orais e estimulantes salivares.

adjunto

estimulante salivar

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **cevimelina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dos; adultos: 30 mg por via oral três vezes ao dia

OU

Em curso

■ doença oral esclerótica

adjunto

» **pilocarpina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 5-10 mg por via oral três vezes ao dia

» Na ausência de contraindicações (por exemplo, glaucoma, cardiopatia ou asma), o tratamento com agonistas colinérgicos pode produzir um aumento significativo na secreção salivar.

adjunto **terapia com fluoreto no domicílio**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Mesmo que não haja secura oral subjetiva, disfunção leve das glândulas salivares pode aumentar o risco de cáries, e deve-se oferecer a opção de fluoretos tópicos como uma estratégia de prevenção contra cáries.

adjunto

corticosteroide sistêmico e intralesional

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metilprednisolona**: crianças e adultos: 1-2 mg/kg/dia por via intravenosa

-e-

» **triancinolona acetona**: (40 mg/mL) crianças e adultos: 0.3 a 0.4 mL por via intralesional por centímetro quadrado de lesão

» A terapia tópica isoladamente é insuficiente para tratar a esclerose da pele perioral e dos tecidos adjacentes.

» Nesse caso, é necessário um tratamento sistêmico.

» As injeções adjuvantes de corticosteroide intralesional podem ser úteis, mas frequentemente é necessária uma terapia em longo prazo para manter a resposta.

adjunto

exercícios de alongamento

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os exercícios de alongamento, para aumentar a amplitude de movimento da boca, podem ser úteis para neutralizar a doença esclerótica.

■ comprometimento ocular

adjunto

lágrimas artificiais ou estimulante lacrimal

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

Opções primárias

» **carmelose (solução oftálmica)**: 1-2 gotas no(s) olho(s) afetado(s) quando necessário

OU

» **hidroxipropilcelulose (solução oftálmica)**: inserir pellet de 5 mg no(s) olho(s) afetado(s) uma ou duas vezes ao dia quando necessário

Opções secundárias

» **cevimelina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dosagem; adultos: 30 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **pilocarpina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 5-10 mg por via oral três vezes ao dia

» O uso de lágrimas artificiais sem conservantes reduz a ceratopatia pontuada superficial, diminui os sintomas oculares e melhora a qualidade da visão. Determinadas marcas podem ser melhor toleradas que outras; portanto, os pacientes devem experimentar marcas diferentes para identificar aquela que seja mais benéfica. Formulações mais densas podem ser recomendadas para os pacientes que precisam do uso frequente de lágrimas artificiais; pode-se recomendar uma pomada ao deitar.

» Para pacientes que requerem a aplicação de lágrimas artificiais mais de uma vez por hora, as pellets de hidroxipropilcelulose podem ser mais convenientes.

» Estimulantes lacrimais administrados por via oral podem ser úteis, mas as interações medicamentosas, toxicidades e contraindicações (glaucoma, cardiopatia e asma) precisam ser revistas.

adjunto corticosteroide, ciclosporina ou colírio de soro autólogo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Em curso

» prednisolona (solução oftálmica): (1%)
crianças e adultos: 1 gota em ambos os
olhos duas a quatro vezes ao dia

OU

» fluormetolona (solução oftálmica): (0.1%)
crianças > 2 anos de idade e adultos: 1 gota
em ambos os olhos duas a quatro vezes ao
dia

OU

» loteprednol (solução oftálmica): (0.5%)
adultos: 1-2 gotas em ambos os olhos quatro
vezes ao dia

OU

» ciclosporina (solução oftálmica): (0.05%)
adultos: 1 gota em ambos os olhos duas
vezes ao dia

OU

» colírio de soro autólogo: consulte um
especialista para obter orientação quanto à
dose

» Utilizados para reduzir a inflamação da
superfície ocular e geralmente reservados para
o controle das exacerbações da DECH ocular
durante a redução gradual da imunossupressão
sistêmica.

» O tratamento deve ser cuidadosamente
supervisionado por um oftalmologista.

adjunto**controle de evaporação**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos
pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para reduzir a evaporação, os pacientes
devem ser encorajados a usar compressas
mornas e fazer a higienização das pálpebras
para maximizar o rendimento das glândulas
meibomianas que produzem a camada oleosa
externa do filme lacrimal que protege contra a
evaporação.

» Evitar ambientes com baixa umidade e o uso
de protetores oculares com câmara hidratante
também podem reduzir a evaporação.

» As lentes de contato esclerais podem estar
disponíveis em alguns centros e, em casos

Em curso

		graves, pode ser necessário realizar uma cirurgia (tarsorrafia).
	adjunto	oclusão do ducto lacrimal Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado » Uma oclusão temporária (plugs de silicone) ou permanente (cauterização térmica) do ponto do ducto lacrimal pode proporcionar algum benefício em pacientes com uma síndrome seca grave.
	adjunto	lentes de contato esclerais Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado » As lentes de contato esclerais ventiladas por fluido, gás permeáveis podem ser usadas para proteger a superfície corneana, reduzindo a hiperosmolaridade, dessecação e a força de cisalhamento das pálpebras.
	adjunto	tarsorrafia Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado » Os casos que não puderem ser manejados adequadamente por meios clínicos, a tarsorrafia poderá desempenhar um papel importante.
■ comprometimento vulvar e vaginal	adjunto	medidas de higienização Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado » Reportado em 3% dos receptores de medula óssea e em 15% dos receptores de sangue periférico. A deficiência de estrogênio e as infecções (HPV, HSV, por levedura, bacteriana ou outros patógenos ginecológicos) precisam ser excluídos no diagnóstico inicial e periodicamente durante o manejo desse tipo de DECH. » Os irritantes mecânicos e químicos devem ser evitados. Lavar com água em vez de sabão/sabonete ou produtos de higienização feminina. As pacientes devem ser orientadas a secar a área com ar e a fazerem a higienização de frente para trás. Pequenas quantidades de emolientes ou de creme de lanolina aplicadas na vulva (não na vagina) podem proporcionar algum alívio do prurido ou irritação. Os lubrificantes vaginais à base de água também podem ajudar.
	adjunto	estrogênio tópico com/sem dilatador Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

Opções primárias

» **estrogênios vaginais conjugados**: (creme) aplicar 0.5 a 2 g uma vez ao dia por 3 semanas depois interromper por 1 semana, repetir o ciclo

OU

» **estradiol vaginal**: (anel intravaginal) anel de 50-100 microgramas/dia inserido e substituído a cada 3 meses
A dose refere-se à formulação de acetato de estradiol.

OU

» **estradiol vaginal**: (comprimido intravaginal) 25 microgramas inseridos uma vez ao dia por 2 semanas, depois duas vezes por semana daí em diante

» Se os sintomas vulvovaginais estiverem acompanhados de baixos níveis de estradiol, deve-se iniciar uma terapia com estrogênio tópico com ou sem o uso de dilatador vaginal, a menos que haja contraindicações absolutas, como um aumento do risco de câncer de mama ou de eventos cardiovasculares.

adjunto

corticosteroide tópico ou inibidor de calcineurina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **clobetasol tópico**: (0.05%) adultos: aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) por até duas vezes ao dia; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

OU

» **dipropionato de betametasona tópico**: (0.05%) adultos: aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) por até duas vezes ao dia; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

Opções secundárias

» **tacrolimo tópico**: (0.1%) adultos: aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) por até duas vezes ao dia; consulte um

Em curso

especialista para obter orientação adicional quanto à dose

» Se a região vulvovaginal for a única manifestação clínica da DECH crônica, os agentes imunossupressores tópicos poderão constituir uma terapia primária adequada para controlar as manifestações leves.

» Os corticosteroides de alta potência são a base dessa terapia, embora os inibidores de calcineurina tópicos também tenham sido utilizados.

» Os pacientes devem ser instruídos a fazer o monitoramento para sinais ou sintomas de candidíase, HSV ou HPV durante o tratamento.

adjunto lise cirúrgica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se houver sinéquias vaginais extensas e uma completa obliteração do canal vaginal, poderá ser necessário realizar uma lise cirúrgica com ou sem reconstrução vaginal.

■ **comprometimento do trato gastrointestinal: odinofagia e disfagia**

adjunto lubrificante oral

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os lubrificantes orais, como as soluções de hidroxietilcelulose podem ser considerados.

adjunto dilatação esofágica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se um paciente tiver redes ou estenoses esofágicas confirmadas por endoscopia, a dilatação poderá ajudar, embora isso deva ser feito por um gastroenterologista experiente devido ao risco de perfuração.

■ **comprometimento do trato gastrointestinal: diarreia**

adjunto suplementação com enzimas pancreáticas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **pancreatina**: crianças e adultos: a dose depende da marca; consulte a bula do produto para obter orientação quanto à dose

» Se o paciente tiver sintomas de diarreia crônica, em alguns casos uma suplementação com enzimas pancreáticas poderá ser benéfica. Seu uso depende essencialmente do médico e da instituição.

Em curso

■ comprometimento hepático

adjunto

ácido ursodesoxicólico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido ursodesoxicólico**: crianças: 10-15 mg/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas; adultos: 250-300 mg por via oral três a quatro vezes ao dia

» O uso de ácido ursodesoxicólico (ursodiol) pode ajudar a melhorar as anormalidades bioquímicas e o prurido em alguns pacientes com a DECH crônica hepática.

■ comprometimento pulmonar

adjunto

broncodilatador por via inalatória

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória**: (100 microgramas/dose no inalador dosimetrado) crianças e adultos: 100-200 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário

OU

» **salbutamol por via inalatória**: (0.63 mg/3 mL ou 1.25 mg/3 mL solução de nebulização) crianças 2-12 anos de idade: 0.63 a 1.25 mg nebulizados a cada 4-6 horas quando necessário; crianças > 12 anos de idade e adultos: 2.5 a 5 mg nebulizados a cada 4-6 horas quando necessário

» Pode ser utilizado antes e em conjunto com corticosteroides inalatórios em casos de comprometimento pulmonar.

adjunto

corticosteroide inalatório

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **beclometasona por via inalatória**: crianças 5-11 anos de idade: 40-80 microgramas duas vezes ao dia; crianças ≥12 anos de idade e adultos: 40-320 microgramas duas vezes ao dia

OU

Em curso

■ **comprometimento hematopoético: citopenias**

» **propionato de fluticasona inalatório**: crianças 4-11 anos de idade: 50-100 microgramas duas vezes ao dia; crianças ≥12 anos de idade e adultos: 100-500 microgramas duas vezes ao dia

» Utilizado em associação com corticosteroides sistêmicos em casos em que a tomografia computadorizada (TC) revela um comprometimento pulmonar. Geralmente, usado após broncodilatadores por via inalatória.

adjunto reabilitação pulmonar

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Um programa de reabilitação pulmonar devidamente estruturado e supervisionado pode ajudar alguns pacientes.

adjunto oxigênio suplementar

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se houver necessidade de oxigênio suplementar (ou seja, saturação de oxiemoglobina <87% ao respirar em ar ambiente), a quantidade de oxigênio suplementar deverá ser ajustada com um teste de caminhada de 6 minutos conduzido de acordo com as diretrizes da American Thoracic Society.^[127]

adjunto imunoglobulina intravenosa

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A citopenia pode ser resultado de danos estromais, falha de enxerto, toxicidade medicamentosa, infecção, recidiva da doença subjacente, infecção por citomegalovírus, hemólise, anemia da doença crônica e de processos autoimunes.

