

### **III Reunião da SBTMO de Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH)**

#### **Diretrizes para o diagnóstico, profilaxia e tratamento de doença do enxerto contra hospedeiro aguda**

Maria Cláudia R. Moreira<sup>1</sup>/ Afonso C. Vigorito<sup>2</sup>/ Rita de Cássia B. S. Tavares<sup>1</sup>/ Marcia M. Silva<sup>3</sup>/ Vergilio A. R. Colturato<sup>4</sup>/ Wellington M Azevedo<sup>5</sup>

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

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

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

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

5- Professor associado da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

#### **INTRODUÇÃO**

O transplante alogênico de células tronco hematopoéticas (TCTH) é utilizado como terapia curativa para um grande número de doenças hematológicas ou não, de natureza maligna ou benigna. Nas doenças malignas, o sistema imunológico do doador reconhece células tumorais residuais como “estranhas” do ponto de vista imune e é capaz de erradicá-las do organismo, configurando o que se descreve como “efeito enxerto versus tumor”. (EVT)<sup>1</sup>. Dessa forma, o TCTH é considerado uma forma eficaz de imunoterapia no tratamento das neoplasias humanas. Mais de 20.000 TCTH são realizados anualmente em diversos centros mundiais, primariamente para tratamento das neoplasias hematológicas. Modificações nos esquemas terapêutica e de tratamento de suporte implementados nas décadas passadas foram capazes de reduzir a mortalidade pós transplante não relacionada a recaída da doença maligna (TRM)<sup>2</sup>.

Essas abordagens aumentaram significativamente a sobrevida global pós TCTH. Paralelamente a prática clínica do TCTH evoluiu de um contexto onde eram utilizados principalmente doadores HLA idênticos e aparentados com esquemas citoredutores mieloablativos, predominante há 20 anos atrás, para um cenário atual bem mais complexo e diversificado. A introdução de fontes alternativas de células progenitoras como sangue periférico, cordão umbilical, doadores haploidênticos e regimes de condicionamento de toxicidade reduzida (não-mieloablativos) contribuíram para essa mudança.

Apesar desse novo cenário, a presença do efeito EVT permanece como um fator determinante para a erradicação da doença maligna e maior sobrevida livre de recaída a longo prazo. Infelizmente parte das células imunocompetentes do doador, responsáveis pelo EVT, também reconhecem como “estranhas” células dos diferentes sistemas orgânicos e tecidos do receptor (ex: pele, fígado) gerando desordens multisistêmicas denominadas doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica (DECHa e DECHc). Ambas manifestações representam atualmente umas das principais barreiras para a utilização mais eficiente e bem sucedida dessa modalidade de terapia celular e contribuem significativamente para a mortalidade relacionada ao TCTH. Apesar do uso profilático de drogas imunossupressoras, aproximadamente 50% dos receptores de TCTH desenvolvem DECH com variados graus de severidade e mortalidade que pode atingir 20% dos pacientes transplantados<sup>3</sup>. Recentemente foi publicada uma comparação entre os principais desfechos e resultados do TCTH em diferentes períodos de tempo (1993-1997 e 2003-2007)<sup>4</sup>. Considerando todas as indicações para transplante, 70% dos pacientes da coorte mais recente evoluíram com a forma mais grave de DECHa (grau II-IV) em comparação com 77% no primeiro grupo,

o que expressa a alta incidência dessa complicação sem melhora significativa nas últimas décadas. Os dados publicados quanto a incidência e gravidade da DECHc são mais heterogêneos, mas estima-se que até 60 a 80% dos sobreviventes a longo prazo do TCTH apresentam algum grau de atividade da doença com indicação de terapia imunossupressora por longos períodos pós transplante<sup>5</sup>.

Até o presente momento, não é possível dissociar na prática clínica (*in vivo*) ambos efeitos do enxerto (EVT e DECH) e qualquer estratégia utilizada para diminuir o impacto da DECH na morbimortalidade pós TCTH também deverá considerar um possível aumento no risco de recidiva do câncer. Além disso, essas estratégias podem diminuir no hospedeiro a geração de uma resposta mais eficiente às infecções oportunistas<sup>6,7</sup>. As principais subpopulações celulares responsáveis por ambos efeitos são os linfócitos T sendo a utilização de anticorpos policlonais anti-T (p/ex:globulina anti timocítica) uma abordagem tradicional na profilaxia da DECH. No entanto, apesar de sua utilização se correlacionar com menor incidência da complicação imune, se observou melhora na sobrevida global<sup>8</sup>. Portanto, apesar dos conhecimentos adquiridos recentemente sobre a fisiopatogenia da DECH e EVT, advindos de modelos murinos<sup>9</sup> e estudos em seres humanos, a DECH especialmente na forma crônica, ainda permanece um alto preço a ser pago pela cura da malignidade.

As manifestações clínicas da DECHa costumam apresentar um eritema micropapuloso cutâneo característico, náusea persistente e/ou vômitos frequentes, dor abdominal em cólica com diarreia e alterações laboratoriais colestáticas (níveis séricos elevados de bilirrubina). Esse quadro contrasta com o espectro de manifestações da DECHc que também incluem a pele, mas num aspecto semelhante ao líquen plano ou comprometendo as camadas cutâneas mais profundas como na

Esclerodermia *de novo*. As mucosas orais, oculares e do trato genital tornam-se ressecadas, podendo até evoluir com úlceras e também acometendo o trato gastro intestinal (esclerose esofageana). Essa síndrome assemelha-se as doenças do colágeno e autoimunes na sua apresentação.

A divisão da DECH em aguda e crônica foi classicamente feita com base em critérios unicamente temporais, antes ou depois do D+100 pós TCTH<sup>10</sup>. No entanto essa divisão foi revista recentemente valorizando o quadro clínico em detrimento ao momento do seu surgimento, como será descrito nos tópicos posteriores.

### **Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda**

#### Definições: DECHa e DECHc

Conforme descrito acima, em 2005 foi publicado um documento de consenso do NIH (*National Institutes of Health*) cujo objetivo foi abordar diversos aspectos do diagnóstico, classificação e tratamento da DECHc, entre outros aspectos<sup>11</sup>. Dessa maneira, foi possível estabelecer distinções claras que separavam essas duas entidades a partir da melhor caracterização da DECHc. A classificação original da DECHa foi publicada inicialmente em 1974 e utilizava apenas o critério temporal. A partir de 2005, os pacientes que apresentavam a síndrome clínica antes do D+100 foram considerados como portadores de “DECH aguda clássica” e se surgisse depois do D+100, geralmente após redução da imunossupressão, era classificada como “DECHa tardia , persistente ou recorrente.

#### Epidemiologia e fatores de risco

Numerosos estudos identificaram os seguintes fatores de risco para maior incidência de DECHa<sup>12,13,14</sup>

# disparidade na compatibilidade HLA entre doador e paciente ( HLA *mismatch* ou doador não aparentado)

# doador e paciente de sexos diferentes (especialmente doadora feminina para receptor masculino)

# intensidade do regime de condicionamento

# regime profilático utilizado

# fonte de células progenitoras (sangue periférico ou medula > cordão)

A incidência e severidade da DECHa também parece aumentar com maior índice de comorbidades pré TCTH<sup>15</sup>. No entanto estimativas fidedignas de sua incidência são dificultadas pela variabilidade no seu diagnóstico e grau de severidade nas diferentes coortes publicadas. Podem variar de 9 a 50% em receptores de enxertos aparentados HLA idênticos. Uma análise recente feita pelo *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* publicada em 2012 avaliou uma coorte de 5561 pacientes, 3191 receptores de enxertos HLA idênticos aparentados e 2370 de doadores não aparentados<sup>16</sup>. Após um seguimento de 40 meses, a incidência de formas mais graves de DECHa foi observada respectivamente em 39% e 59% dos pacientes. Foi observado também que os receptores de condicionamentos sem TBI, com menor disparidade HLA e uso de cordão evoluíram com menos DECHa. Enquanto os regimes de condicionamento usualmente são inerentes à doença de base, a escolha da fonte dos progenitores (MO, SP ou cordão) pode minimizar a ocorrência das formas graves da DECHa.

### Diagnóstico e apresentação clínica

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

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

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

# Estágio 1- eritema microopapuloso acometendo < 25% da SC

# Estágio 2- eritema micropapuloso entre 25 e 50% da SC

# Eritrodermia generalizada

# Eritrodermia generalizada COM formação de vesículas e bolhas

Com relação ao trato gastrointestinal, observa-se frequentemente acometimento das porções superior e inferior. A apresentação clínica varia de náuseas, vômitos e anorexia até diarreia e dor abdominal. O diagnóstico pode ser confirmado por exame histopatológico obtido através de endoscopia digestiva alta, biópsia retal ou colonoscopia. Os resultados de diversos estudos, em especial uma coorte prospectiva recente, sugerem que a maioria dos diagnósticos de DECHa do TGI podem ser feito

através das biopsias de reto<sup>17</sup>. Cabe ressaltar que uma biopsia retal negativa não afasta DECHa, necessitando de endoscopias posteriores para firmar o diagnóstico e diferenciar de outras patologias comuns no pós TCTH imediato como infecções por exemplo.

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

# Estágio 1- Diarreia de 500ml a 1000ml/24h

# Estágio 2- Diarreia de 1000 a 1500ml/24h

# Estágio 3- Diarreia de 1500 a 2000ml/24h

# Estágio 4- Diarreia > 2000ml OU dor abdominal OU íleo paraltico

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

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

A lesão hepática pela DECHa usualmente ocorre em pacientes com sinais de DECHa cutânea e/ou de trato gastrointestinal. Raramente o fígado é afetado de forma moderada ou severa sem acometimento dos outros órgãos. Há alteração nas provas de função hepática (PFH) com elevação da bilirrubina total (forma conjugada predominante) e da fosfatase alcalina. Pode evoluir com hepatomegalia dolorosa, retenção hídrica e prurido. Coagulopatia ocorre, menos frequentemente. Essas anormalidades na PFH refletem a destruição dos canalículos biliares levando a colestase. Porém, essas alterações laboratoriais são inespecíficas, devendo ser diferenciadas de outras desordens como Síndrome de Obstrução Sinusoidal (SOS), hepatopatias virais, toxicidade das drogas utilizadas no condicionamento ou na profilaxia da DECH (ciclosporina, metotrexate). Ainda que a presença de rash concomitante sugira evidência de DECHa hepática, a biopsia também tem um papel importante, mas geralmente não é factível pela frequente plaquetopenia com risco de sangramento agudo. Quando disponível, a biopsia hepática trans-jugular pode ser de grande ajuda pelos achados histológicos característicos<sup>19</sup>.

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



# Estágio 1- Bilirrubina 2-3mg/dl

# Estágio 2- Bilirrubina 3-6mg/dl

#Estágio 3- Bilirrubina 6-15mg/dl

#Estágio 4- Bilirrubina > 15mg/dl

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

Em modelos murinos, estudos da década de 80 já evidenciavam uma lesão direta dos tecidos linfoides do doador pela DECHa. Apesar de aparentemente menos expressivo clinicamente em seres humanos, esse impacto pode ser inferido na geração de resposta imune menos efetiva a vacina da pólio, por ex, em pacientes acometidos pela DECH<sup>21,22</sup>.

#### Estadiamento e classificação da DECHa:

O primeiro sistema de estadiamento da DECHa foi publicado em 1974 por Glucksberg e cols<sup>10</sup>. Cada órgão era avaliado separadamente de acordo com o estágio de acometimento clínico/laboratorial e os dados resultantes forneciam uma graduação global da DECH (Quadro 1 e 2). Cabe ressaltar que o Quadro 2 acrescenta informações sobre o status de performance clínica/funcional não presentes originalmente, mas que foram acrescentados à escala proposta por Glucksberg após várias reuniões de consenso e

workshops da década de 90<sup>23,24</sup>. No entanto, esse dado adicional não pareceu acrescentar modificações quanto ao prognóstico além de usar um critério subjetivo e sujeito a variáveis inter-observador. Dessa forma, a classificação de 1974 segue em uso regular pela maioria dos centros mundiais, sendo um bom preditor de sobrevida global.