» A imunoglobulina intravenosa pode ser eficaz em determinadas citopenias que não melhoram após o tratamento com corticosteroides.

adjunto fator de crescimento

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Em curso

■ comprometimento neurológico

adjunto

» **filgrastim**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **sargramostim**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A utilização do fator de crescimento não foi avaliada formalmente em pacientes com a DECH crônica.

» Utilizado conforme a necessidade se a contagem absoluta de neutrófilos do paciente ficar abaixo de $0.5 \times 10^9/L$ (500/microlitro).

antidepressivo ou anticonvulsivante

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **amitriptilina**: crianças >5 anos de idade: 0.1 a 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia ao deitar; adultos: 25-150 mg/dia por via oral

OU

» **paroxetina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 10-50 mg/dia por via oral

OU

» **gabapentina**: crianças >12 anos de idade e adultos: 300 mg por via oral uma vez ao dia no dia 1, seguidos por 300 mg duas vezes ao dia no dia 2, seguidos por 300 mg três vezes ao dia no dia 3, em seguida aumentar a dose de acordo com a resposta, máximo de 3600 mg/dia

» Embora seja raro, pode se manifestar como polineuropatia, miosite e miastenia.

» As intervenções para as neuropatias periféricas dolorosas podem incluir o uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) ou anticonvulsivantes.

» Poderá ser necessário ajustar as doses para cima a cada 1 a 2 semanas até os sintomas serem controlados adequadamente.

Em curso

■ **comprometimento musculoesquelético: fasciíte ou contraturas**

adjunto analgésicos opioides

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os analgésicos opioides são pouco eficazes quando utilizados isoladamente, mas podem proporcionar algum alívio e podem ser um tratamento adjuvante importante quando utilizados em combinação com antidepressivos ou anticonvulsivantes.

» A seleção e a administração dos opioides devem seguir os protocolos locais.

adjunto terapia ocupacional e fisioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Apropriadas para todos os pacientes com redução de habilidade de desempenhar atividades da vida diária ou com uma qualidade de vida comprometida devido à dor ou fraqueza muscular.

» Uma avaliação fisioterapêutica pode ser necessária a cada 1 a 3 meses.

adjunto terapia ocupacional e fisioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Contraturas das articulações, edema nos membros e fraqueza muscular e atrofia são observados com frequência na DECH crônica.

» A fisioterapia incorpora um exame físico neuromuscular completo, testes de força, amplitude de movimento das articulações afetadas, circunferência dos membros, mobilidade, vigor e atividades da vida diária.

» Em seguida, a terapia ocupacional e a fisioterapia são direcionadas para melhorar esses parâmetros por meio de um programa de exercícios, alongamentos e atividades ambulatoriais e no domicílio.

adjunto liberação cirúrgica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se as contraturas forem graves e sem resposta clínica à fisioterapia, uma intervenção cirúrgica poderá ser considerada para melhorar a amplitude de movimento.

Em curso

■ comprometimento musculoesquelético: osteopenia e osteoporose

adjunto

terapia da osteoporose

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: adultos: 1000-1500 mg/dia por via oral
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

-e-

» **ergocalciferol**: adultos: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **ácido alendrônico**: adultos (prevenção): 5 mg por via oral uma vez ao dia ou 35 mg por via oral uma vez por semana; adultos (tratamento): 10 mg por via oral uma vez ao dia ou 70 mg por via oral uma vez por semana

Opções secundárias

» **carbonato de cálcio**: adultos: 1000-1500 mg/dia por via oral
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

-e-

» **ergocalciferol**: adultos: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **raloxifeno**: adultos: 60 mg por via oral uma vez ao dia

» Quando o exame de densitometria óssea indicar uma osteopenia ou osteoporose, o manejo consistirá em uma suplementação de cálcio e vitamina D (como ergocalciferol) e terapia antirreabsorção. A reposição de cálcio e vitamina D é justificada em estados deficientes ou quando as pacientes estão menopausadas ou quando apresentam um alto risco de evoluir para uma deficiência, mas não é adequada isoladamente em pacientes com osteoporose.

» Se houver uma expectativa para que a corticoterapia dure >3 meses, a densidade mineral óssea (DMO) deverá ser medida e terapia antirreabsorção iniciada, independentemente dos resultados. Os agentes preferidos incluem a reposição hormonal ou bifosfonatos. O raloxifeno é uma opção secundária.

Novidades

Antagonistas de receptores 5 de quimiocinas C-C

O maraviroc é um antagonista (CCR5) do receptor 5 (motivo C-C) de quimiocinas e um inibidor da quimiotaxia de células T. Em um ensaio de fases I/II com um único grupo, o maraviroc foi combinado com a profilaxia padrão para DECH, com tacrolimo e metotrexato, após um transplante alogênico de células hematopoéticas de intensidade reduzida.[128] A incidência cumulativa da DECH aguda graus II-IV foi de 15% no dia 100 e 24% no dia 180.[128]

Inibidores de Janus quinase (JAK)

As tirosinas quinases intracelulares estão cada vez mais implicadas na patologia da DECH, potencialmente pela transmissão de mediadores inflamatórios. Foi demonstrado que o ruxolitinibe, um inibidor da JAK1 e da JAK2, reduz a mortalidade por DECH em um modelo murino.[129] Em vista desses dados preliminares e atendendo à sua disponibilidade clínica, o ruxolitinibe foi usado como terapia de resgate off-label para DECH aguda e crônica. Um estudo retrospectivo dos centros europeus de transplante de células-tronco hematopoéticas relatou uma taxa de resposta global de 81% e 85% para DECH aguda refratária a corticosteroides e DECH crônica.[130] Em 2016, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA concedeu ao ruxolitinibe a designação de terapia inovadora para o tratamento de pacientes com DECH aguda.

Inibidores da histona desacetilase (HDAC)

O vorinostate é um inibidor da histona desacetilase (HDAC) que demonstrou suprimir a produção de citocina pró-inflamatória e reduzir a DECH em modelos murinos de transplante de medula óssea.[131] [132] [133] Com base nesses dados pré-clínicos, foi conduzido um estudo de fase I/II para examinar a administração de vorinostate em combinação com tacrolimo e metotrexato após transplante alogênico de intensidade reduzida de doador aparentado de antígeno leucocitário humano (HLA) compatível.[134] A incidência cumulativa da DECH aguda, graus II-IV, no dia 100 foi de 22%.[134] Recidiva, mortalidade sem recidiva e sobrevida global em 2 anos foram de 20%, 9% e 70%, respectivamente.[134] [135] Em um ensaio de fase II investigando vorinostate associado a tacrolimo e metotrexato como profilaxia para DECH após transplante de doador não aparentado em regime de condicionamento mieloablativo, a incidência cumulativa de DECH aguda (grau I a IV) no dia 100 foi de 22%.[136]

Profilaxia com corticosteroide

Um ensaio randomizado aberto constatou que a profilaxia de baixas doses de corticosteroides efetivamente reduziu a DECH aguda em pacientes de alto risco (com base na proporção de CD4:CD8 de enxerto alogênico de medula óssea).[137] No entanto, são necessárias mais evidências sobre a função dos corticosteroides para profilaxia de DECH antes que seu uso seja recomendado rotineiramente.

Infliximabe

Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao TNF-alfa e causa lise das células produtoras de TNF-alfa. Uma análise retrospectiva multicêntrica foi realizada em 32 pacientes que foram tratados com infliximabe para DECH aguda, graus II-IV.[103] A taxa de resposta completa foi de 19% e a taxa de resposta parcial foi de 40%. Pacientes homens mais jovens com comprometimento do trato gastrointestinal tiveram desfechos favoráveis. Observou-se um aumento da taxa de complicações infecciosas quando comparado a corticosteroides isoladamente.

Tocilizumabe

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal inibidor do receptor da IL-6 humanizado. Um estudo de fase I/II investigou o tocilizumabe combinado a um esquema de profilaxia padrão para DECH de ciclosporina e metotrexato. A incidência da DECH aguda, graus II-IV, no dia 100 foi de 12%. A incidência cumulativa de recidiva, DECH crônica e sobrevida global em 2 anos foi de 27%, 51% e 84%, respectivamente.[138]

Outros anticorpos monoclonais

Incluir o inolimomabe (anticorpo murino específico para o receptor alfa de IL-2), basiliximabe (anticorpo monoclonal quimérico murino/humano específico para o receptor alfa de IL-2) e visilizumabe (anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor CD3 e induz a uma apoptose seletiva das células T ativadas). Infecções oportunistas com risco de vida continuam sendo o problema mais significativo associado a todos esses medicamentos.[139] [140] [141] [142] [143]

Agentes alquilantes

Ciclofosfamida pós-transplante (um agente alquilante da mostarda nitrogenada) está sob investigação para profilaxia da DECH. Um estudo multi-institucional avaliou a segurança e a eficácia da ciclofosfamida pós-transplante como profilaxia da DECH de agente único após transplante alogênico de medula óssea em pacientes adultos submetidos a condicionamento com bussulfano mieloablativo e fludarabina.[144] O doador era aparentado ou não aparentado HLA compatível (HLA compatível 10/10 HLA em HLA-A, B, C, DRB1 e DQB1). A incidência cumulativa da DECH aguda, graus II-IV, e de DECH crônica foi de 51% e 14%, respectivamente. A sobrevida global aos dois anos foi de 67%.[144] De forma semelhante, a ciclofosfamida pós-transplante para profilaxia da DECH foi examinada após transplante de medula óssea de doador aparentado HLA compatível em crianças e adultos jovens com neoplasias hematológicas. Onze pacientes que receberam este esquema foram comparados a um grupo-controle retrospectivo (n=18) que recebeu uma profilaxia da DECH à base de inibidor de calcineurina. Embora a sobrevida global aos dois anos tenha sido similar nos dois grupos (54% com uso de ciclofosfamida pós-transplante, comparado com 58% à base de inibidor de calcineurina), nenhum paciente desenvolveu DECH aguda ou crônica no grupo tratado com ciclofosfamida pós-transplante, comparado com 27% e 6%, respectivamente, no grupo à base de inibidor de calcineurina.[145] Atualmente, a ciclofosfamida pós-transplante está sendo examinada em uma intervenção prospectiva randomizada de três braços no estudo BMT CTN 1301.[146] Os outros dois braços incluem transplante de células-tronco de sangue periférico depletado de células T expressando CD34 selecionadas e transplante de medula óssea não manipulada, com tacrolimo e metotrexato.[146]

Terapia celular

A European Medicines Agency conferiu a designação de medicamento órfão ao produto de células-tronco mesenquimais (MSC) remestemcel-L para DECH aguda. Atualmente, o Remestemcel-L é aprovado no Canadá e na Nova Zelândia para tratamento de DECH aguda em crianças e está disponível para adultos e crianças em oito países, dentre os quais os EUA, em um Expanded Access Program. Ele recebeu a designação de tramitação rápida ("fast track") da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para uso em crianças com DECH aguda refratária a corticosteroides.

Anticorpos policlonais

Por meio de uma análise retrospectiva, a eficácia da profilaxia de DECH com globulina antitímócitos de coelho (anti-TG) seguida pela combinação padrão de tacrolimo associado a metotrexato foi investigada em uma série consecutiva de 45 receptores de transplante de células hematopoéticas (HCT) de doador não aparentado HLA parcialmente compatível. A análise constatou que um esquema de anti-TG terminando no dia 1 diminuiu de maneira eficaz a ocorrência de DECH aguda graus III-IV e de DECH crônica grave.[147] Realizou-se um ensaio clínico randomizado de fase III que comparou a profilaxia padrão para DECH com ciclosporina e metotrexato isoladamente ou em combinação com ATG-Fresenius (F, imunoglobulinas policlonais produzidas pela imunização com a linhagem linfóide de células T Jurkat) em pacientes submetidos a HCT condicionante mieloablativo de doadores não aparentados.[148] O esquema à base de ATG-F mostrou reduzir a DECH crônica e DECH aguda de grau II-IV. Após um acompanhamento mediano de 8.6 anos, a taxa de DECH crônica extensiva foi de 14% no grupo GAT e de 52% no grupo de profilaxia padrão para DECH.[149] Não houve diferenças estatisticamente significativas nas taxas de mortalidade sem recidiva, recidiva, sobrevida livre de doença ou sobrevida global entre os dois grupos. Um estudo prospectivo multicêntrico de fase III comparando o ATG associado a condicionamento padrão com condicionamento padrão isoladamente em 168 pacientes com leucemia aguda, que foram submetidos a um transplante de células-tronco de sangue periférico de doador aparentado HLA compatível, demonstrou

melhora na DECH crônica no grupo ATG versus não ATG (32.2% versus 68.7%, $P < 0.001$), mas não houve diferença na sobrevida global (74.1% versus 77.9%, $P = 0.46$) aos 2 anos.^[150]

Brincidofovir

O brincidofovir (também conhecido como CMX001) é um antiviral em investigação para a prevenção de infecção por citomegalovírus (CMV) em pacientes de HCT. Um estudo controlado por placebo e com escala de dosagem demonstrou que o brincidofovir reduz significativamente a incidência de eventos envolvendo CMV em pacientes submetidos a HCT alogênico.^[151] Um ensaio clínico de fase III está sendo realizado.

BPX-501

BPX-501, uma terapia com células T derivadas do doador transduzidas com um gene suicida iC9, procura melhorar a recuperação protelada da imunidade adaptativa das células T que ocorre após o HCT. Os resultados do estudo de fase I/II do uso dessas células em crianças submetidas a transplante haploidêmico foram apresentados no encontro de 2015 da American Society of Hematology. Relatou-se que a terapia é segura e bem tolerada, sem aumento aparente das taxas de DECH ou recidiva. Pareceu haver recuperação acelerada da imunidade adaptativa das células T com desfechos clínicos melhores, embora a publicação deste trabalho esteja pendente. Em 2015, a FDA concedeu a esse medicamento a designação de medicamento órfão.

Recomendações

Monitoramento

Como o tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) envolve o uso de esquemas imunossuppressores multimodais agressivos que podem rapidamente causar possíveis complicações com risco de vida, é essencial realizar um monitoramento rigoroso desses pacientes para permitir um reconhecimento e intervenção precoces e otimizar os cuidados globais ministrados. A frequência do monitoramento e do acompanhamento no contexto ambulatorial pode variar entre uma vez por semana a diariamente. O diagnóstico da DECH baseia-se em manifestações clínicas, portanto é recomendável realizar exames físicos regulares e repetidos, bem como obter a anamnese dos intervalos e os exames laboratoriais para acompanhar o progresso. Os exames de imagem e as biópsias são recomendados quando indicado para dar suporte ou confirmar possíveis diagnósticos.

Para melhorar a sobrevida e reduzir a morbidade, é essencial monitorar as complicações relacionadas à disfunção imunológica e subsequente infecções com risco de vida, disfunção endócrina e risco de neoplasias secundárias. Intervalos e exames de monitoramento em adultos foram sugeridos e publicados.[20] e também estão disponíveis para crianças e adolescentes.[61] A série de grupos de trabalho consensual patrocinados pelo National Institutes of Health (NIH) forneceu uma diretriz abrangente para terapias auxiliares e de cuidados de suporte em pacientes com a DECH crônica.[119] O National Marrow Donor Program (NMDP) também forneceu diretrizes de acompanhamento em longo prazo para sobreviventes de HCT alogênico.[120]

O NIH recomenda que todos os sistemas de órgãos possivelmente afetados pela DECH crônica ou seu tratamento devem ser monitorados em série nos indivíduos em risco pelo menos uma vez por ano por 5 anos, após um HCT.[119] O NIH também sugere que o escopo e a frequência do monitoramento devem ser feitos de forma individualizada conforme indicado clinicamente, com um monitoramento mais frequente altamente recomendado para aqueles com uma DECH ativa, sobretudo durante períodos de alto risco (por exemplo, intensificação ou redução gradual do tratamento) e para aqueles que participam de ensaios clínicos. Um resumo das recomendações de monitoramento é mostrado a seguir:

Anamnese dos intervalos com avaliação dos sintomas (incluindo sintomas psicossociais) e revisão dos medicamentos (no mínimo a cada 3 meses)

Exame físico (no mínimo a cada 3 meses)

- Peso (adultos: a cada 3 meses; crianças: a cada 1-3 meses)
- Altura (adultos: a cada 12 meses; crianças e adolescentes: a cada 3-6 meses)
- Avaliação nutricional (adultos: a cada 3-6 meses; crianças: a cada 1-6 meses)
- Escore dos estágios de Tanner da maturidade sexual (crianças e adolescentes: a cada 6-12 meses)
- Avaliação desenvolvimental (crianças e adolescentes: a cada 3-6 meses)

Monitoramento laboratorial

- Hemogramas completos com diferencial (a cada 3 meses)
- Perfil bioquímico incluindo testes da função hepática e renal (a cada 3 meses)
- Monitoramento da terapia medicamentosa (a cada 3 meses)
- Nível da imunoglobulina G (IgG) (a cada 1-3 meses até atingir o nível normal e independentemente da reposição)
- Perfil lipídico (a cada 6 meses durante o tratamento com corticosteroides ou sirolimo)

- Índices de ferro (a cada 6-12 meses se for necessário realizar transfusões de eritrócitos ou se uma sobrecarga de ferro foi documentada previamente)
- Testes de função pulmonar (a cada 3-6 meses)
- Avaliação das funções endócrinas; por exemplo, testes de função tireoidiana, densitometria óssea, níveis de cálcio, 25-OH vitamina D (a cada 12 meses).

Avaliação por subespecialistas

- Oftalmologia (a cada 3-12 meses)
- Avaliação odontológica e vigilância para câncer oral com avaliação completa dos tecidos duros e moles (radiografias conforme indicado), bem como cultura, biópsia ou fotografias das lesões (conforme indicado clinicamente) e higiene dental realizada por profissional (a cada 6 meses)
- Dermatologia com uma avaliação do tipo e da extensão do comprometimento cutâneo, biópsia ou fotografias (conforme indicado clinicamente)
- Ginecologia para detectar comprometimento vulvar ou vaginal (conforme indicado clinicamente)
- Fisioterapia com avaliação da amplitude de movimentos (a cada 3-12 meses se houver características escleróticas presentes)
- Exame neuropsicológico (a cada 12 meses conforme indicado clinicamente).

Instruções ao paciente

Um elemento chave no manejo da DECH é a comunicação constante entre o paciente, o cuidador e o médico responsável pelo tratamento. A adesão terapêutica, com um acompanhamento de rotina e recomendações de tratamento, incluindo medicamentos, suporte nutricional e fisioterapia, é um componente crítico no manejo da DECH.

A intervenção precoce com a terapia sistêmica apropriada pode prevenir a evolução da DECH aguda e crônica. A duração, assim como a intensidade do tratamento, é altamente influenciada pelos fatores do paciente, incluindo disfunção de órgãos, capacidade funcional ou etiologia infecciosa. Consequentemente, o manejo global da DECH é complexo e desafiador, exigindo o envolvimento cauteloso do paciente. Recentemente, foram desenvolvidas diretrizes para a terapia auxiliar e os cuidados de suporte como parte do projeto de desenvolvimento consensual do NIH sobre os critérios para ensaios clínicos na DECH,^[119] enfatizando a importância da educação de pacientes, de medidas preventivas, intervenções psicossociais e acompanhamento apropriado da DECH crônica. Os pacientes e cuidadores devem estar aptos a reconhecerem os sinais e sintomas apropriados para notificar o médico responsável e demonstrar o manejo correto de seus cuidados globais, incluindo os cuidados do cateter de demora, administração dos medicamentos (por via oral e intravenosa, se necessário) e as metas alimentares adequadas. O National Marrow Donor Program (NMDP) forneceu diretrizes de acompanhamento em longo prazo para sobreviventes de HCT alogênico.^[120]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
infecções oportunistas	variável	alta
<p>Assim que a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) se desenvolve, ela mesma é imunossupressora. As defesas do hospedeiro são atenuadas, aumentando desta forma o risco de infecções oportunistas com risco de vida. A continuação do tratamento da DECH causa complicações adicionais induzidas por medicamentos. Abordar o risco de infecção, fornecer uma profilaxia apropriada contra infecções, monitorar possíveis interações medicamentosas e limitar a intensidade da terapia imunossupressora conforme clinicamente possível.</p>		
neoplasias secundárias	variável	alta
<p>Os riscos de câncer após um transplante alogênico de células hematopoéticas (HCT) incluem o comprometimento da pele (carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular e melanoma), da mucosa oral (carcinoma de células escamosas), da tireoide, dos ossos ou do tecido conjuntivo e do sistema nervoso central. Há também um aumento do risco de distúrbios linfoproliferativos devido à infecção por vírus Epstein-Barr, geralmente dentro do primeiro ano pós-transplante.</p> <p>Um estudo sugere que novos cânceres sólidos se desenvolvem a taxas duas vezes maiores que na população geral.^[160] Entre pacientes que receberam irradiação antes dos 30 anos de idade, houve um aumento significativo do risco de desenvolver um carcinoma de células não escamosas em comparação a pacientes que não receberam irradiação. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas foram DECH e sexo masculino. O monitoramento apropriado, reconhecimento precoce e início imediato do tratamento, são importantes para um manejo bem-sucedido.</p>		
complicações relacionadas a corticosteroides	variável	alta
<p>Incluem a disfunção imunológica, hiperglicemia, hipertensão, perda de condicionamento físico, necrose avascular com atrofia muscular, fraturas por compressão e catarata.</p>		
síndrome da desnutrição/consumptiva	variável	alta
<p>A síndrome clínica da DECH pode causar uma síndrome da desnutrição ou consumptiva. Recomenda-se o encaminhamento a um especialista/nutricionista para obter orientações para minimizar o risco de isso ocorrer.</p>		
disfunção endócrina	variável	alta
<p>Há um aumento do risco de disfunção tireoidiana, disfunção gonadal, osteoporose, e redução das taxas de crescimento e deficiência de hormônio do crescimento após um transplante alogênico de células hematopoéticas (HCT). Corticoterapia também pode causar disfunção adrenal secundária. O monitoramento, reconhecimento precoce e início imediato do tratamento, são importantes para um manejo bem-sucedido. Recomenda-se consulta a um endocrinologista.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
impactos negativos na qualidade de vida	variável	alta
<p>A DECH impacta negativamente a qualidade de vida e está associada à incapacidade de retornar à escola ou ao trabalho em período integral.[156] Na abordagem multidisciplinar do manejo da DECH, é importante reconhecer a presença de fatores, como depressão, ansiedade, dor crônica ou fadiga, dificuldades para dormir, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) e preocupações financeiras, além de avaliar o estado funcional, proporcionar o tratamento adequado e envolver os especialistas conforme apropriado. O rastreamento de rotina para sofrimento psicossocial pode melhorar o encaminhamento precoce aos especialistas apropriados. Recomenda-se especialistas das áreas de fisioterapia, terapia ocupacional, assistência social, reabilitação e medicina física, psicologia, neuropsicologia e/ou psiquiatria.</p>		