→ **Entra Quadro 1 e Quadro 2**

A graduação inicial da DECHa é importante para avaliar resposta à profilaxia ou tratamento, além correlacionar-se a sobrevida global pós TCTH<sup>25</sup>. O efeito benéfico da DECHa na sobrevida global seria expresso por uma menor taxa de recaída da malignidade (EVT) porém não se observa correlação direta entre a magnitude dos dois eventos e a mortalidade aumenta pelas lesões orgânicas secundárias à DECHa e infecções oportunistas. Pacientes que evoluem com as formas moderada ou grave da doença (graus II-IV global) apresentam uma taxa de mortalidade significativamente maior que aqueles com forma leve. As formas moderadas e graves ocorrem aproximadamente em 40% de todos os TCTH alogênicos e sem profilaxia efetiva torna-se uma grave complicação especialmente ao se utilizarem doadores não aparentados ou familiares HLA não idênticos (ex: haploTCTH)<sup>26,27</sup>.

Alguns grupos como o *Fred Hutchinson Cancer Research Center* (FHCR) tem utilizado uma subclassificação da DECHa global moderada (grau II) em 2 apresentações distintas (IIa e IIb) baseada em diferentes aspectos clinico-laboratoriais<sup>28</sup>. O subtipo IIa, considerado menos agressivo é composto pelas seguintes manifestações:

a) eritema micropapuloso cutâneo < 50% SC sem progressão rápida nas 1<sup>as</sup> 6-24h de evolução

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

O subtipo IIb apresenta um quadro clínico mais severo, apresentando qualquer um dos achados a seguir: eritema micropapuloso cutâneo  $\geq 50\%$  SC ou de rápida evolução e/ou níveis mais elevados de bilirrubina sérica com diarreia também presente. Apesar dessa dicotomia da DECHa grau II ser o racional para terapias diferenciadas, como se verá a seguir, ainda necessita ser validada prospectivamente, com utilização ainda restrita até o momento .

A classificação da DECHa nas formas clássica e tardia/recorrente, conforme a proposta do consenso do *NIH* de 2005<sup>11</sup> permaneceu inalterada pelo consenso de 2014<sup>29</sup>. A DECHa inclui a (1) DECHa clássica (eritema, lesões micropapulosas, náusea, vômitos, anorexia, diarreia, íleo paralítico ou doença hepática colestática) que ocorre antes dos 100 dias após o TCTH ou após a infusão de linfócitos do doador, sem sinais diagnósticos ou distintos de DECHc; (2) DECHa tardia, persistente ou recorrente: apresenta alterações da DECHa clássica, mas sem sinais diagnósticos ou distintos de DECHc e ocorre após os 100 dias do TCTH ou da infusão de linfócitos do doador (frequente após diminuição ou retirada da imunossupressão). Cabe ressaltar o significado clínico da DECHc de sobreposição, nas quais as características da DECHa e crônica aparecem concomitantemente. A subcategoria sobreposição pode ser transitória, depende frequentemente do grau da imunossupressão e está sujeita a alterações durante a evolução da doença. Essa apresentação clínica está correlacionada a um pior prognóstico e tem impacto adverso na sobrevida global<sup>30</sup>.

]

### **Profilaxia da DECHa**

A DECHa é uma causa importante de morbidade e mortalidade após o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico. A DECHa moderada (grau II) ou grave (grau III) está associada com o aumento da morbidade e, por sua vez, a manifestação grave com a diminuição da sobrevida. Outro ponto de destaque é a possibilidade de não resposta ao tratamento da DECH no momento da sua apresentação. São estes os motivos que justificam a profilaxia. Sem a profilaxia, a incidência da DECHa, clinicamente significativa, pode variar entre 70 a 100%, a depender do grau de incompatibilidade do *HLA* e do tipo de transplante<sup>31</sup>.

A profilaxia da DECHa tem como foco principal a imunossupressão das células do doador. Não existe um regime padrão. A escolha deve ser baseada considerando a doença de base, o grau de incompatibilidade do *HLA*, o regime de condicionamento e as características do paciente<sup>32</sup>.(Quadro 3)

→ **Entra Quadro3**

### **Profilaxia baseada nos inibidores da Calcineurina**

A estratégia farmacológica para a prevenção da DECH é a inibição da enzima citoplasmática calcineurina, que é importante para a ativação dos linfócitos T. Os

inibidores da calcineurina, ciclosporina e tacrolimo, tem mecanismos de ação, eficácia clínica e efeitos colaterais similares. Os efeitos adversos comuns são a hipomagnesemia, hipercalcemia, hipertensão e nefrotoxicidade. Efeitos colaterais graves incluem microangiopatia trombótica e neurotoxicidade, complicações que podem levar a suspensão precoce. Devido a nefrotoxicidade, outros medicamentos nefrotóxicos devem ser evitados. Caso ocorra, medicamentos alternativos podem ser utilizados (ex., sirolimo, ácido micofenólico)<sup>33-35</sup>

### **Ciclosporina e Metotrexato**

Os estudos clínicos randomizados demonstraram uma vantagem na sobrevivência dos pacientes que receberam a combinação de ciclosporina e metotrexato, comparado com qualquer uma das drogas isoladas. O metotrexato é utilizado num período curto (dias +1, +3, +6 e +11 após o TCTH alogênico) e combinado com a ciclosporina, que é suspensa no fim dos 6 meses. A combinação da ciclosporina e metotrexato é o regime de profilaxia para a DECHA mais usado e o mais comum nos pacientes que recebem um regime de condicionamento mieloablativo<sup>32,36-40</sup>.

A ciclosporina é administrada a partir do dia -2 ou -1 do condicionamento. Nas primeiras semanas é geralmente administrada via endovenosa pois neste período a absorção oral da ciclosporina pode ser errática devido a mucosite e lesões do trato gastrointestinal. A ciclosporina deve atingir uma concentração terapêutica alvo, que varia de acordo com o tempo após o transplante. Uma concentração de 200 a 300 mcg/L é usada durante as primeiras 3 a 4 semanas; se não houver o aparecimento da DECHA, a concentração é diminuída para 100 a 200 mcg/L até 3 meses após o

transplante e então inicia-se a redução, e suspensão no final do sexto mês, nos transplantes com doadores irmãos idênticos<sup>37</sup>. Nos transplantes com doadores irmãos não compatíveis, ou com doadores não aparentados compatíveis, pode ser necessário um período maior de utilização, algumas vezes a anos. Uma redução mais lenta pode ser preferencial nos pacientes mais velhos para a prevenção da DECH crônica (DECHc). Durante a redução os pacientes necessitam de vigilância em relação ao aparecimento da DECHc.

O metotrexato é administrado nos dias +1, +3, +6, e +11. O leucovorin pode ser usado como resgate após o metotrexato. Pode ser usado 24h após cada dose do metotrexato, ou de acordo com o nível sérico. Neste caso, será administrado nos pacientes com valores maiores do que o esperado em determinados períodos (ex., níveis detectados após do dia +6 e + 11)<sup>41</sup>. Todos os esforços devem ser feitos para administrar a dose alvo do metotrexato. A dose do dia +11 deve ser omitida ou reduzida, caso haja qualquer toxicidade  $\geq$  a grau II. A urina deve ser alcalinizada para manter o PH urinário acima de 7.0 para facilitar a excreção e evitar a precipitação nos túbulos, que pode levar a insuficiência renal aguda. A dose também deve ser reduzida em pacientes com hiperbilirrubinemia, mucosite grave ou insuficiência renal. Além do mais, coleção no terceiro espaço (ascite, derrame pleural) pode facilitar o acúmulo de altos níveis de metotrexato, que pode ser liberado lentamente para a circulação tempos após a dose inicial. Isto resulta numa eliminação prolongada e toxicidade tardia grave, principalmente na presença de comprometimento da função renal. Se possível, as coleções devem ser drenadas antes da administração<sup>41</sup>.

Outro cuidado com o metotrexato é a hepatotoxicidade. Um estudo no qual os pacientes receberam a combinação de metotrexato e ciclosporina, após

condicionamento com bussulfano oral e ciclofosfamida, mostrou um aumento da incidência e morte relacionada à síndrome de obstrução sinusoidal do fígado. Isto já não é mais uma preocupação com a transição do bussulfano oral para a formulação endovenosa<sup>42</sup>.

### **Tacrolimo e Metotrexato**

Um estudo clínico de fase II, outro randomizado e um recente retrospectivo, sugerem que a combinação do tacrolimo e metotrexato é pelo menos tão efetiva como a combinação de ciclosporina e metotrexato para a profilaxia da DECHA, sem diferença na sobrevida ou recidiva nos receptores de TCTH com doadores aparentados e não aparentados idênticos e enxertos provenientes de medula óssea ou sangue periférico. Muitos centros usam o tacrolimo e a ciclosporina indistintamente<sup>43-45</sup>.

### **Tacrolimo e Sirolimo**

A combinação do tacrolimo e sirolimo é uma opção de profilaxia, sem o metotrexato, quando existe a preocupação da mucosite. Entretanto, o sirolimo está associado com a síndrome de obstrução sinusoidal após os regimes de condicionamento mieloablativos, especialmente com doses ablativas de bussulfano<sup>46</sup>. Estes dados sugerem que doses mieloablativas do bussulfano não devem ser usadas em esquemas de imunossupressão que empregam o sirolimo<sup>47</sup>.

O sirolimo e o tacrolimo são similares estruturalmente e ligam-se às mesmas proteínas intracelulares, mas possuem mecanismos imunossupressores diferentes. O

sirolimo inibe o crescimento in vitro de células linfóides e suprime o crescimento destas células dependentes de citocinas<sup>46,47</sup>.

Em um estudo de fase II o tacrolimo foi empregado em combinação com o sirolimo, e baixa dose de metotrexato, para a profilaxia da DECH em TCTH com doadores aparentados e não aparentados não compatíveis, com uma baixa frequência de DECHa<sup>48</sup>. Numa tentativa de minimizar a toxicidade do metotrexato, estudos subsequentes de fase II usaram o tacrolimo e o sirolimo, sem o metotrexato, em TCTH com doadores aparentados e não aparentados compatíveis. Os resultados mostraram que não houve diferença entre os TCTH aparentados e não aparentados e com baixa incidência da DECHa e mortalidade relacionada ao tratamento<sup>49,50</sup>.

Um estudo randomizado fase III comparou o tacrolimo-sirolimo com o tacrolimo-metotrexato em 304 pacientes submetidos a um TCTH aparentado compatível. Quando comparado com o tacrolimo-metotrexato, o grupo do tacrolimo-sirolimo foi associado com taxas similares de DECHa II-IV, DECHc, sobrevida livre de recidiva e sobrevida global em 2 anos. O grupo tacrolimos-sirolimo foi associado com pega mais rápida de neutrófilos, plaquetas e menos mucosite<sup>51</sup>.

Um estudo similar randomizado fase III em crianças com leucemia linfoblástica aguda que avaliou o tacrolimo- metotrexato, com ou sem sirolimo, mostrou que a adição do sirolimo resultou em menos DECHa grau II a IV, mais síndrome da obstrução sinusoidal hepática e nenhuma diferença na sobrevida global<sup>52</sup>.