Prognóstico

DECH aguda

Apesar do uso inicial de corticosteroides sistêmicos no tratamento de DECH aguda, graus II-IV, geralmente em combinação com um inibidor de calcineurina, as taxas de resposta completa (RC) continuaram aproximadamente de 20% a 40%.[88] [89] [90] [91] Infelizmente, em alguns casos, a supressão da corticoterapia pode causar uma exacerbação da DECH aguda e/ou evoluir para a DECH crônica. A taxa exata das exacerbações é imprevisível, mas é maior em transplantes de células hematopoéticas (HCTs) de doadores incompatíveis ou não aparentados.

Depois que a DECH aguda ocorre, o preditor mais importante de sobrevida em longo prazo é a resposta primária à terapia. O risco de morbidade e mortalidade aumenta significativamente em pacientes que não respondem completamente à terapia inicial.[152] [153] A falta de resposta ou falta de melhora depois de 3 a 7 dias de corticoterapia está associada a um prognóstico desfavorável, essencialmente em razão de infecções oportunistas com risco de vida e/ou disfunção de múltiplos órgãos.[154] Nos casos de DECH grave, graus III-IV, as taxas de sobrevida após 1 ano são de aproximadamente 10% a 15%.

A exposição prolongada a corticosteroides sistêmicos pode causar diversas toxicidades e efeitos adversos potencialmente irreversíveis em vários órgãos, incluindo hipertensão, hiperglicemia, ansiedade, comportamentos de humor alterado, necrose avascular, osteopenia, fraturas vertebrais, má cicatrização de feridas, obesidade central, miopatia e atrofia da pele com despigmentação local e telangiectasias. Além disso, danos mediados pela DECH também contribuem para morbidade e mortalidade significativas.

A perspectiva para os pacientes que necessitam de tratamentos de segunda linha tem sido desanimadora, e são necessárias novas abordagens de profilaxia e de terapia inicial e de resgate. Além disso, é difícil prever quais pacientes responderão a determinadas modalidades terapêuticas.

DECH crônica

A incidência de DECH crônica varia de 30% em receptores de transplantes totalmente histocompatíveis a 60% a 70% em receptores de células hematopoéticas incompatíveis ou de células hematopoéticas de um doador não aparentado.[20] [21] É uma complicação grave, de risco de vida, assim como uma causa importante de mortalidade em longo prazo sem recidiva mais de 2 anos após o HCT alogênico.[155] A base do tratamento da DECH crônica continua sendo corticosteroides sistêmicos e um inibidor de calcineurina. A necessidade de uma terapia imunossupressora multimodal continua no tratamento da DECH crônica causa efeitos adversos na qualidade de vida e no estado funcional,[156] e, no final das contas, impacta a sobrevida global. No entanto, a DECH crônica está associada a um efeito enxerto versus neoplasia e a

um risco mais baixo de recidiva. Com uma intervenção precoce por meio de monitoramento cuidadoso e manejo criterioso, a maioria dos casos de DECH crônica remite dentro de 5 anos, e a duração mediana do tratamento é de 2 a 3 anos.[120]

O prognóstico global para pacientes com DECH crônica depende essencialmente do diagnóstico apropriado, tratamento, prevenção das complicações associadas ao tratamento e cuidados de longa duração dos órgãos afetados. A principal causa de morte são as complicações associadas ao tratamento, sobretudo infecções oportunistas com risco de vida. Apesar do manejo agressivo, a sobrevida global após o diagnóstico e tratamento não melhorou significativamente durante os últimos 30 anos.[8] [157] [158] Em uma análise de 668 pacientes tratados com DECH crônica no Fred Hutchinson Cancer Research Center, a incidência cumulativa de mortalidade sem recidiva em 2 anos foi de 16% e a sobrevida global em 2 anos foi de 74%.[159]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation

Última publicação em: 2012

Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation

Última publicação em: 2012

Internacional

IBMTR severity index for grading acute graft versus host disease

Publicado por: International Bone Marrow Transplant Registry

Última publicação em: 1997

América do Norte

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 disease: II. Pathology working group report

Publicado por: National Institutes of Health

Última publicação em: 2015

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

Publicado por: National Institutes of Health

Última publicação em: 2015

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

Publicado por: National Institutes of Health

Última publicação em: 2005

The 1994 consensus conference on acute GVHD grading

Publicado por: 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading

Última publicação em: 1995

Diretrizes de tratamento

Europa

The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection

Publicado por: UK Photopheresis Society

Última publicação em:
2017

Transfusion guidelines for fetuses, neonates and older children

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology
Transfusion Task Force

Última publicação em:
2016

Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation

Última publicação em:
2012

Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation

Última publicação em:
2012

Internacional

Recommended screening and preventative practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation

Publicado por: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; American Society for Blood and Marrow Transplantation; European Group for Blood and Marrow Transplantation; Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group; Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand; East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group; Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea

Última publicação em:
2012

América do Norte

Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers

Publicado por: Children's Oncology Group

Última publicação em:
2018

Guidelines on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation

Publicado por: American Academy of Pediatric Dentistry

Última publicação em:
2018

América do Norte

National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group report

Publicado por: American Society for Blood and Marrow Transplantation **Última publicação em:** 2015

A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation

Publicado por: National Marrow Donor Program; Center for International Blood and Marrow Transplant Research **Última publicação em:** 2012

Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective

Publicado por: American Society for Blood and Marrow Transplantation **Última publicação em:** 2009

Recursos online

1. [National Institutes of Health: organ scoring of chronic GVHD](#) (*external link*)
2. [Children's Oncology Services](#) (*external link*)
3. [National Marrow Donor Program](#) (*external link*)
4. [European Society for Blood and Marrow Transplantation](#) (*external link*)
5. [Center for International Blood and Marrow Transplant Research](#) (*external link*)
6. [American Society for Blood and Marrow Transplantation](#) (*external link*)

Artigos principais

- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):389-401.e1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003 Apr;9(4):215-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1487-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Jacobsohn DA. Acute graft versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan;41(2):215-21. [Resumo](#)
- Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jul;21(7):1167-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- National Marrow Donor Program. Long-term survival guidelines: post-transplant care recommendations (2018). October 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2006 Feb;37(3):249-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):389-401.e1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003 Jul 15;102(2):756-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004 Mar;10(3):178-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)

4. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med*. 1997 Aug 7;337(6):373-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med*. 1998 Nov 26;339(22):1565-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet*. 2007 Jun 9;369(9577):1947-54. [Resumo](#)
7. Frey NV, Porter DL. Graft-versus-host disease after donor leukocyte infusions: presentation and management. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008 Jun;21(2):205-22. [Resumo](#)
8. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003 Apr;9(4):215-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Crawford SW, Hackman RC. Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Jun;147(6 Pt 1):1393-400. [Resumo](#)
10. Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, et al. NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Jun;147(6 Pt 1):1601-6. [Resumo](#)
11. Sullivan KM, Storb R, Buckner CD, et al. Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *N Engl J Med*. 1989 Mar 30;320(13):828-34. [Resumo](#)
12. Nash RA, Pepe MS, Storb R, et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood*. 1992 Oct 1;80(7):1838-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. World Health Organization. Haematopoietic stem cell transplantation HSCTx [internet publication]. [Texto completo](#)
14. D'Souza A, Fretham C. Current uses and outcomes of hematopoietic cell transplantation (HCT): CIBMTR summary slides, 2017. June 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
15. Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease - biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2167-79. [Resumo](#)
16. Ringden O, Pavletic SZ, Anasetti C, et al. The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):3110-8. [Resumo](#)
17. Wojnar J, Giebel S, Krawczyk-Kulis M, et al. Acute graft-versus-host disease. The incidence and risk factors. *Ann Transplant*. 2006;11(1):16-23. [Resumo](#)
18. Hahn T, McCarthy PL Jr, Zhang MJ, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5728-34. [Resumo](#)

19. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Nov 25;351(22):2276-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Antin JH. Clinical practice. Long-term care after hematopoietic-cell transplantation in adults. *N Engl J Med*. 2002 Jul 4;347(1):36-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2017 Jan 5;129(1):30-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med*. 1989 Jan 26;320(4):197-204. [Resumo](#)
23. Pavletic SZ, Smith LM, Bishop MR, et al. Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem-cell transplantation. *Am J Hematol*. 2005 Apr;78(4):265-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. 2002 Jul 15;100(2):406-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Storb R, Prentice RL, Buckner CD, et al. Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N Engl J Med*. 1983 Feb 10;308(6):302-7. [Resumo](#)
26. Anasetti C, Beatty PG, Storb R, et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol*. 1990 Oct;29(2):79-91. [Resumo](#)
27. Weisdorf D, Hakke R, Blazar B, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplant*. 1991 Jun;51(6):1197-203. [Resumo](#)
28. Hagglund H, Bostrom L, Remberger M, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in 291 consecutive HLA-identical bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Dec;16(6):747-53. [Resumo](#)
29. Eisner MD, August CS. Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic graft-versus-host disease following pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995 May;15(5):663-8. [Resumo](#)
30. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2509-19. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Martin P, Bleyzac N, Souillet G, et al. Clinical and pharmacological risk factors for acute graft-versus-host disease after paediatric bone marrow transplantation from matched-sibling or unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Nov;32(9):881-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 1987 Dec;67(4):397-406. [Resumo](#)

33. Atkinson K, Farrell C, Chapman G, et al. Female marrow donors increase the risk of acute graft-versus-host disease: effect of donor age and parity and analysis of cell subpopulations in the donor marrow inoculum. *Br J Haematol.* 1986 Jun;63(2):231-9. [Resumo](#)
34. Bross DS, Tutschka PJ, Farmer ER, et al. Predictive factors for acute graft-versus-host disease in patients transplanted with HLA-identical bone marrow. *Blood.* 1984 Jun;63(6):1265-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of 2 irradiation regimens. *Blood.* 1990 Nov 1;76(9):1867-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med.* 2012 Oct 18;367(16):1487-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2001 Aug 15;19(16):3685-91. [Resumo](#)
38. Loren AW, Bunin GR, Boudreau C, et al. Impact of donor and recipient sex and parity on outcomes of HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006 Jul;12(7):758-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2005 Jun 1;105(11):4200-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Beatty P, Clift R, Mickelson EM, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med.* 1985 Sep 26;313(13):765-71. [Resumo](#)
41. Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med.* 1993 Mar 4;328(9):593-602. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood.* 2004 Oct 1;104(7):1923-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, et al; Japan Marrow Donor Program. Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. *N Engl J Med.* 1998 Oct 22;339(17):1177-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood.* 2007 Dec 15;110(13):4576-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)

45. Spellman SR, Eapen M, Logan BR, et al; National Marrow Donor Program; Center for International Blood and Marrow Transplant Research. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood*. 2012 Jul 12;120(2):259-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, et al; ATG-Fresenius Trial Group. Prognostic factors affecting outcome after allogeneic transplantation for hematological malignancies from unrelated donors: results from a randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Nov;18(11):1716-26. [Resumo](#)
47. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1986 Apr;67(4):1172-5. [Resumo](#)
48. Oh H, Loberiza FR, Zhang MJ, et al. Comparison of graft-versus-host-disease and survival after HLA-identical sibling bone marrow transplantation in ethnic populations. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1408-16. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 20;24(36):5695-702. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Michallet M, Corront B, Bosson JL, et al. Role of splenectomy in incidence and severity of acute graft-versus-host disease: a multicenter study of 157 patients. *Bone Marrow Transplant*. 1991 Jul;8(1):13-7. [Resumo](#)
51. Silla L, Fischer GB, Paz A, et al. Patient's socioeconomic status as a prognostic factor for allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Apr;43(7):571-7. [Resumo](#)
52. Choi SW, Reddy P. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Sep;11(9):536-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Vogelsang GB, Arai S. Mycophenolate mofetil for the prevention and treatment of graft-versus-host disease following stem cell transplantation: preliminary findings. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Jun;27(12):1255-62. [Resumo](#)
54. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. 1986 Mar 20;314(12):729-35. [Resumo](#)
55. Kansu E, Gooley T, Flowers ME, et al. Administration of cyclosporine for 24 months compared with 6 months for prevention of chronic graft-versus-host disease: a prospective randomized clinical trial. *Blood*. 2001 Dec 15;98(13):3868-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Petersdorf EW, Longton GM, Anasetti C, et al. The significance of HLA-DRB1 matching on clinical outcome after HLA-A, B, DR identical unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 1995 Aug 15;86(4):1606-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)

57. Loiseau P, Busson M, Balere ML, et al. HLA association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Aug;13(8):965-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Ann Rev Med*. 2001 Jun;27(12):1255-62. [Resumo](#)
59. Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1991 Mar 7;324(10):667-74. [Resumo](#)
60. Nevo S, Enger C, Swan V, et al. Acute bleeding after allogeneic bone marrow transplantation: association with graft versus host disease and effect on survival. *Transplantation*. 1999 Mar 15;67(5):681-9. [Resumo](#)
61. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers, Version 4.0. October 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
62. Stelljes M, Hermann S, Albring J, et al. Clinical molecular imaging in intestinal graft-versus-host disease: mapping of disease activity, prediction, and monitoring of treatment efficiency by positron emission tomography. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2909-18. [Resumo](#)
63. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Exp Hematol*. 2001 Mar;29(3):259-77. [Resumo](#)
64. Snover DC, Weisdorf SA, Ramsay NK, et al. Hepatic graft versus host disease: a study of the predictive value of liver biopsy in diagnosis. *Hepatology*. 1984 Jan-Feb;4(1):123-30. [Resumo](#)
65. Fujii N, Takenaka K, Shinagawa K, et al. Hepatic graft-versus-host disease presenting as an acute hepatitis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May;27(9):1007-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Snover DC, Weisdorf SA, Vercellotti GM, et al. A histopathologic study of gastric and small intestinal graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Hum Pathol*. 1985 Apr;16(4):387-92. [Resumo](#)
67. Urbanski SJ, Kossakowska AE, Curtis J, et al. Idiopathic small airways pathology in patients with graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Surg Pathol*. 1987 Dec;11(12):965-71. [Resumo](#)
68. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Jun;15(6):825-8. [Resumo](#)
69. Jacobsohn DA. Acute graft versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan;41(2):215-21. [Resumo](#)
70. Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT, et al. High levels of B-cell activating factor in patients with active chronic graft-versus-host disease. *Clin Cancer Res*. 2007 Oct 15;13(20):6107-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)

71. Paczesny S, Krijanovski OI, Braun TM, et al. A biomarker panel for acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2009 Jan 8;113(2):273-8. [Resumo](#)
72. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974 Oct;18(4):295-304. [Resumo](#)
73. Storb R, Antin JH, Cutler C. Should methotrexate plus calcineurin inhibitors be considered standard of care for prophylaxis of acute graft-versus-host disease? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Jan;16(suppl 1):S18-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2303-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Horowitz MM, Przepiorka D, Bartels P, et al. Tacrolimus vs. cyclosporine immunosuppression: results in advanced-stage disease compared with historical controls treated exclusively with cyclosporine. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999;5(3):180-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, et al. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Jul;28(2):181-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Kasper C, Sayer HG, Mugge LO, et al. Combined standard graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis with mycophenolate mofetil (MMF) in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Jan;33(1):65-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Mohty M, de Lavallade H, Faucher C, et al. Mycophenolate mofetil and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Sep;34(6):527-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Takami A, Mochizuki K, Okumura H, et al. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2006 Jan;83(1):80-5. [Resumo](#)
80. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD010280. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. Graft-versus-host disease prevention by methotrexate combined with cyclosporin compared to methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anaemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Br J Haematol*. 1989 Aug;72(4):567-72. [Resumo](#)
82. Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, et al. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Apr;43(8):643-53. [Resumo](#)

83. Antin JH, Kim HT, Cutler C, et al. Sirolimus, tacrolimus, and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor transplantation. *Blood*. 2003 Sep 1;102(5):1601-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Cutler C, Li S, Ho VT, et al. Extended follow-up of methotrexate-free immunosuppression using sirolimus and tacrolimus in related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2007 Apr 1;109(7):3108-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. Törlén J, Ringdén O, Garming-Legert K, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2016 Nov;101(11):1417-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Cutler C, Logan B, Nakamura R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood*. 2014 Aug 21;124(8):1372-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2288-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus host disease: comparison of grading systems. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(7):387-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Martin P, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*. 1990 Oct 15;76(8):1464-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood*. 1990 Feb 15;75(4):1024-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Chao NJ, Chen BJ. Prophylaxis and treatment of acute graft-versus-host disease. *Semin Hematol*. 2006 Jan;43(1):32-41. [Resumo](#)
92. 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 May 15;109(10):4557-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Bertz H, Afting M, Kreisel W, et al. Feasibility and response to budesonide as topical corticosteroid therapy for acute intestinal GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Dec;24(11):1185-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4119-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Kim SS. Treatment options in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Pharmacother*. 2007 Sep;41(9):1436-44. [Resumo](#)

96. Bolaños-Meade J, Logan BR, Alousi AM, et al. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 0802. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3221-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Arai S, Margolis J, Zahurak M, et al. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(3):155-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. McCaul KG, Nevill TJ, Barnett MJ, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with rabbit antithymocyte globulin. *J Hematother Stem Cell Res*. 2000 Jun;9(3):367-74. [Resumo](#)
99. Hsu B, May R, Carrum G, et al. Use of antithymocyte globulin for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: an international practice survey. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Nov;28(10):945-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, et al. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2001 Dec 27;72(12):1924-9. [Resumo](#)
101. Couriel DR, Saliba R, Escalón MP, et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2005 Aug;130(3):409-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):2470-5. [Resumo](#)
103. Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2004 Nov;89(11):1352-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Carella AM, Beltrami G, Scalzulli PR, et al. Alemtuzumab can successfully treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGVHD). *Bone Marrow Transplant*. 2004 Jan;33(1):131-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Wandroo F, Auguston B, Cook M, et al. Successful use of Campath-1H in the treatment of steroid refractory liver GvHD. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Aug;34(3):285-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Chakrabarti S, Mackinnon S, Chopra R, et al. High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune reconstitution. *Blood*. 2002 Jun 15;99(12):4357-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood*. 2002 Sep 1;100(5):1619-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, et al; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood*. 2009 Jul 16;114(3):511-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

109. Mayer J, Krejci M, Doubek M, et al. Pulse cyclophosphamide for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Apr;35(7):699-705. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Greinix HT, Volc-Platzter B, Rabitsch W, et al. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 1998 Nov 1;92(9):3098-104. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, 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 May;12(5):491-505. [Texto completo](#) [Resumo](#)
112. Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2243-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. Martin PJ, Storer BE, Rowley SD, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009 May 21;113(21):5074-82. [Resumo](#)
114. Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, et al. Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Aug;40(3):273-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):756-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Carpenter PA, Logan BR, Lee SJ, et al; BMT CTN. A phase II/III randomized, multicenter trial of prednisone/sirolimus versus prednisone/ sirolimus/calcineurin inhibitor for the treatment of chronic graft-versus-host disease: BMT CTN 0801. *Haematologica*. 2018 Nov;103(11):1915-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Jacobsohn 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 Sep 20;25(27):4255-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. 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 Dec;11(12):945-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jul;21(7):1167-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. National Marrow Donor Program. Long-term survival guidelines: post-transplant care recommendations (2018). October 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
121. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al; Center for International Blood and Marrow Research; National Marrow Donor program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Diseases