Os dados iniciais indicaram que a associação sirolimo-tacrolimo e baixa dose de metotrexato apresentou toxicidade tolerável<sup>48</sup>. Em contraste aos efeitos colaterais comuns com a ciclosporina e tacrolimo, a nefrotoxicidade é raramente encontrada com o sirolimo, embora possa potencializar a nefrotoxicidade da ciclosporina. O



sirolimo tem toxicidade gastrointestinal, incluindo elevação das enzimas hepáticas e diarreia<sup>47-51</sup>. Também está associado com aumento da incidência da síndrome de obstrução sinusoidal hepática quando associado à ciclofosfamida/irradiação corporal total, bussulfano e uso concomitante do metotrexato<sup>46</sup>. Outras toxicidades incluem hipertrigliceridemia, diminuição dos leucócitos e plaquetas, alteração na pressão arterial, cefaleia e náuseas<sup>53</sup>.

### **Ácido Micofenólico e Inibidor de Calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo)**

Estudos clínicos randomizados sugerem que o ácido micofenólico associado a um inibidor de calcineurina é tão efetivo quanto a associação de metotrexato e inibidor de calcineurina para a prevenção de DECHCa e está associado com redução da mucosite e melhora da enxertia<sup>54,55</sup>. Esta combinação é geralmente mais utilizada para os pacientes que recebem regime de condicionamento não mieloablativo e de intensidade reduzida<sup>41</sup>. Em um estudo de fase II, o uso do ácido micofenólico sem o inibidor de calcineurina não foi efetivo para reduzir a DECH<sup>56</sup>. Estudos prospectivos de fase I/II, randomizados e uma meta-análise sugeriram que a combinação do ácido micofenólico e ciclosporina tem eficácia similar aos regimes com metotrexato, para a prevenção da DECHa nos pacientes submetidos a condicionamento mieloablativos.<sup>54,55,57,58</sup> Os efeitos colaterais são baixos. O maior efeito é a neutropenia. Efeitos colaterais no trato gastro intestinal também são descritos. A dose de 15mg/kg duas vezes ao dia é a mais comumente empregada e a profilaxia é continuada por um a três meses, dependendo do doador<sup>54,55,57</sup>.

### **Globulina Antitimocítica**

A globulina antitimocítica (ATG) pode ser adicionada nos regimes de profilaxia para os pacientes submetidos a um TCTH com doadores não aparentados, haploidênticos, com condicionamento mieloablativo ou de intensidade reduzida<sup>41</sup>. A ATG é uma imunoglobulina policlonal contra os linfócitos T humanos. O interesse na profilaxia da DECH é baseado no conceito de que a DECH é causada por linfócitos T do doador. Estudos randomizados e uma meta-análise sugerem que a ATG é efetiva para diminuir a DECHa e DECHc, sem aumento da recidiva e mortalidade não relacionada à recidiva que, porém, não se traduziram em aumento da sobrevida global<sup>59-62</sup>. A ATG é associada com aumento da doença linfoproliferativa pós transplante<sup>63</sup>.

### **Ciclofosfamida**

Um estudo prospectivo e outro retrospectivo, multicêntrico, mostraram que altas doses de ciclofosfamida (50 mg/kg por dia nos dias 3 e 4 pós transplante) associada ao tacrolimo e ácido micofenólico foi seguro e efetivo na prevenção da DECH e rejeição, após condicionamento não mieloablativo, com medula óssea sem depleção de células T, e com doadores aparentados não compatíveis<sup>64,65</sup>

Outros estudos retrospectivos e um prospectivo também mostraram que as altas doses de ciclofosfamida (50 mg/kg por dia nos dias 3 e 4 pós transplante)

reduziram a incidência da DECHa e DECHc após um TCTH mieloablativo com doadores aparentados e não aparentados compatíveis<sup>66-68</sup>.

Estes dados sugerem que o uso de altas doses da ciclofosfamida após o transplante não mieloablativo, com doadores aparentados não compatíveis, ablativo, com doadores aparentados e não aparentados compatíveis, resulta numa remoção seletiva de células T do doador aloreativas, com o efeito mais dramático na redução da incidência da DECHc.

### **Prednisona**

A prednisona é o medicamento mais efetivo para o tratamento da DECHa. Ela não é parte do regime profilático padrão, mas poderá ser usada caso haja preocupação em relação ao uso do metotrexato, como por exemplo em pacientes que não toleram o metotrexato ou aqueles de alto risco para doença venoclusiva quando o metotrexato é associado ao tacrolimo e sirolimo<sup>52</sup>.

Estudos retrospectivos e outros randomizados, que usaram prednisona em associação com ciclosporina, metotrexato ou ciclofosfamida, mostraram redução da DECHa<sup>69-74</sup>. Uma metanálise mostrou uma forte evidência de que a administração de corticosteroides ao regime de profilaxia da DECH reduziu a ocorrência da DECHa graus I-IV e II-IV. Entretanto, não houve evidência de benefício na sobrevida<sup>75</sup>.

### **Esquemas de Profilaxia da DECH**

- TCTH alogênicos mieloablativos aparentados – metotrexato associado a um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) mais do que outros regimes.  
Nível de Evidência - 1B
- TCTH alogênicos de intensidade reduzida ou não mieloablativos aparentados – ácido micofenólico associado a um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) para maximizar a enxertia. Nível de Evidência - 1A
- TCTH alogênicos mieloablativos, de intensidade reduzida, não mieloablativo, com doadores não aparentados– adicionar a ATG. Nível de Evidência - 1A
- TCTH haploidênticos – ciclofosfamida em altas doses associada a inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) e ácido micofenólico. Nível de Evidência 2B

### Profilaxia DECH: condicionamento mieloablativo<sup>41</sup>

- A profilaxia padrão é ciclosporina associada ao metotrexato. Tacrolimo e metotrexato é equivalente.
- A ATG reduz a DECHc e melhora a qualidade de vida nos TCTH não aparentados. Deve ser incluída nos TCTH não aparentados.

### **Ciclosporina**

- Dose inicial de 3 mg/kg/dia EV
- A administração é iniciada no dia que precede a infusão do enxerto (dia -1)

- O medicamento é dado em infusão endovenosa em infusão de 1 hora em duas doses diárias
- A administração é mudada para via oral quando possível
- A primeira dose oral é o dobro da dose endovenosa, administrada em duas doses diárias
- A dose é ajustada de acordo com a concentração no sangue total ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos)
- A concentração alvo da ciclosporina é de 200 a 300 microgramas/L durante as primeiras 3 - 4 semanas, e de 100 a 200 microgramas/L após, se não houver DECH ou toxicidade
- A concentração da ciclosporina é medida em sangue total 12 horas após a última dose
- A duração da profilaxia com a ciclosporina é de 6 meses, na ausência da DECH
- A ciclosporina começa a ser reduzida a partir do terceiro mês, caso não haja DECH. Não haverá redução enquanto houver sinais de DECHa ou DECHc. Períodos maiores de profilaxia poderão ser utilizados em doenças benignas, como por exemplo, a anemia aplástica grave.

### **Tacrolimo**

- Dose inicial de 0,03 mg/kg/dia em infusão endovenosa contínua em 24h.
- A administração é iniciada no dia que precede a infusão do enxerto (dia -1)
- A administração é mudada para via oral quando possível
- A primeira dose oral é 4 vezes a dose endovenosa, administrada em duas doses diárias (0,06 mg/kg 12/12h)

- A dose é ajustada de acordo com a concentração no sangue total ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos)
- A concentração alvo do tacrolimo é de 5-15 ng/mL, se não houver DECH ou toxicidade
- A duração da profilaxia com o tacrolimo é de 6 meses, na ausência da DECH
- O tacrolimo começa a ser reduzido a partir do terceiro mês, caso não haja DECH. Não haverá redução enquanto houver sinais de DECHa ou DECHc. Períodos maiores de profilaxia poderão ser utilizados em doenças benignas, como por exemplo, a anemia aplástica grave.

### **Metotrexato**

- A dose inicial é 15 mg/m<sup>2</sup> no dia +1
- As doses adicionais de 10 mg/m<sup>2</sup> são dadas nos dias +3, +6 e +11. A dose do dia +11 é omitida caso ocorra qualquer toxicidade WHO maior ou igual a II
- A infusão é endovenosa em bolus
- Não deve ser feita adaptação de dose, com exceção da omissão do dia + 11, caso necessário
- O Leucovorin pode ser associado 24h após cada dose de metotrexato. A dose é de 15 mg a cada 6h x 3 no dia +1, a mesma dose x 4 a cada 6h nos dias +3, +6 e +11.
- Pode ser administrado por via oral e no caso de mucosite grave, EV

### Globulina antitimocítica (ATG) (coelho)

- ATG ou Timoglobulina

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

#### Profilaxia DECH: condicionamento não mieloablativo ou intensidade reduzida<sup>41</sup>

- A profilaxia padrão é ciclosporina associada ao ácido micofenólico
- A ATG mostrou redução da DECHc e melhora da qualidade de vida nos transplantes com doadores não aparentados. Assim, a ATG deve ser incluída nos TCTH não aparentados

#### **Ciclosporina**

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

- A duração da profilaxia é de 6 meses, caso não haja DECH. Caso ocorra recidiva ou progressão da doença de base a redução da dose profilática deve ser feita mais precocemente
- A redução da dose é iniciada a partir do terceiro mês, caso não haja sinais da DECH. Não é feito a redução na presença de DECHa ou DECHc

### **Tacrolimo**

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



### **Micofenolato de mofetila/ Micofenolato de sódio**

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

### **Globulina antitimocítica (ATG) (coelho)**

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

### **Profilaxia DECH: sangue de cordão umbilical<sup>41</sup>**

- A profilaxia recomendada é ciclosporina associada ao ácido micofenólico, com dose e duração com descrita acima para os transplantes com condicionamento de intensidade reduzida ou não mieloablativo

### **Profilaxia DECH: TCHT haploidênticos**

Ciclofosfamida

- 50 mg/kg por dia nos dias 3 e 4 pós transplante associada ciclosporina/tacrolimo e ácido micofenólico

### **Ciclosporina**

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

### **Tacrolimo**

- Dose inicial de 0,03 mg/kg/dia em infusão endovenosa contínua em 24h.
- A administração é iniciada no dia +5
- A administração é mudada para via oral quando possível
- A primeira dose oral é 4 vezes a dose endovenosa, administrada em duas doses diárias (0,06 mg/kg 12/12h)

- A dose é ajustada de acordo com a concentração no sangue total ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos)
- A concentração alvo do tacrolimo é de 5-15 ng/mL, se não houver DECH ou toxicidade
- Início da retirada no dia + 180, na ausência da DECH

#### **Micofenolato de mofetila/ Micofenolato de sódio**

- A dose de micofenolato de mofetila é de 30-45 mg/kg/dia, via oral, dividida em 2 doses. A eficácia e a segurança são similares para doses de 1.000 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de mofetila e de 720 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de sódio
- A administração é iniciada no dia +5 e retirada no dia + 35
- A dose ser adaptada de acordo com a toxicidade

### **Tratamento da DECH aguda**

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

A escolha da terapia inicial para DECHa depende dos órgãos envolvidos, a severidade dos sintomas, o regime profilático utilizado e até certo ponto, da importância do efeito EVT naquele determinado contexto clínico. (Figura 1)

#### **DECHa grau I**

O tratamento da DECHa grau I (leve) deve consistir na otimização dos esquemas profiláticos, por exemplo, ajustando os níveis de ciclosporina ou tacrolimo para níveis séricos terapêuticos (por exemplo- nível CSA entre 200-300mcg/L). Além disso deve-se utilizar corticosteroides tópicos de vários níveis de potência <sup>76</sup> (**Quadro 4**) e terapia adjuvante como anti-histaminicos para controle do prurido. O objetivo é controlar o acometimento cutâneo, pois nesse grau não há lesão hepática ou do TGI. Não há indicação para imunossupressão sistêmica. Na área desnuda, antimicrobianos tópicos (ex.mupirocina), produtos contendo prata (sulfadiazina de prata a 1%), curativos a base de filmes protetores para estimular cicatrização, desbridamento das feridas, podem ser úteis. Alguns pacientes podem se beneficiar da fototerapia com ultravioleta B de banda estreita (UVBNB), <sup>77,78</sup>.