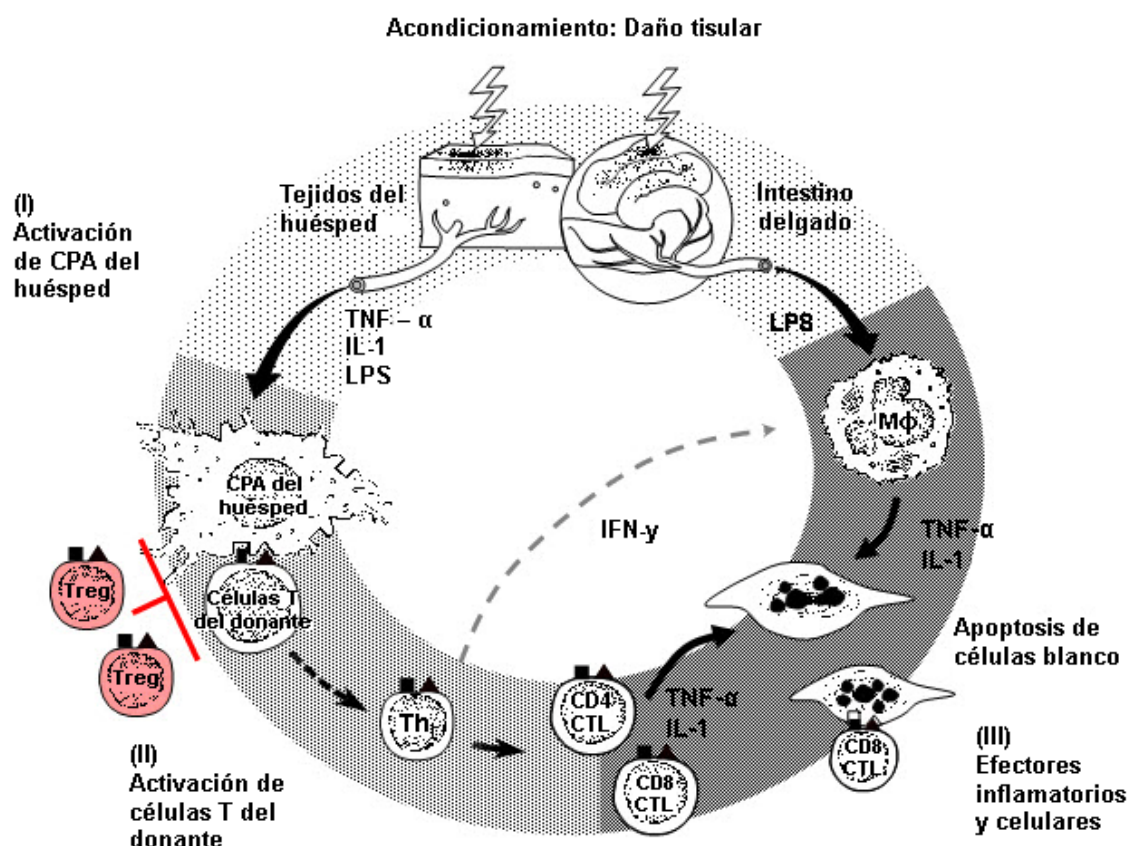
- Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Oct;15(10):1143-238. [Texto completo](#) [Resumo](#)
122. Epstein JB, Raber-Drulacher JE, Wilkins A, et al. Advances in hematologic stem cell transplant: an update for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Mar;107(3):301-12. [Resumo](#)
123. Bolanos-Meade J, Jacobsohn DA, Margolis J, et al. Pentostatin in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2661-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Kim ST, Lee MH, Kim SY, et al. A randomized trial of preemptive therapy for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2010 Jun;91(5):886-91. [Resumo](#)
125. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 - 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2011 May;46(5):709-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
126. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5111-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Reshef R, Luger SM, Hexner EO, et al. Blockade of lymphocyte chemotaxis in visceral graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12;367(2):135-45. [Resumo](#)
129. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood*. 2014 Jun 12;123(24):3832-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
130. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*. 2015 Oct;29(10):2062-8. [Resumo](#)
131. Reddy P, Sun Y, Toubai T, et al. Histone deacetylase inhibition modulates indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent DC functions and regulates experimental graft-versus-host disease in mice. *J Clin Invest*. 2008 Jul;118(7):2562-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
132. Sun Y, Chin YE, Weisiger E, et al. Cutting edge: negative regulation of dendritic cells through acetylation of the nonhistone protein STAT-3. *J Immunol*. 2009 May 15;182(10):5899-903. [Texto completo](#) [Resumo](#)
133. Choi S, Reddy P. HDAC inhibition and graft versus host disease. *Mol Med*. 2011 May-Jun;17(5-6):404-16. [Texto completo](#) [Resumo](#)

134. Choi SW, Braun T, Chang L, et al. Vorinostat plus tacrolimus and mycophenolate to prevent graft-versus-host disease after related-donor reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):87-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
135. Choi SW, Gatz E, Hou G, et al. Histone deacetylase inhibition regulates inflammation and enhances Tregs after allogeneic hematopoietic cell transplantation in humans. *Blood.* 2015 Jan 29;125(5):815-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. Choi SW, Braun T, Henig I, et al. Vorinostat plus tacrolimus/methotrexate to prevent GVHD after myeloablative conditioning, unrelated donor HCT. *Blood.* 2017 Oct 12;130(15):1760-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
137. Chang YJ, Xu LP, Wang Y, et al. Controlled, randomized, open-label trial of risk-stratified corticosteroid prevention of acute graft-versus-host disease after haploidentical transplantation. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 1;34(16):1855-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Kennedy GA, Varelias A, Vuckovic S, et al. Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Dec;15(13):1451-9. [Resumo](#)
139. Carpenter PA, Lowder J, Johnston L, et al. A phase II multicenter study of visilizumab, humanized anti-CD3 antibody, to treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005 Jun;11(6):465-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
140. Pinana JL, Valcarcel D, Martino R, et al. Encouraging results with inolimomab (anti-IL-2 receptor) as treatment for refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006 Nov;12(11):1135-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
141. Massenkeil G, Rackwitz S, Genvresse I, et al. Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Dec;30(12):899-903. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2005 Aug;130(4):568-74. [Resumo](#)
143. Carpenter PA, Appelbaum FR, Corey L, et al. A humanized non-FcR-binding anti-CD3 antibody, visilizumab, for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood.* 2002 Apr 15;99(8):2712-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
144. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 1;32(31):3497-505. [Texto completo](#) [Resumo](#)
145. Jacoby E, Chen A, Loeb DM, et al. Single-agent post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis after human leukocyte antigen-matched related bone marrow transplantation for pediatric and young adult patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Jan;22(1):112-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

146. ClinicalTrials.gov. Calcineurin inhibitor-free interventions for prevention of graft-versus-host disease (BMT CTN 1301). January 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
147. Pidala J, Tomblyn M, Nishihori T, et al. ATG prevents severe acute graft-versus-host disease in mismatched unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Aug;17(8):1237-44. [Resumo](#)
148. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2009 Sep;10(9):855-64. [Resumo](#)
149. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, et al. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2017 Jun;4(6):e293-e301. [Resumo](#)
150. Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):43-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
151. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1227-36. [Texto completo](#) [Resumo](#)
152. Leisenring WM, Martin PJ, Petersdorf EW, et al. An acute graft-versus-host disease activity index to predict survival after hematopoietic cell transplantation with myeloablative conditioning regimens. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):749-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
153. Van Lint MT, Milone G, Leotta S, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood*. 2006 May 15;107(10):4177-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
154. Bolanos-Meade J, Vogelsang GB. Novel strategies for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol*. 2005 Jan;12(1):40-4. [Resumo](#)
155. Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al; Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1999 Jul 1;341(1):14-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
156. Lee SJ, Kim HT, Ho VT, et al. Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Aug;38(4):305-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
157. Goerner M, Gooley T, Flowers ME, et al. Morbidity and mortality of chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings for patients with aplastic or refractory anemias. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(1):47-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
158. Baird K, Pavletic SZ. Chronic graft versus host disease. *Curr Opin Hematol*. 2006 Nov;13(6):426-35. [Resumo](#)

159. Flowers MED, Storer B, Carpenter P, et al. Treatment change as a predictor of outcome among patients with classic chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Dec;14(12):1380-4. [Resumo](#)
160. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009 Jan 29;113(5):1175-83. [Resumo](#)
161. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2006 Feb;37(3):249-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



Fisiopatología de la EICH. En la fase I, el régimen de acondicionamiento del receptor daña los tejidos del huésped y provoca la liberación de citocinas inflamatorias, como $\text{TNF}\alpha$, IL-1 e IL-6. El aumento de los niveles de estas citocinas conduce a la activación de las células presentadoras de antígenos (CPA) en el huésped. En la fase II, las CPA del huésped activan las células maduras del donante. La posterior proliferación y diferenciación de estas células T activadas produce efectores adicionales que intervienen en el daño tisular, incluidos los linfocitos T citotóxicos, los linfocitos citolíticos naturales (NK), el $\text{TNF}\alpha$ y la IL-1. Los lipopolisacáridos (LPS) que se filtraron a través de la mucosa intestinal dañada desencadenan una producción de $\text{TNF}\alpha$ adicional. El $\text{TNF}\alpha$ puede dañar tejidos directamente al inducir la necrosis y la apoptosis en la piel y el tracto GI mediante receptores de TNF o a través de la vía de Fas. El $\text{TNF}\alpha$ tiene un rol directo en el daño intestinal de la EICH, el cual amplifica aún más el daño en la piel, el hígado y los pulmones en una "tormenta de citocinas".

Figura 1: Fisiopatologia da DECH

Cortesia do Dr James L.M. Ferrara, Professor, Blood and Marrow Transplantation Program, University of Michigan; uso autorizado



Figura 2: Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) cutânea, aguda (grau I)

Cortesia do Dr John Levine, Professor, Blood and Marrow Transplantation Program, University of Michigan; uso autorizado

Extensão do comprometimento do órgão			
Estágio	Pele	Fígado (bilirrubina)	Intestino (produção fecal por dia)
0	DECH sem rash	<2 mg/dL	<50 mL/dia ou náuseas persistentes (criança: <10 mL/kg/dia)
1	Exantema maculopapular <25% ASC	2 a 3 mg/dL	500-999 mL/dia (criança: 10 a 19.9 mL/kg/dia) ou náuseas persistentes, vômitos ou anorexia, com uma biópsia positiva do trato gastrointestinal (GI) superior
2	Exantema maculopapular 25-50% ASC	3.1 a 6 mg/dL	1000-1500 mL/dia (criança: 20-30 mL/kg/dia)
3	Exantema maculopapular >50% ASC	6.1 a 15 mg/dL	Adulto: >1500 mL/dia (criança: >30 mL/dia)
4	Eritema generalizado e formação de bolhas	>15 mg/dL	Dor abdominal intensa com ou sem íleo paralítico
Grau	Pele	Fígado (bilirrubina)	Intestino (produção fecal por dia)
I	Estágios 1-2	Nenhum	Nenhuma
II	Estágio 3 ou	Estágio 1 ou	Estágio 1
III	-	Estágios 2-3 ou	Estágios 2-4
IV	Estágio 4 ou	Estágio 4	-

Abreviações: ASC = área de superfície corporal; GI = gastrointestinal; DECH = doença do enxerto contra o hospedeiro.

Figura 3: Escala de graduação da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda

Adaptado de Jacobsohn DA. Bone Marrow Transplant. 2008;41:215-21; usado com permissão

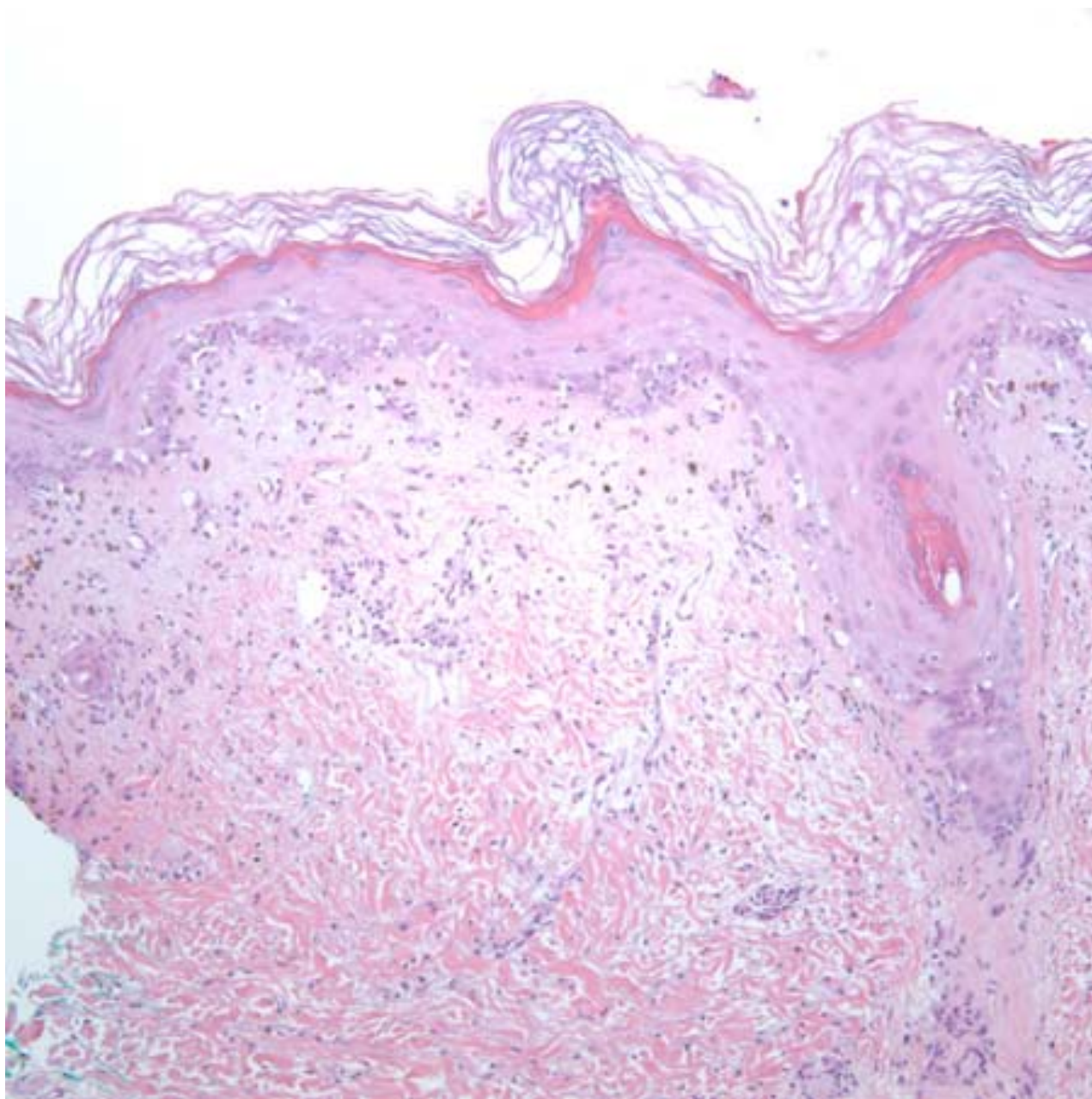


Figura 4: Histologia da doença do enxerto de pele contra o hospedeiro (DECH) (baixa potência): dermatite de interface vacuolar na junção dermoepidérmica com comprometimento do epitélio folicular (100x, hematoxilina e eosina)

Cortesia do Dr Lori Lowe, Professor, Dermatopathology, University of Michigan; uso autorizado

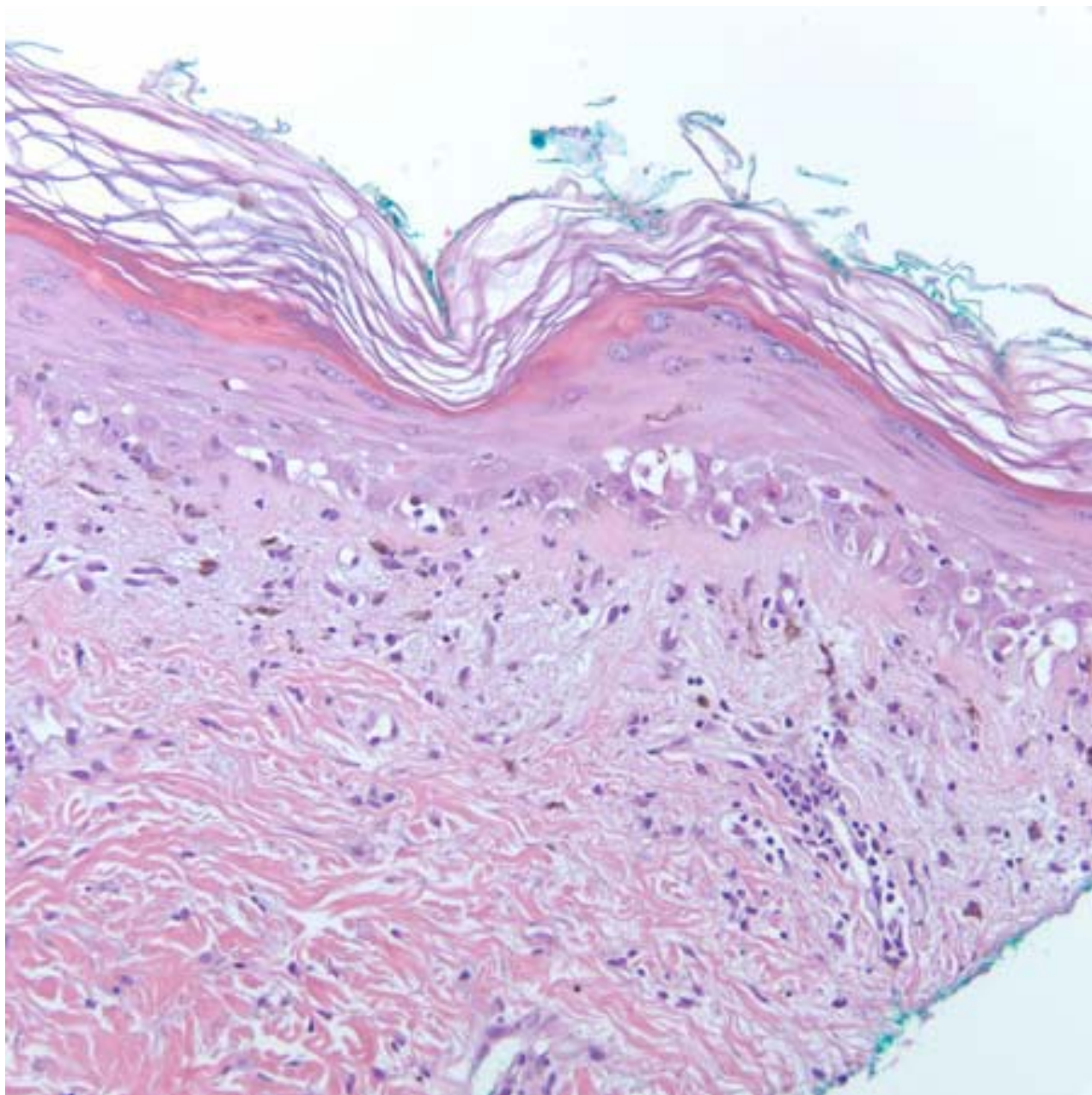


Figura 5: Histologia da doença do enxerto de pele contra o hospedeiro (DECH) (alta potência): dermatite de interface vacuolar com ceratinócitos necróticos raros (200x, hematoxilina e eosina)

Cortesia do Dr Lori Lowe, Professor, Dermatopathology, University of Michigan; uso autorizado

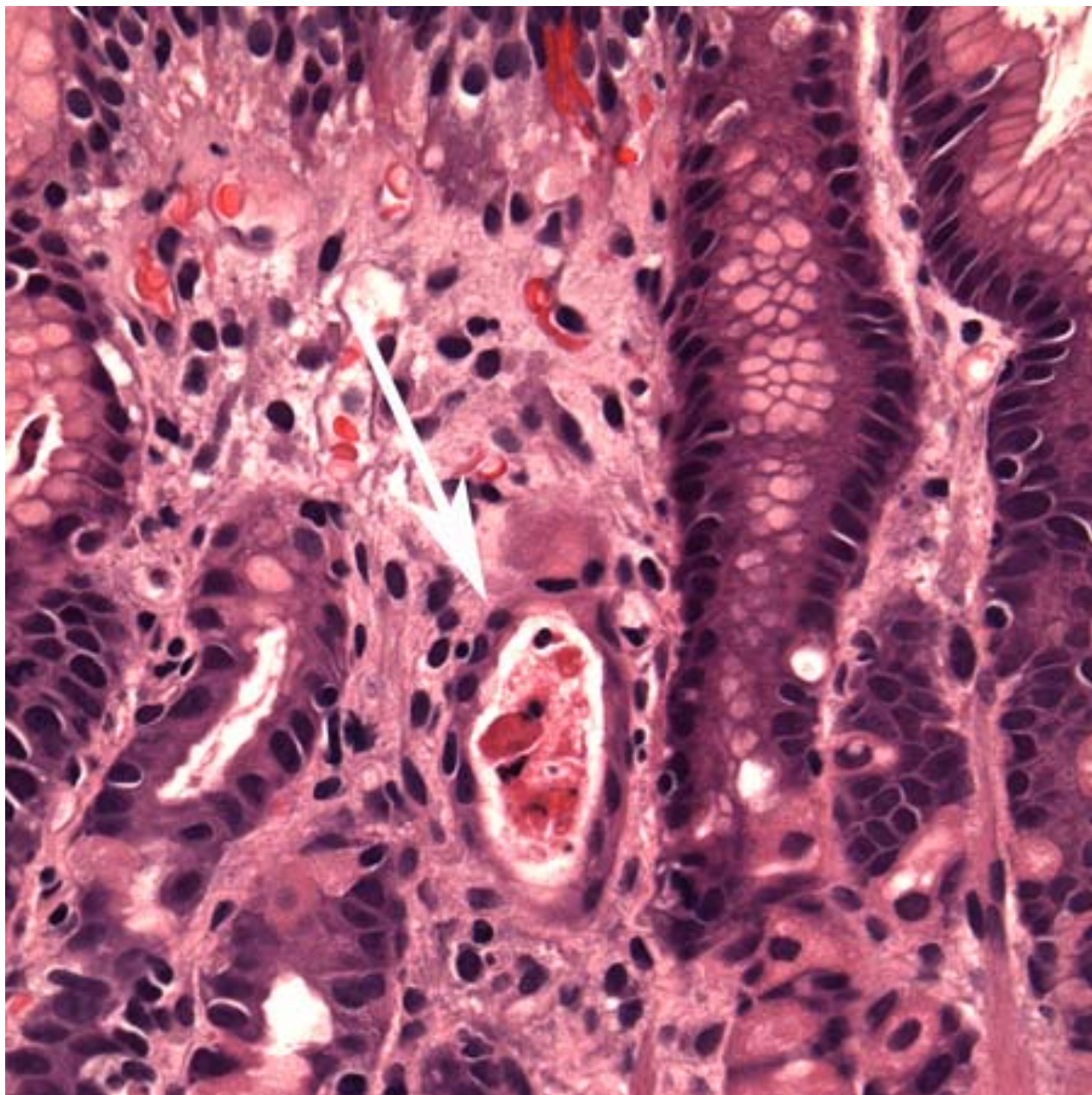


Figura 6: Histologia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) do trato gastrointestinal superior (fotomicrografia de média potência do estômago): Glândula gástrica dilatada contendo resíduos necróticos/apoptóticos (seta), típicos de DECH