→ **Entra Quadro 4**

### **DECHa grau II-IV**

Pacientes com DECHa graus II a IV devem iniciar tratamento com metilprednisolona (MP) na dose de 2mg/kg/dia (dividido em duas doses) ou seu equivalente de prednisona. Seu efeito está relacionado às propriedades linfólicas e anti-inflamatórias e tem sido usado como terapia *standard* por várias décadas<sup>79,80</sup>. Ao mesmo tempo, a droga utilizada na profilaxia (CSA ou FK) não deve ser interrompida. Resultados de um estudo randomizado europeu não demonstraram vantagem na utilização de dose maiores de MP<sup>81</sup>. Um aspecto importante da terapia da DECHa consiste em minimizar os efeitos colaterais associados às doses elevadas de glicocorticoides. Alguns centros têm iniciado doses equivalentes a MP 1mg/kg/dia para formas menos graves da doença (DECHa grau IIa), com escalonamento para 2mg/kg se houver piora do quadro após 72h de terapia. Num estudo retrospectivo com 733 pacientes, essa abordagem não trouxe impacto adverso na sobrevida e permitiu utilização de doses MP 50% inferiores ao padrão, necessitando, no entanto de validação em estudos prospectivos<sup>82</sup>. O cálculo para dose ideal de MP deve ser feito utilizando o peso corporal ajustado naqueles pacientes que se encontram acima de 100% do peso ideal.

A utilização de glicocorticoides “não-absorvíveis” tem sido feita no tratamento da DECH TGI alta ou baixa de grau leve (500-1000ml/24h) como terapia adjuvante à corticoterapia sistêmica. A beclometasona e budesonida apresentam ação direta respectivamente no TGI alto e baixo, levando a melhor taxa de resposta global e facilitando o desmame da dose sistêmica. A dose média de beclometasona oral utilizada é de 8mg/dia em doses fracionadas<sup>83,84</sup>. Pela frequente coexistência de

infecções bacterianas e virais nesse contexto, recomenda-se insistir no diagnóstico diferencial coletando amostras para culturas bacterianas, PCR virais além de confirmação histológica sempre que possível. Pacientes com DECHa TGI devem ser avaliados por nutricionista, sempre que disponível. Geralmente apresentam algum grau de desnutrição, enteropatia com perda de proteínas e alterações carenciais secundárias à deficiência de vitaminas D, B12 e zinco. A maioria requer suplementação nutricional por via enteral ou parenteral. A via enteral é preferida, porém com volume diarreia > 500ml/dia, deve se usar a via parenteral.

O ritmo ideal para diminuição das doses do corticoide (“desmame”) na terapia da DECHa não foi definido. A dose inicial deve ser mantida pelos primeiros 7 dias, não devendo ser modificada até o final da 1ª semana. Um estudo randomizado não demonstrou vantagem no uso de um esquema mais prolongado de retirada da droga<sup>85</sup>. Geralmente o “desmame” deve começar quando o quadro clínico/laboratorial atinge sua maior resposta. Diminuição de 10% na dose inicial a cada 3-5 dias, com decréscimo mais lento ao atingir 20-30mg de dose total por dia costuma ser bastante utilizado. Para utilização em estudos clínicos, alguns “*end points*” são frequentemente utilizados: resposta global no D28, sobrevida livre de DECHa no D56 além de incidência de DECHc e MRT<sup>86</sup>. Apenas cerca de 60% dos pacientes respondem ao tratamento inicial com corticoterapia sistêmica e muitas dessas respostas não são duráveis. Por causa disso, recentemente foram realizados diversos estudos que utilizaram diferentes drogas em adição à MP comparadas com MP para terapia inicial da DECHa. Agentes avaliados em estudos prospectivos incluíam anticorpos contra IL-2R, ATG equino, drogas anti-TNF, MMF, pentostatina e sirolimo<sup>87</sup>. Na maioria dos estudos a segunda droga não foi capaz de melhorar as taxas de resposta e em um deles a adição foi

prejudicial (daclizumab). Ainda tentando melhorar a resposta ao tratamento inicial, o *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN)* conduziu 2 ensaios clínicos multicêntricos: *BMT CTN 0302* e *0802*. No primeiro estudo, os pacientes eram randomizados para receber 1 de 4 drogas imunomoduladoras associada a MP em 1ª linha: etarnecept, MMf, denileukin diftitox ou pentostatina<sup>88</sup>. Nesse estudo a taxa de resposta completa para MMF foi 60%, comparada com 26% para etarnecept, 53% para dinileukin e 38% para pentostatina. Dessa forma, o MMF foi selecionado como agente de escolha para comparação com placebo num estudo fase III, o *BMT CTN 0802*. No entanto, nesse último a adição não melhorou as taxas de resposta global comparadas com MP isolada.

Resumindo, segue abaixo os níveis de evidência para tratamento de DECHa em 1ª linha:

1. O uso de corticoterapia sistêmica está indicado para primeira linha DECH-a Grau II-IV **(1A)**
2. Metilprednisolona, 2 mg/kg/dia, é a dose inicial recomendada para pacientes com DECH-a graus IIb-III-IV **(1A)**
3. Metilprednisolona na dose de 1 mg/kg/dia é recomendada para pacientes com DECH-a grau IIa **(2B)**
4. Uso de esteroides não absorvíveis pode ser considerado na DECH-a intestinal **(2B)**.

→ **Entra Figura 1**

## **Tratamento de 2ª linha para DECHa grau II-IV**

### **Definição de DECHa corticorefratária**

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

Não existe terapia *standard* para 2ª linha e se disponível, o paciente deve ser incluído num estudo clínico aprovado na sua instituição. A DECHa corticorefratária tem um prognóstico ruim, sendo que as terapias de segunda linha têm altas taxas de insucesso. A sobrevida global dessa população em um ano é de aproximadamente 20-30%<sup>89</sup>.

Têm sido publicados poucos estudos prospectivos com agentes de segunda linha e devido a sua heterogeneidade, os resultados são dificilmente comparáveis. Como não se demonstrou superioridade de nenhum agente sobre o outro, a escolha deve ser guiada por fatores como tais como os efeitos de qualquer terapia prévia, interação com outras drogas (incluindo aquelas usadas para profilaxia), disponibilidade, custo, familiaridade da equipe com sua utilização e experiência do médico assistente. Quando se opta por agentes que levam a profunda depressão da função do linfócito T (ex: ATG, alemtuzumab, daclizumab, pentostatina), estratégias para monitorização e tratamento de infecções oportunistas são mandatórias. Exemplificando, em pacientes soropositivos para citomegalovírus (CMV) a terapia preemptiva e precoce deve ser revista pela infectologia da unidade. Profilaxia



antifúngica também deve ser estendida por longo prazo. Visto que a linfopenia aumenta a incidência de desordens linfoproliferativas secundárias ao vírus de Epstein-Barr (EBV), além de infecções por adenovírus e pelo herpes vírus 6 humano (HHV-6), a carga viral deve ser monitorada regularmente enquanto os níveis de células T persistirem baixos. Não se dispõe de dados que permitam avaliar se a intensidade da imunossupressão ou se os diversos agentes usados para o tratamento da DECHa poderiam diminuir o efeito EVT. Portanto até que ponto as opções de terapia da DECHa devem ser norteadas pelo status da malignidade permanece uma questão em aberto.

De maneira geral, a taxa média de resposta desses agentes é de 50% com mediana de sobrevida de pelo menos 60% aos seis meses após o tratamento, muitos sem evidência de DECHa ativa. Como mencionado anteriormente, a entrada desses pacientes em ensaios clínicos institucionais seria a alternativa terapêutica de *padrão ouro*, de acordo com a literatura atual. O *end-point* primário seria a sobrevida global no D+180, além das taxas de resposta completa e parcial ao tratamento. No entanto, é necessário que existam alternativas disponíveis para uso imediato, pelo Sistema Único de Saúde, que permitam a esses pacientes uma chance de sobrevida real a essa complicação cada vez mais presente na rotina do TCTH.

Nos últimos cinco anos foram publicados vários *guidelines*, com as recomendações de grupos de trabalho em DECHa das principais sociedades americana e europeia. As publicações mais abrangentes são do *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*, *American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)* e da *British Society for Bone Marrow Transplantation (BSBMT)* em conjunto com o *British Committee for Standards in Haematology*

(BCSH)<sup>76,89,90</sup>. Boa parte das recomendações foram baseadas em revisão de literatura e opinião de consensos (*experts*) em virtude do limitado número de estudos randomizados. Portanto a maioria dos tratamentos apresenta **nível de recomendação 2C**. ( Figura2)

→ **Entra Figura 2**

### Tacrolimo

A maioria dos esquemas profiláticos para DECH no Brasil utiliza a ciclosporina como inibidor de calcineurina pela sua disponibilidade no SUS para o TCTH. Dessa forma, o uso de tacrolimo (FK) não é factível para a maioria dos pacientes. No entanto, a literatura relata benefício terapêutico no tratamento da DECHa quando se usa outro inibidor de calcineurina diferente daquele utilizado para profilaxia<sup>91</sup>. Além disso, alguns pacientes apresentam menor nefrotoxicidade com tacrolimo, o que indiretamente facilita a condução clínica dos casos mais refratários<sup>82</sup>. A dose utilizada é semelhante àquela utilizada nos esquemas de profilaxia (**tabela 3**) com ajustes para nível sérico terapêutico.

### Micofenolato de mofetila (MMF)

Apresenta atividades antibacterianas, antifúngicas, antivirais, antitumorais além da função imunossupressora. O MMF age através da inibição na síntese da guanosina trifosfato, da qual os linfócitos dependem para proliferação, sendo, portanto, preferencialmente afetados. Como sua administração é feita por via oral, sua eficácia depende da absorção intestinal, podendo estar diminuída nos casos de DECH

TGI baixo. As concentrações plasmáticas nos pacientes pós TCTH parecem ser mais baixas que naqueles submetidos a transplantes de órgãos sólidos, possivelmente devido a uma função hepática e/ou intestinal alterada, com consequente diminuição na circulação entero-hepática. A administração em doses divididas de 8/8h aumenta o nível plasmático, mas não há dados que mostrem benefício dessa abordagem no tratamento da DECHa ou mesmo na profilaxia<sup>92</sup>. Foi uma das quatro drogas utilizadas no *BMT CTN 0302* randomizado fase II<sup>88</sup> no papel de terapia inicial junto com MP. Porém a adição de MMF a MP num estudo subsequente, fase III, randomizado e duplo cego, com *end-point* semelhante ao estudo anterior (*BMT CTN 0802*) não alterou significativamente a sobrevida livre de DECH nem a incidência cumulativa de DECHc em 12 meses. Apesar disso, o MMF tem sido avaliado para tratamento de DECHa corticorefratária em diversas coortes prospectivas, como agente poupador de corticoide<sup>93,94</sup>. Estudos retrospectivos mostram índices de RC/RP de até 77% em 6 meses, sendo uma opção a ser considerada nesses casos<sup>95</sup>.

#### Fotofereze extracorpórea (FEC)

A FEC consiste na irradiação dos linfócitos circulantes no sangue periférico, coletados por aférese e incubados com 8-methoxypsoraleno, com radiação ultravioleta A (UVA). Essa terapia é utilizada no tratamento de linfomas T cutâneos e diversas doenças autoimunes, e na rejeição no transplante de órgãos sólidos. O mecanismo de ação não é completamente conhecido, mas parece ocorrer através da regulação negativa de clones de células T ativadas, com possível expansão no componente de linfócitos T reguladores (Tregs) observados em modelos murinos<sup>96,97</sup>. A FEC induz apoptose em todos os linfócitos (incluindo as células T ativadas) num período de 24h

após o retorno do sangue tratado. A reinfusão dessas células e subsequente fagocitose pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) pode regular a homeostase imune através da modulação na produção de citocinas e indução de tolerância.