Cortesia do Dr Joel Greenson, Professor, Pathology, University of Michigan; uso autorizado

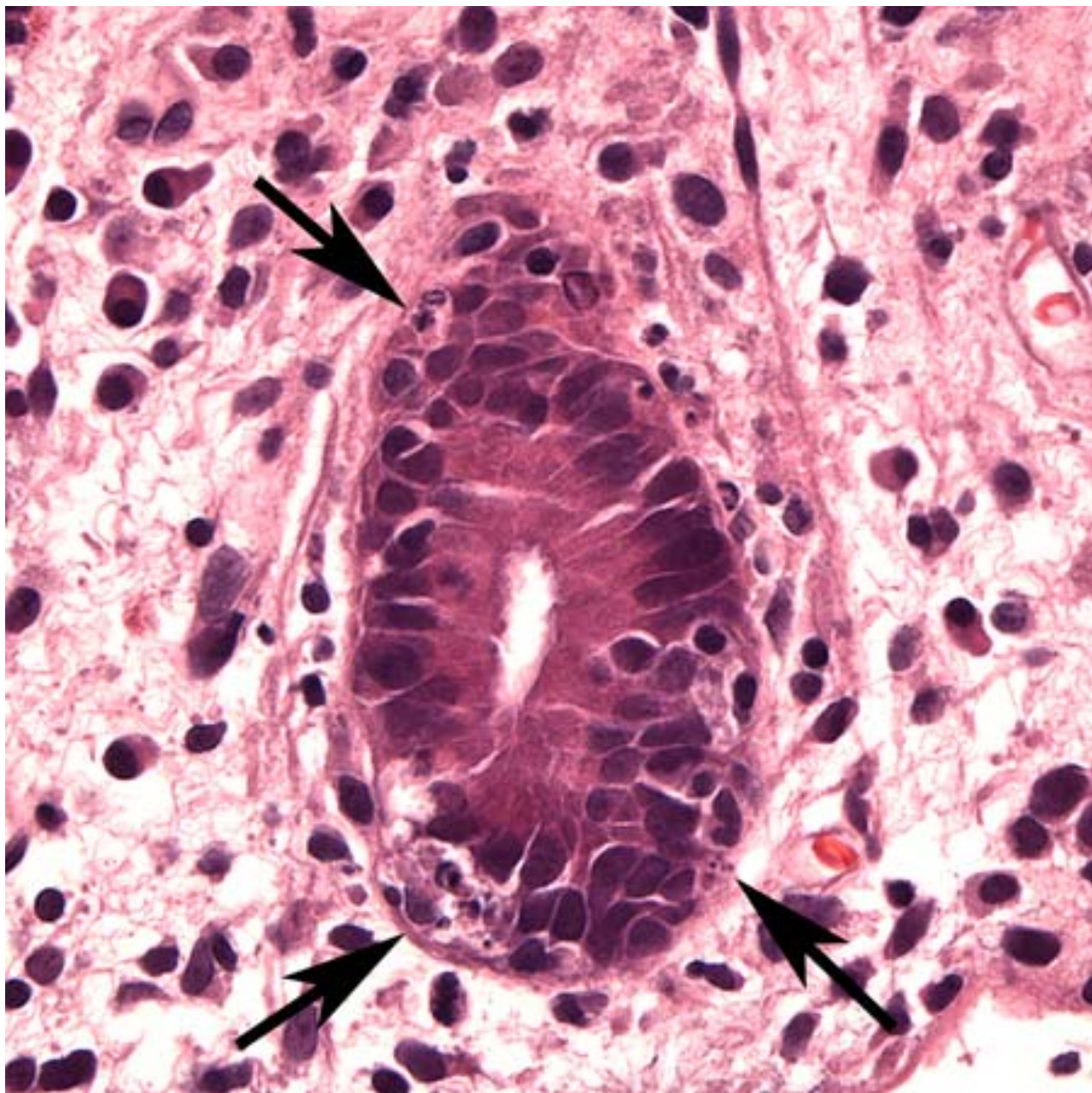


Figura 7: Histologia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) do trato gastrointestinal inferior (fotomicrografia de alta potência do cólon, doença leve): Muitos corpos apoptóticos (setas) indicativos de DECH envolvendo o cólon

Cortesia do Dr Joel Greenson, Professor, Pathology, University of Michigan; uso autorizado

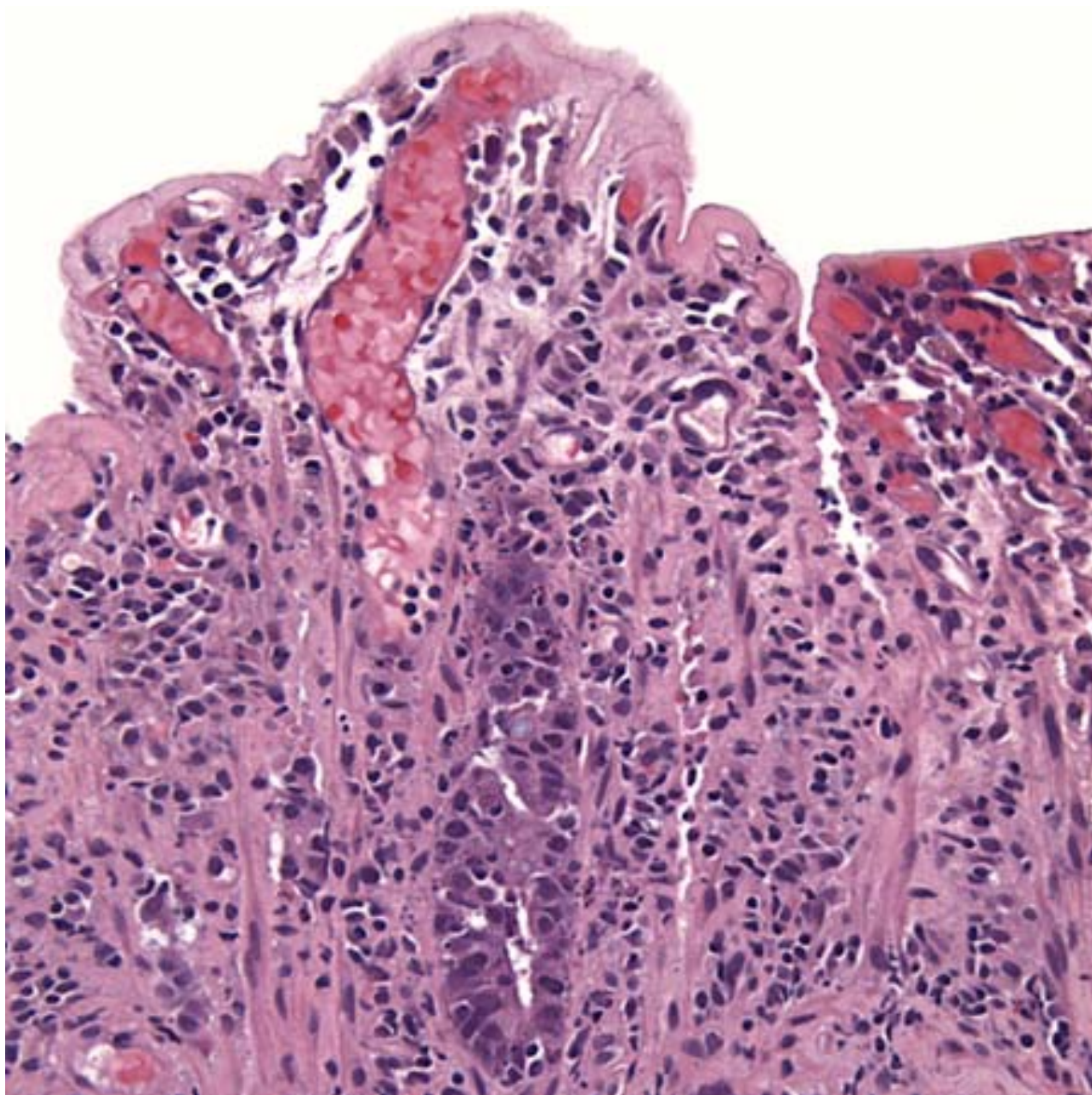


Figura 8: Histologia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) do trato gastrointestinal inferior (fotomicrografia de média potência do cólon, doença grave): Desnudamento quase completo da mucosa, indicativo de DECH grave envolvendo o cólon

Cortesia do Dr Joel Greenson, Professor, Pathology, University of Michigan; uso autorizado

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Dec 12, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Sung Choi, MD, MS

Assistant Professor

Department of Pediatrics and Communicable Diseases, Division of Pediatric Hematology Oncology/Blood and Marrow Transplantation, University of Michigan, Ann Arbor, MI

DIVULGAÇÕES: SC is an author of a number of references cited in this topic.

Lyndsey Runaas, MD

Instructor, Hematology and Oncology

Division of Hematology/Oncology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI

DIVULGAÇÕES: LR declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Sung Choi and Dr Lyndsey Runaas would like to gratefully acknowledge Dr Pavan Reddy, a previous contributor to this topic. PR is an author of a number of references cited in this topic.

// Colegas revisores:

Corey Cutler, MD, MPH, FRCPC

Associate Professor of Medicine

Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: CC declares that he has no competing interests.

Waseem Qasim, BMedSci (Hons), MBBS, MRCP (UK), MRCPCH, PhD

Senior Lecturer

Institute of Child Health, Consultant in Paediatric Immunology & Bone Marrow Transplantation, Great Ormond Street Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: WQ declares that he has no competing interests.