Uma série retrospectiva de 23 pacientes com DECHa refratária demonstrou RC em 52% dos casos, ainda que nenhum deles apresentasse grau IV. Foi observada uma tendência para melhor sobrevida global nos graus III-IV em comparação aos controles pareados<sup>98</sup>.

Em 2006 foi publicado um estudo prospectivo fase II que incluiu 59 pacientes com DECHa corticorefratária ou corticodependente tratados com 2 ciclos consecutivos semanais de FEC a cada semana. Foram observadas respostas completas (RC) em 82% dos pacientes com envolvimento cutâneo, 61% com DECH hepática e em 61% dos casos com doença gastrointestinal<sup>99</sup>. A utilização de FEC em DECHa no Reino Unido foi revista em 2014, num documento de consenso e revisão da literatura, onde se abordava seu uso também em pacientes pediátricos<sup>100</sup>. Resultados bons também foram descritos por Perotti e cols com taxas de resposta superiores a 65% em 50 crianças com DECHa<sup>101</sup>.

Kitko et al descrevem os resultados de 12 publicações que mostram uma resposta global de 65-100%. Dos 249 pacientes avaliados, foi observada resposta completa (RC) por órgão em 85% na pele, 57% no fígado e 62% no TGI<sup>102</sup>. Estes resultados encorajantes do tratamento da DECHa com FEC tem estimulado o uso da FEC para prevenção da DECH. Apesar dos relatos descreverem séries com número pequeno de pacientes, já sugerem eficácia da FEC no contexto da DECHa<sup>98,103-106</sup>.

Em pacientes pediátricos a DECH refratária é a principal indicação para FEC. Particularidades dos pacientes pediátricos: necessidade de acesso venoso central,

volume sanguíneo extracorpóreo em crianças com peso menor que 10kg que indica preencher o circuito com concentrado de hemácias pré procedimento. Messina et al relataram tratamento com FEC em 66 crianças com DECHa e DECHc refratária a imunossupressão convencional. Sobrevida em 5 anos foi de 69% de respondedores versus 12% de não respondedores (  $p=0.001$ ) na DECHa e 96% de respondedores versus 58% de não respondedores (  $p= 0,04$ ) na DECHc <sup>107</sup> . Kanold e cols relataram 750 sessões de FEC em 27 pacientes pediátricos com sobrevida de 73% e melhora significativa em 21 de 27 pacientes. Os autores propõem a FEC como primeira linha de terapia para DECHa grau IV( em associação com tratamento convencional e como segunda linha em DECHa corticoresistente Grau II a III <sup>108</sup> .

Cabe ressaltar que a FEC apresenta um bom perfil de segurança, com efeitos colaterais geralmente menos severos, secundários a hipotensão e/ou infecção relacionada a cateter venoso utilizado para aférese. Não são relatadas infecções oportunistas associadas nem perda do efeito EVT com maior taxa de recaída da malignidade, por se tratar de uma terapia imunomoduladora e não imunossupressora. A recomendação dos estudos atuais é de se iniciar a FEC o mais precoce possível para reduzir a imunossupressão o mais rápido possível <sup>109,110</sup> .

#### Globulina anti-timocítica (ATG)

ATG vem sendo usado para prevenção de DECHa em pacientes com doador não aparentado ou haploidêntico submetidos a transplante mieloablativo ou de intensidade reduzida. Naqueles pacientes que não receberam ATG durante o condicionamento, ela pode ser considerada no manejo da DECHa corticorefratária. Os anticorpos policlonais ou monoclonais são os agentes de segunda linha mais utilizados em todo mundo. Existe uma experiência considerável com ATG, que vem sendo

utilizado por mais de três décadas. Os efeitos colaterais podem compreender desde reações febris, hipotensão, trombocitopenia até choque anafilático. No entanto, a literatura descreve respostas em 20 a 50% dos casos, especialmente na DECH cutânea<sup>87</sup>. A toxicidade aguda é geralmente controlada com corticoides e antihistamínicos, sendo que atenção especial deve ser dada ao surgimento de doença linfoproliferativa. No Brasil, a formulação disponível é ATGAM (ATG de coelho) que pode ser administrada num regime diário de 15mg/kg/dia por 12 doses ou 30mg/kg em dias alternados (total 6 doses). Um efeito recentemente descrito da timoglobulina, não inteiramente compreendido, seria a indução de células T reguladoras (Tregs) nos pacientes tratados, que pode contribuir para a indução de tolerância *in vivo*, efeito altamente desejado num fenômeno alóreativo como a DECHa<sup>111</sup>. Além disso, o uso precoce de ATG parece estar correlacionado com aumento da sobrevida global<sup>112</sup>.

#### Sirolimo (rapamicina)

O sirolimo também tem sido testado como 2ª linha na DECHa corticorefratária<sup>113,114</sup>. Foram tratados 21 pacientes num estudo fase I/II (DECHa graus III-IV) com dose de ataque inicial de 15mg/m<sup>2</sup> via oral no D1, seguido por 5mg/m<sup>2</sup>/dia por 13 dias. Alternativamente, foram usados 4-5mg/m<sup>2</sup>/dia por 14 dias sem dose de ataque. Houve interrupção da terapia em 10 pacientes, por falta de resposta, mielossupressão ou convulsões em dois casos. O principal efeito colateral foi mielotoxicidade e a ocorrência de síndrome hemolítico-urêmica foi observada em cinco pacientes, em associação com administração de inibidores de calcineurina. A taxa de resposta global (RC+RP) foi de 57% (12pts). Essa resposta global se traduziu numa sobrevida a longo prazo (400 dias) de 50%. Considerando a coorte estudada,

ainda que pequena, mas de risco alto para óbito por DECHa (graus III-IV), os resultados são encorajadores. Respostas similares foram observadas num estudo mais recente, publicado por Hoda e cols em 2010, em associação com corticoesteroides<sup>115</sup>.

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

#### Anticorpos contra o receptor IL-2

A subunidade  $\alpha$  do receptor (CD25) da interleucina-2 (IL-2) se expressa predominantemente nos linfócitos T ativados e configura um alvo atraente para o tratamentos com anticorpos monoclonais na DECHa. O basiliximabe é um antagonista quimérico do receptor de IL-2 com uma meia vida mais curta que o daclizumabe, de mecanismo semelhante ao impedir a ativação linfocitária via IL-2, mas atualmente fora de recomendação. Ao contrário, o basiliximabe tem apresentado resultados promissores ao atingir 71% de RC num estudo fase I publicado em 2002 com 17 pacientes<sup>116</sup>. A coorte atingiu uma mediana de sobrevida de 157 dias pós TCTH, o que motivou novos ensaios. Em 2005, Schmidt-Hieber e cols relataram um ensaio fase II com 23 pacientes e 82.5% de resposta global<sup>117</sup>. Vários pequenos estudos subsequentes mostraram resultados similares e mais recentemente, em 2011, Wang e

cols reportaram uma taxa de resposta obtida em 46 de 53 pacientes com DECHa refratária com sobrevida de 20/46 com mediana de seguimento igual a 16 meses<sup>118,119</sup>.

#### Agentes anti-fator de necrose tumoral $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

A literatura relata vários mecanismos de inibição do TNF- $\alpha$ , porém a maioria dos estudos clínicos tem utilizado o etarnecept ou infliximabe. A principal diferença entre eles consiste na eliminação sistêmica de monócitos e macrófagos que expressam o TNF- $\alpha$  nas suas membranas feita pelo infliximabe, mas não pelo etarnecept. Esse mecanismo diferenciado pode explicar a maior taxa de infecções associadas relatadas pelo infliximabe em relação ao etarnecept<sup>120</sup>. Num estudo fase randomizado fase III usando altas doses de MP com ou sem infliximabe, incluindo 63 pacientes com DECHa recém diagnosticada, não se observou diferença entre os grupos na mortalidade por DECH, NRM ou sobrevida global<sup>121</sup>. Num estudo com 13 pacientes com etarnecept foi observada resposta em 6 casos principalmente no trato gastro-intestinal<sup>122</sup>. Levine e cols compararam os resultados de etarnecept + MP administrados em 61 pacientes com grupo controle de 99 pacientes com MP isolada. O grupo que usou etarnecept atingiu maior taxa de RC no d+28 (doadores aparentados ou não) o que se traduziu numa sobrevida global no d+100 significativamente maior no grupo tratado. Não se observaram diferenças nas taxas de infecções bacterianas, fúngicas ou virais entre os grupos<sup>123</sup>.



## **Tratamento de 3ª linha para DECHa grau II-IV**

### **Pentostatina**

Pentostatina, um análogo da purina, inibe a função e proliferação dos linfócitos T e tem sido utilizado no tratamento de malignidades linfóides devido a sua atividade linfólítica. Num estudo fase I para 23 pacientes com DECHa refratária submetidos a várias linhas prévias de tratamento foram observadas respostas completas em 14 pacientes com mediana de sobrevida de apenas 85 dias<sup>124</sup>. Um outro estudo retrospectivo de 13 casos refratários observou taxas de resposta global superiores a 50%<sup>125</sup>. Essa droga deve ser utilizada com cautela na insuficiência renal, com uma redução de dose sugerida de 50% para pacientes com clearance de creatinina de 30 a 50mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

### **Alentuzumabe**

Esse é um anticorpo monoclonal humanizado para o CD52 (marcador *pan*-linfócito T). Em um estudo prospectivo com 18 pacientes DECHa corticorefratários foram administradas 10mg do anticorpo via SC por 5 dias. No d28 pós terapia 15 pacientes responderam e 10/15 sobreviveram até 11 meses. 14/18 pacientes evoluíram com infecções incluindo 11 reativações de CMV<sup>126</sup>. Em outro estudo fase II de 10 pacientes com DECHa graus III e IV houve 5 respostas, mas todos faleceram numa mediana de 40 dias<sup>127</sup>. Os resultados demonstram que o alentuzumabe é um anticorpo bastante potente, porém a imunossupressão é intensa com mortalidade relacionada as infecções oportunistas. O uso deve ser restrito às fases iniciais da evolução clínica e as doses devem ser reduzidas para menor toxicidade.

### Células-tronco mesenquimais

O primeiro tratamento com essa modalidade terapêutica foi realizado em 2004 para uma criança de 9 anos com células provenientes de fonte haploidêntica. Desde então múltiplos estudos fase I e II vem sendo publicados para DECHa refratária. As células mesenquimais apresentam propriedades imunomoduladoras, com potencial de geração de linfócitos T reguladores (*Tregs*). Num estudo não-randomizado fase II de 55 pacientes, o uso de células idênticas, haploidênticas ou de doadores não aparentados levou 30 pacientes a resposta completa e melhora do quadro da DECHa refratária em 9 outros pacientes<sup>128</sup>. Estudos adicionais estão sendo desenvolvidos em centros internacionais, com resultados promissores.

### **Considerações Pediátricas**

A utilização de novos regimes de condicionamento e de doadores alternativos tem possibilitado crescente expansão da indicação de TCTH em pacientes pediátricos. Estudos retrospectivos mostram uma menor incidência de DECH, menor gravidade da doença<sup>14, 129</sup> e uma maior taxa de resposta ao corticoide nas crianças quando comparadas aos adultos<sup>130</sup>, entretanto o risco de DECH permanece significativo especialmente no contexto do transplante com fontes alternativas, incluindo sangue periférico mobilizado<sup>131</sup>.

O grupo da Universidade de Minnesota recentemente analisou uma coorte mista, que incluiu 373 pacientes pediátricos, tendo como objetivo comparar as incidências de DECH aguda e crônica e seus impactos na sobrevida e ocorrência de recidiva em receptores de transplantes de cordão umbilical (SCU), duplo cordão (DCU) e medula óssea aparentada (MO). As incidências de DECHa graus II- IV e sobrevida global (SG) em 2 anos reportadas para SCU, DCU e MO foram 26%, 56% e 37% e 64%,

56% e 60%, respectivamente. Os autores ressaltam que a maior incidência de DECHA no grupo DCU não teve impacto na ocorrência de recidiva, TRM ou na SG, em contraste com o grupo MO, onde DECHA foi associada à maior TRM e menor SG<sup>132</sup>.

As recomendações para profilaxia e tratamento de DECH publicadas pelo grupo de trabalho do EBMT-ELN, já citadas anteriormente neste artigo, foram estabelecidas para adultos transplantados com doadores irmãos compatíveis (incluindo 9/10 Ag compatíveis) ou doador não-aparentado (10/10 ou maior compatibilidade antigênica ou alélica) para doenças malignas risco padrão. Pacientes pediátricos e aqueles com risco mais alto de recidiva foram excluídos<sup>14</sup>.

A variabilidade na combinação de fatores cruciais como fonte, tipo de doador, intensidade de condicionamento e fase da doença ao transplante gera grande heterogeneidade nos esquemas de profilaxia e tratamento, o que enfraquece as análises retrospectivas de coortes pediátricas<sup>133</sup>. Desta forma, a padronização de esquemas de profilaxia e tratamento da DECH adaptados aos riscos de recidiva e DECH, assim como a realização de ensaios prospectivos cooperativos são mandatórias para identificar o manejo mais apropriado nestes grupos específicos e alcançar melhores resultados. Um exemplo de profilaxia ajustada ao risco, prática comum nos centros europeus, é o uso isolado de 3mg/kg/dia de CSA em portadores de LLA submetidos ao TCTH com doador irmão compatível; assim como a adição de ATG e MTX curto quando doadores não-aparentados são utilizados<sup>134</sup>. Weiss e cols reportaram redução de incidência de recidiva e aumento da sobrevida global e livre de eventos significativas com esta estratégia em estudo retrospectivo com 62 pacientes com idade  $\leq 22$  anos submetidos ao TCTH com doador irmão compatível para leucemias agudas<sup>135</sup>. Entretanto, este estudo apresenta limitações. O grupo controle

(CSA/MTX longo) foi histórico e mais de 30% destes pacientes não receberam TBI, o que pode ter contribuído para a alta taxa de recidiva neste grupo. Além disso, apesar de não ter sido verificada diferença significativa nas incidências de DECH aguda e crônica, o grupo da CSA isolada apresentou o dobro de DECHc extensa (32% vs 16%), o que pode interferir na qualidade de vida destes pacientes. Assim, o esquema de profilaxia com CSA isolada, iniciada 2mg/kg/dia venosa até tolerância oral pelo paciente, passando a dose de 6mg/kg/dia oral, com nível sérico alvo entre 100 a 150 ng/ml, parece ser eficaz em reduzir o risco de recidiva em pacientes pediátricos com leucemias de alto risco ou em fases avançadas ao transplante. Esta estratégia é sustentada por estudo randomizado publicado por Locatelli e cols, que comparou em 59 crianças o uso isolado de CSA na dose inicial venosa de 1mg/kg/dia *versus* 3mg/kg/dia (seguidas de 6mg/kg/dia oral nos 2 grupos). O risco de recidiva foi significativamente menor no grupo que recebeu dose menor de CSA (15% vs 41%), mas a diferença na sobrevida livre de eventos em 5 anos (70% vs 51%) não alcançou significância estatística<sup>136</sup>. Entretanto, para pacientes transplantados em primeira remissão completa ou submetidos a TCTH com doadores alternativos, esta estratégia precisará ser melhor avaliada em estudos multicêntricos prospectivos randomizados.

A profilaxia de DECH apenas com CSA também foi comparada ao esquema padrão (CSA/MTX) em 72 pacientes pediátricos com AAS pós-TMO aparentado em ensaio randomizado do grupo italiano, que mostrou probabilidade de sobrevida em 5 anos significativamente maior no grupo CSA/MTX (94% vs 78%) (P =0.05)<sup>137</sup>.

Na prática, a profilaxia com CSA deve ser administrada de forma IV contínua por 24 horas ou , em alguns casos, em infusão 2 horas a cada 12horas . Quanto ao

MMF , no protocolo pediátrico, utilizamos 15mg/kg/dose 8/8h e o tempo de utilização depende do diagnóstico.

O tratamento inicial de DECHa grau I (ou II com acometimento exclusivo de pele) em crianças geralmente se baseia na manutenção e ajuste de nível do agente profilático (se ainda em uso) associada ao uso de corticoide tópico de baixa potência nas áreas afetadas por 3 a 4 semanas, para evitar efeitos sistêmicos secundários à absorção frequentes em crianças menores. Fototerapia com ultravioleta B de banda estreita (UVBNB) também pode ser utilizada nos casos de eritema micropapuloso sintomático. Caso haja progressão do eritema ou manifestação em outro órgão em 4 dias com tratamento tópico ou ausência de melhora em 7 dias, deve ser iniciado corticosteróide sistêmico, conforme estabelecido anteriormente neste artigo. Vale ressaltar que o tratamento recomendado para DECH grau IIa em crianças, definido por anorexia, náuseas, emese ou diarreia < 20ml/kg/dia e acometimento cutâneo < 50% da SC, consiste em 1mg/kg/dia de metilprednisolona (MP) por 10 dias seguido de desmame associado ao uso por 50 dias de cápsulas de budesonida (corticóide não-absorvível) na dose de 3mg 3x/dia. O desmame do corticoide pode ser iniciado em 10 dias se resolução dos sintomas digestivos, mas só deve ser finalizado 30 dias após a suspensão da budesonida. A dose diária de 2mg/kg de MP deve ser utilizada se piora dos sintomas do TGI ou graduação maior ao diagnóstico; no caso de piora ou ausência de resposta em 4 dias iniciar terapia de segunda linha<sup>138</sup>.

Vários tratamentos foram reportados com respostas variáveis para DECH refratária a corticoide. Entretanto, estes agentes, descritos anteriormente neste artigo, são testados em estudos não randomizados, conduzidos em centro único, com amostra pequena ou em coortes mistas, nas quais predominam adultos, o que dificulta

a padronização do tratamento de resgate<sup>139</sup>. Um manejo orientado conforme o órgão afetado e a gravidade da DECH utilizado pelo grupo de Seattle foi descrito por Carpenter e cols. em revisão recente. Para manifestações cutâneas, refratárias ou cortico-dependentes, leves ou moderadas a opção é a fototerapia com PUVA ou UVBNB<sup>140</sup>, enquanto MMF e/ou sirolimo podem ser usados associados à PUVA ou em caso de falha da mesma. A fotofereze extracorpórea (FEC) é reservada para DECH cutânea e visceral moderada ou grave, podendo ser associada ao infliximabe na dose de 5mg/kg/semana por no máximo 4 doses nos casos de DECH intestinal grave<sup>138</sup>. Sleight e cols. reportaram respostas parciais transitórias em 5 de 6 crianças tratadas com infliximab para DECHc corticorefratária. Os sítios com maior resposta foram: TGI, boca e pele<sup>141</sup>. O uso de ácido ursodeoxicólico profilático em receptores de TCTH alogênico reduziu a ocorrência de DECH hepática, entretanto uso de MMF é considerado para acometimento leve ou moderado e FEC para casos mais resistentes<sup>138</sup>.

Prasad e cols. reportaram o uso compassivo de células mesenquimais alogênicas (MSCs) em 12 crianças para tratamento de DECHa refratária grave intestinal graus III e IV. A taxa de resposta global de DECH foi de 58 % (7/12). Cinco pacientes obtiveram resposta completa, 2 (17 %) parcial, e 3 (25 %) respostas mistas. Resolução completa dos sintomas gastrointestinais ocorreu em 75 % (9) dos pacientes. Após um seguimento mediano de 20 meses, 42 % (5/12) dos pacientes estão vivos. Nenhum paciente apresentou reação infusional ou outra toxicidade aguda identificável<sup>142</sup>. Outros agentes como rituximabe, imatinibe, bortezomibe, IL-2, pentostatina, e alentuzumabe já foram abordados nesta revisão e tem sido usados na prática ou em ensaios clínicos com resultados promissores<sup>143,144</sup>.

**Quadro1- Estadiamento da DECHa por órgão**

Estágio	Achados cutâneos	Achados hepáticos	Achados intestinais
+	Exantema maculopapular em < 25% da superfície corporal	Bilirrubina: 2-3 mg/dL	Diarreia (500-1000 mL) persistente e náuseas
++	Exantema maculopapular em 25%-50% da superfície corporal	Bilirrubina: 3/6 mg/dL	Diarreia (1000-1500 mL)
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina: 6/15 mg/dL	Diarreia > 1500 mL
++++	Descamação e bolhas	Bilirrubina > 15 mg/dL	Dor com ou sem obstrução

**Considerações pediátricas:** este quadro de estadiamento foi revisto pelo *Mount Sinai Acute GVHD International Consortium*, que quantificou os estágios de DECHa intestinal em crianças pelo número de episódios de diarreia facilitando a graduação<sup>144</sup>

**Quadro 2- Graduação global da DECHA**

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



Quadro 3 – Medicamentos utilizados na profilaxia da DECH

NOME	DOSE	NÍVEL SÉRICO	TOXICIDADE
Ciclosporina	MA: 3mg/Kg EV em duas doses diárias. Dose oral é o dobro da EV em duas doses diárias  NMA: 12/mg/Kg VO	200 a 300 microgramas/L durante as primeiras 3 - 4 semanas; 100 a 200 microgramas/L até 3 meses após o transplante	RENAL: aumento da cr, diminuição do magnésio GI: náusea, vômitos, aumento da bilirrubina sérica ou transaminases, pancreatite NEUROLÓGICO: tremor, parestesias, alterações visuais, cefaléia, convulsões, ansiedade, desorientação, depressão VASCULAR: hipertensão, síndrome hemolítico-urêmica, tromboembolismo OUTRAS: hiperglicemia, hipertricose, rash, hipertrofia gengival, ginecomastia
Tacrolimo	0,03 mg/Kg EV contínuo em 24h 0,06 mg/Kg VO 12/12h	5-15 ng/ml	Semelhante à ciclosporina
Metotrexato	Dia +1: 15 mg/m <sup>2</sup> Dia +3, +6, +11: 10 mg/m <sup>2</sup>		A dose do dia +11 deve ser omitida ou reduzida, caso haja qualquer toxicidade ≥ a grau II GI; Dose reduzida em pacientes com hiperbilirrubinemia, mucosite grave ou insuficiência renal; ascite e derrame pleural facilita o acúmulo de altos níveis de metotrexato com eliminação prolongada e toxicidade tardia grave, principalmente na presença de comprometimento da função renal
Micofenolato de mofetila	30 mg/Kg dividido em 2 doses		GI: vômitos e diarreia HEMATOLÓGICA: neutropenia, anemia
Micofenolato de sódio	720 mg, 2 vezes ao dia, é semelhante a 1.000 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de mofetila		Os efeitos adversos são similares aos do micofenolato de mofetila, porém com menos efeitos adversos gastrointestinais
Timoglobulina	2,5 mg/kg em 3 dias (total 7,5 mg/kg), dias -3, -2 e -1		febre, calafrios, hipotensão, taquicardia, vômitos, dispneia e doença do soro
ATG	10 mg/kg em 3 dias (total 30 mg/kg), dias -3, -2 e -1		febre, calafrios, hipotensão, taquicardia, vômitos, dispneia e doença do soro
Sirolimo	Dose de ataque de 12 mg VO, seguida de dose diária de 4 mg VO	5-10 ng/ml	HEMATOLÓGICA: neutropenia, plaquetopenia METABÓLICA: hiperlipidemia VASCULAR: síndrome hemolítica-urêmica; síndrome da obstrução sinusoidal hepática
Ciclofosfamida	50 mg/kg por dia nos dias 3 e 4 pós transplante		Cistite hemorrágica, cardiomiopatia, mucosite, diarreia

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

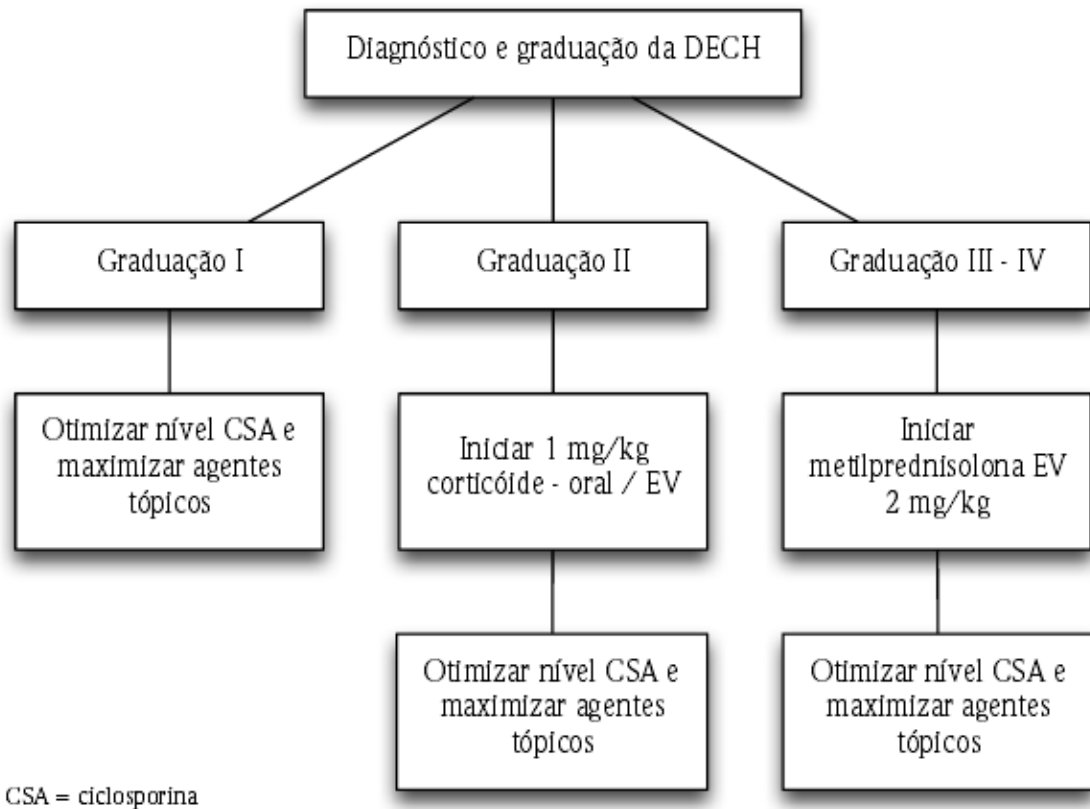
#### **Quadro 4- Uso de corticoides tópicos na DECHA**

<b>Potência corticóide</b>	<b>Alta potência</b>	<b>Potência Moderada</b>	<b>Baixa Potência</b>
	Ex. propionato clobetasol 0,05%/ Dipropionato de betametasona 0,05%	Ex- Fuorato de mometasona 0,1%/ Valerato de betametasona 0,05%/ propionato de fluticasona 0,05%	Ex: hidrocortisona
<b>Face</b>	Deve ser evitado	2 x dia 6-12 meses	2 x dia Uso prolongado
<b>Corpo</b>	2 x dia 4-12 semanas		
<b>Palmas e solas</b>	2 x dia Pode ser usado sob oclusão para aumentar a resposta. Pode haver uso prolongado		

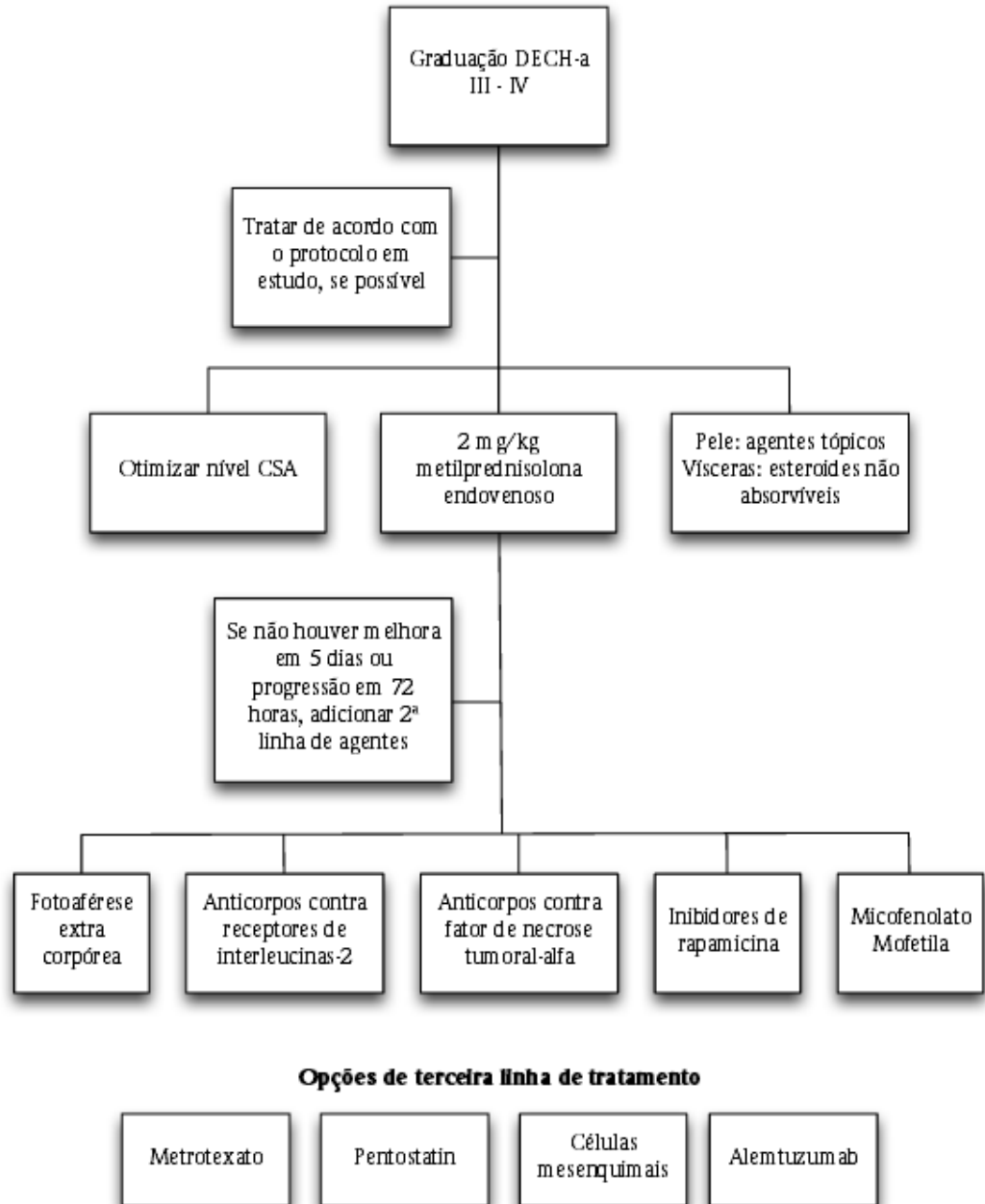
Adaptada de Fiona L. Dignan *et al*<sup>76</sup>

Corticóide de baixa potência é recomendado para crianças

Efeitos adversos: uso prolongado de corticoide tópico pode atrofiar a pele e causar eritema, estrias e despigmentação. Se mais de 50g de corticóide potente é usado por semana, pode haver absorção pela pele e resultar em supressão da glândula adrenal ou características cushingóides



**Figura 1.** Algoritmo resumindo o tratamento inicial da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda (BCSH/BSBMT Guideline)<sup>76</sup>



**Figura 2.** Algoritmo para graduação e tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECH-a)<sup>76</sup>

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med*. 2007;357(15):1472-1475
2. Ballen KK, Koreth J, Chen YB, *et al*. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood or haploidentical transplantation. *Blood*. 2012;119:1972-1980.
3. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation 2014: summary slides. CIBMTR Web site. <http://www.cibmtr.org>. Acessado em 11 de outubro de 2015.
4. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, *et al*. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2091-2101.
5. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, *et al*. Graft-vs-host-disease. *Lancet*. 2009;373:1550-1561.
6. Weiden P L, Thomas E D, *et al*. Antileukemic effect of graft vs host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979;300:1068-1073
7. Molldrem JJ, *et al*. Overexpressed differentiation antigens as targets of graft vs host leukemia reactions. *Curr Opin Hematol*. 2002;9:503-508
8. Theurich S, Fischmann H, Shimabukuro-Vornhagen A, *et al*. Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell or bone marrow transplantations in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD009159.
9. Reddy P, Negrin R, Hill GR. Mouse models of bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(1 suppl 1):129-135.
10. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, *et al*. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18:295.
11. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, *et al*. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-56.
12. Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, *et al*. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 1987;67:397.
13. Hahn T, McCarthy PL Jr, Zhang MJ, *et al*. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leucocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:5728.
14. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, *et al*. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117: 3214.

15. Sorrow ML, Martin PJ, Storb RF, *et al.* Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood* 2014; 124:287
16. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, *et al.* Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 119:296.
17. Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, *et al.* Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol* 2008;103:982.
18. Schwartz JM, Wolford JL, Thornquist MD, *et al.* Severe gastrointestinal bleeding after hematopoietic cell transplantation, 1987-1997: incidence, causes and outcome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:385.
19. Ketelsen D, Vogel W, Bethge W, *et al.* Enlargement of the common bile duct in patients with acute graft-versus-host disease: what does it mean? *ARJ Am J Roentgenol* 2009;193:W181.
20. Shono Y, Ueha S, Wang Y, *et al.* Bone marrow graft-versus-host disease: early destruction of hematopoietic niche after MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2010;115:5401.
21. Iwasaki T, Fujiwara H, Shearer GM. Loss of proliferative capacity and T cell immune development potential by bone marrow from mice undergoing a graft-versus-host reaction. *J Immunol* 1986;137:3100.
22. Engelhard D, Handsher R, Naparstek E, *et al.* Immune response to polio vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:295.
23. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, *et al.* Consensus Conference on Acute GvHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825-828.
24. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, *et al.* IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: Retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;97:855-864.
25. Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, *et al.* Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host disease (GVHD) grading systems: a joint Societe Française de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI) and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood* 2005;106:1495.
26. Perez L, Anasetti C, Pidala J, *et al.* Have we improved in preventing and treating acute graft-versus-host disease? *Curr Opin Hematol* 2011;18:408-413.
27. Lee SJ, Klein, Barrett AJ, *et al.* Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002;100:406-414.
28. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, *et al.* Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood*. 2009;113:2888-2894.
29. 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*;21:389-401 e1.
30. Pidala J, Vogelsang G, Martin P, *et al.* Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional

- impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. *Haematologica*;97:451-8.
31. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, *et al.* Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1986;67:1172-5.
  32. Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, *et al.* Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1459-64.
  33. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989;321:1725-38.
  34. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunology today* 1992;13:136-42.
  35. Hooks MA. Tacrolimus, a new immunosuppressant--a review of the literature. *The Annals of pharmacotherapy* 1994;28:501-11.
  36. Ringden O, Klaesson S, Sundberg B, *et al.* Decreased incidence of graft-versus-host disease and improved survival with methotrexate combined with cyclosporin compared with monotherapy in recipients of bone marrow from donors other than HLA identical siblings. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:19-25.
  37. Mrcic M, Labar B, Bogdanic V, *et al.* Combination of cyclosporin and methotrexate for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:137-41.
  38. Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, *et al.* Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood* 1992;79:269-75.
  39. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, *et al.* Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986;68:119-25.
  40. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, *et al.* Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986;314:729-35.
  41. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, *et al.* Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:168-73.
  42. Essell JH, Thompson JM, Harman GS, *et al.* Marked increase in veno-occlusive disease of the liver associated with methotrexate use for graft-versus-host disease prophylaxis in patients receiving busulfan/cyclophosphamide. *Blood* 1992;79:2784-8.
  43. Nash RA, Pineiro LA, Storb R, *et al.* FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors. *Blood* 1996;88:3634-41.
  44. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiora D, *et al.* Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:2303-14.

45. Inamoto Y, Flowers ME, Appelbaum FR, *et al.* A retrospective comparison of tacrolimus versus cyclosporine with methotrexate for immunosuppression after allogeneic hematopoietic cell transplantation with mobilized blood cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1088-92.
46. Cutler C, Stevenson K, Kim HT, *et al.* Sirolimus is associated with veno-occlusive disease of the liver after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2008;112:4425-31.
47. Rodriguez R, Nakamura R, Palmer JM, *et al.* A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens. *Blood* 2010;115:1098-105.
48. Antin JH, Kim HT, Cutler C, *et al.* Sirolimus, tacrolimus, and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor transplantation. *Blood* 2003;102:1601-5.
49. Cutler C, Kim HT, Hochberg E, *et al.* Sirolimus and tacrolimus without methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis after matched related donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:328-36.
50. Cutler C, Li S, Ho VT, *et al.* Extended follow-up of methotrexate-free immunosuppression using sirolimus and tacrolimus in related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:3108-14.
51. Cutler C, Logan B, Nakamura R, *et al.* Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood* 2014;124:1372-7.
52. Pulsipher MA, Langholz B, Wall DA, *et al.* The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood* 2014;123:2017-25.
53. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, *et al.* Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 2001;72:1924-9.
54. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, *et al.* A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:621-5.
55. Perkins J, Field T, Kim J, *et al.* A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:937-47.
56. Johnston L, Florek M, Armstrong R, *et al.* Sirolimus and mycophenolate mofetil as GVHD prophylaxis in myeloablative, matched-related donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:581-8.
57. Nash RA, Johnston L, Parker P, *et al.* A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:495-505.
58. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, *et al.* Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people



- receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The Cochrane database of systematic reviews 2014;7:CD010280.
59. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2001;98:2942-7.
  60. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2009;10:855-64.
  61. Socie G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood* 2011;117:6375-82.
  62. Theurich S, Fischmann H, Shimabukuro-Vornhagen A, et al. Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell or bone marrow transplantation in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2012;9:CD009159.
  63. Bhatia S, Ramsay NK, Steinbuch M, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3633-9.
  64. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:377-86.
  65. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-50.
  66. Luznik L, Bolanos-Meade J, Zahurak M, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 2010;115:3224-30.
  67. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J Clin Oncol* 2014;32:3497-505.
  68. Kanakry CG, Tsai HL, Bolanos-Meade J, et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood* 2014;124:3817-27.
  69. Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I, et al. Tacrolimus and minidose methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease after matched unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 1996;88:4383-9.
  70. Ramsay NK, Kersey JH, Robison LL, et al. A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1982;306:392-7.
  71. Forman SJ, Blume KG, Krance RA, et al. A prospective randomized study of acute graft-v-host disease in 107 patients with leukemia: methotrexate/prednisone v cyclosporine A/prednisone. *Transplant Proc* 1987;19:2605-7.

72. Chao NJ, Schmidt GM, Niland JC, *et al.* Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1993;329:1225-30.
73. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, *et al.* A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood* 1991;77:1821-8.
74. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987;70:1382-8.
75. Quellmann S, Schwarzer G, Hubel K, *et al.* Corticosteroids in the prevention of graft-vs-host disease after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2008;22:1801-3.
76. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, *et al.* Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2012;158:30-45.
77. Iyama S, Murase K, Sato T, *et al.* Narrowband ultraviolet B phototherapy ameliorates acute graft-versus-host disease by a mechanism involving in vivo expansion of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Int J Hematol.* 2014;99:471-6
78. Feldstein JV, Bolaños-Meade J, Anders VL, *et al.* Narrowband ultraviolet B phototherapy for the treatment of steroid-refractory and steroid-dependent acute graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Oct;65(4):733-8.
79. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, *et al.* A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease; initial treatment. *Blood* 1990;76:1464-1472.
80. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, *et al.* Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood* 1990;75:1024-1030.
81. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, *et al.* Early treatment of acute graft-versus-host disease with high or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1998;92:2288-2293.
82. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, *et al.* Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood.* 2009;113:2888-2894.
83. Mc Donald GB, Bouvier M, Hockenbery DM, *et al.* Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft-versus-host disease: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 1998;115:28.
84. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* 2007;109:4557.
85. Hings IM, Filipovich AH, Miller WJ, *et al.* Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short-versus long-term treatment. A prospective randomized trial. *Transplantation* 1993;56:577-580.
86. MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. The best endpoint for acute GVHD treatment trials. *Blood* 2010;115:5412-5417.
87. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood.* 2007;109(10):4119-26.
88. 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;114:511-517.
89. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, *et al.* First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:1150-1163.
  90. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, *et al.* Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:168-173.
  91. Furlong T, Storb R, Anasetti C, *et al.* Clinical outcome after conversion to FK506 (tacrolimus) therapy for acute graft-versus-host disease resistant to cyclosporine or for cyclosporine-associated toxicities. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:985-991.
  92. Giaccone L, McCune JS, Maris MB, *et al.* Pharmacodynamics of mycophenolate mofetil after nonmyeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2005;106:4381-4388.
  93. Basara N, Blau WI, Romer E, *et al.* Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:61.
  94. Furlong T, Martin P, Flowers ME, *et al.* Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:739.
  95. Krejci M, Doubek M, Buchler T, *et al.* Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory prothrombotic disease. *Ann Hematol.* 2005;84:681-685.
  96. Gorgun G, Miller KB, Foss FM, *et al.* Immunologic mechanisms of extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2002;100:941.
  97. Gatzka E, Rogers CE, Clouthier SG, *et al.* Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. *Blood* 2008;112:1515.
  98. Perfetti P, Carlier P, Strada P, *et al.* Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory aGVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:609-617.
  99. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, *et al.* The effect of intensified extracorporeal photopheresis on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006;91:405-408.
  100. Das-Gupta, Dignan F, Shaw B, *et al.* Extracorporeal photopheresis for the treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1251.
  101. Perotti C, DelFante C, Tinelli C, *et al.* Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion* 2010;50:1359-1369.
  102. Kitko CL, Levine JE. Extracorporeal photopheresis in prevention and treatment of acute GVHD. *Transfus Apher Sci.* 2015 Apr;52(2):151-6.
  103. Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher* 2002;6:296.
  104. Gonzalez Vicent M, Ramirez M, Sevilla J, *et al.* Analysis of clinical outcome and survival in pediatric patients undergoing extracorporeal photopheresis for

- the treatment of steroid-refractory GVHD. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(8):589–93
105. Calore E, Calo A, Tridello G, Cesaro S, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy may improve outcome in children with acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(6):421–5
  106. Berger M, Pessolano R, Albiani R, *et al.* Extracorporeal photopheresis for steroid resistant graft versus host disease in pediatric patients: a pilot single institution report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(10):678–87
  107. Messina C, Locatelli F, Lanino E, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003;122(1):118–27
  108. Kanold J, Merlin E, Halle P, *et al.* Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion* 2007;47(12):2276–89.
  109. Jagasia M, Greinix H, Robin M, *et al.* Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(7):1129–33.
  110. Perotti C, Sniecinski I. A concise review on extracorporeal photochemotherapy: Where we began and where we are now and where are we going. *Transfus Apher Sci.* 2015 Jun;52(3):360-8.
  111. Lopez M, Clarkson MR, Albin M, *et al.* A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of CD4+CD25+Foxp3+regulatory T cells. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2844-2853.
  112. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, *et al.* Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8:40-46.
  113. Carpenter PA, Sanders JE. Steroid-refractory graft-vs-host disease: past, present and future. *Pediatr Transplant.* 2003;7(suppl3):19-31.
  114. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, *et al.* Sirolimus (Rapamycin) for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2001;72:1924-1929.
  115. Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, *et al.* Sirolimus for treatment of steroid – refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1347-1351.
  116. Massenkeil G, Rackwitz S, Genvresse I, *et al.* Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:899-903.
  117. Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, *et al.* Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid refractory acute graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology* 2005;130:568-574.
  118. Funke VA, de Medeiros CR, Setubal DC, *et al.* Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:961-965.
  119. Wang Y, Liu KY, Xu LP, *et al.* Basiliximab for the treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease after unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proceedings* 2011;43:1928-1933. 110.

120. Ehlers S, Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clin Infect Dis*. 2005;41:S199-203.
121. Couriel DR, Saliba R, de Lima M, et al. A phase III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1555-1562
122. Busca A, Locatelli F, Marmont F, et al. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2007;82:45-42.
123. Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood* 2008;111:2470.
124. Bolanos-Meade J, Jacobson DA, Margolis J, et al. Pentostatin in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol*. 2005;23:2661-2668.
125. Pidala J, Kim J, Roman-Diaz J, et al. Pentostatin as rescue therapy for glucocorticoid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Ann Transplant*. 2010;15:21-29.
126. Gomez-Almaguer D, Ruiz-Arguelles GJ, del Carmen Tarin-Arzaga, et al. Alemtuzumab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:10-15.
127. Martinez C, Solano C, Ferrá C, et al. Alemtuzumab as treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: results of a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:639-642.
128. Le Blanc K, Frasson F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet*; 2008; 371:1579-1586.
129. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004; 22(24):4872-80.
130. 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
131. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, et al. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(9):1513-9.
132. Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Risk Factors for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood and Matched Related Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Sep 11. doi: 10.1016/j.bbmt.2015
133. Miano M, Labopin M, Hartmann O, et al. Hematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39(2):89-99.
134. Peters C. Another step forward towards improved outcome after HLA-haploidentical stem cell transplantation. *Leukemia*. 2004; 18(11):1769-71.
135. Weiss M, Steinbach D, Zintl F, et al. Superior outcome using cyclosporin A alone versus cyclosporin A plus methotrexate for post-transplant

- immunosuppression in children with acute leukemia undergoing sibling hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(6):1089-94.
136. Locatelli F1, Zecca M, Rondelli R, *et al.* Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood.* 2000; 95(5):1572-9.
  137. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, *et al.* Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood.* 2000; 96(5):1690-7.
  138. Carpenter PA, Macmillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57(1):273-95.
  139. Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(2):215-21.
  140. Feldstein JV, Bolaños-Meade J, Anders VL, *et al.* Narrowband ultraviolet B phototherapy for the treatment of steroid-refractory and steroid-dependent acute graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Oct;65(4):733-8.
  141. Sleight BS, Chan KW, Braun TM, *et al.* Infliximab for GVHD therapy in children. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(5):473-80.
  142. Prasad VK, Lucas KG, Kleiner GI, *et al.* Efficacy and safety of ex vivo cultured adult human mesenchymal stem cells (Prochymal) in pediatric patients with severe refractory acute graft-versus-host disease in a compassionate use study. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2011;17(4):534-541.
  143. Garnett C1, Apperley JF, Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol.* 2013;4(6):366-78.
  144. Harris AC, Young R, Devine S. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Sep 16. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001.



