

Defibrotide

Nome Comercial: Defitelio® e Noravid®.

Indicação: tratamento da síndrome de oclusão sinusoidal (CID K76.5)

A síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS), antes denominada doença hepática venoclusiva (VOD), caracteriza-se por hepatomegalia, dor abdominal no quadrante superior direito, hiperbilirrubinemia, ascite e ganho de peso. Acomete pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) devido a lesão endotelial e dos hepatócitos secundária à terapia citorrredutora dos regimes de condicionamento (1,2). Ocorre normalmente nos primeiros trinta dias do transplante e apresenta uma incidência de 5 a 40% em pacientes pediátricos (3). Os principais regimes de condicionamento associados à SOS incluem normalmente a ciclofosfamida associada ou não à irradiação corpórea total e ao busulfan (2). Apesar de a maioria dos casos de SOS resolverem espontaneamente, os casos que evoluem para falência de múltiplos órgãos, forma grave de SOS, apresentam uma taxa de mortalidade superior a 80% e representam uma das principais complicações do TCTH. Defibrotide é um derivado de ácido desoxirribonucléico, proveniente do DNA da mucosa de suínos, sendo quimicamente descrito como um sal de sódio de uma mistura complexa de oligodesoxirribonucleotidos de cadeia simples. Descrito no final da década de 1990, apresenta-se como a única medicação indicada para o tratamento da SOS em adultos e crianças (4). Entretanto, a eficácia do tratamento depende da medicação ser iniciada imediatamente assim que o paciente apresente qualquer sinal de comprometimento hepático compatível com a doença. Segundo Corbacioglu et al, um atraso no tratamento maior do que dois dias após o diagnóstico, reduz a taxa de remissão da doença de 39% para 25% (5). Diferentes estudos realizados em adultos e crianças demonstraram a eficácia do defibrotide no tratamento da SOS. Richardson et al conduziu um estudo multicêntrico em oito centros de transplante norte-americanos. Neste estudo um terço dos pacientes acometidos pela forma grave da SOS alcançaram resposta completa após uso do medicamento (6). Protocolo similar foi conduzido e publicado pelo mesmo autor em 2010, com 42% de resposta completa, comparado a apenas 9% no grupo histórico (7). Vários outros estudos tem demonstrado uma taxa de resolução da doença em mais de 50% dos pacientes acometidos pela SOS (5,8,9).

Micofenolato mofetil

Nome Comercial: Cellcept®.

Indicação: profilaxia da rejeição a transplante de medula óssea (CID T86.0) e tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (CID Z94.8).

A doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) e a rejeição do enxerto representam as principais causas de morbimortalidade em pacientes submetidos ao TCTH (10). A DECH aguda caracteriza-se pela agressão à alguns tecidos de órgãos alvo do receptor causada pela aloreatividade dos linfócitos T do doador (11). A profilaxia farmacológica da DECH vem sendo realizada há muitas décadas com a combinação de medicamentos. Normalmente usa-se um inibidor da calcineurina como a ciclosporina A (CSA) e o tacrolimus (FK506) associado a um inibidor do metabolismo do folato como o metotrexate (MTX) (12). Entretanto, o MTX relaciona-se ao atraso na enxertia dos neutrófilos principalmente quando existe um número restrito de células-tronco, como nos transplantes de cordão umbilical, ou quando há diferenças biológicas importantes entre doador e receptor, como nos transplantes haploidêntico (10,12). Atualmente a profilaxia padrão da DECH aguda inclui o uso de duas drogas: um inibidor da calcineurina associado ao MTX ou micofenolato mofetil (MMF), o último usado com mais frequência em regimes não mieloablativos e em transplantes cuja fonte de células tronco seja o sangue de cordão umbilical (10,13). Recente dados publicados pela *Cochrane Database of Systematic Reviews*, demonstrou que o uso do MMF em comparação ao MTX para a prevenção primária de DECH relacionou-se a uma menor toxicidade, sem no entanto, haver comprometimento na taxa de recidiva da doença, na mortalidade associada ao transplante ou na sobrevida global (14). Normalmente o MMF é utilizado por via oral em três doses diárias. Entretanto, durante o processo de transplante, os pacientes desenvolvem complicações importantes como por exemplo mucosite, náuseas e vômitos, o que torna a ingestão via oral praticamente nula (15). Neste contexto torna-se imprescindível a disponibilidade dos medicamentos via endovenosa.

Medicamentos antimicrobianos

A imunodepressão intensa predispõe os pacientes transplantados a graves complicações infecciosas, que podem ocorrer logo após o TCTH devido as citopenias, imunoablação e/ou imunossupressão, assim como, podem ocorrer meses ou anos após o transplante em pacientes com reconstituição imune atrasada. Estas infecções podem ser causadas por qualquer categoria de agente etiológico como bactérias, fungos, vírus ou parasitas (16,17).

Antivirais

As infecções virais são comuns em pacientes submetidos a TCTH e podem se originar através da exposição ambiental, como ocorre com as viroses respiratórias (influenza, parainfluenza, adenovírus e vírus sincicial respiratório), através de reativação endógena (herpes simples e zoster, citomegalovírus, adenovírus e vírus Epstein-Barr), ou ainda pela transmissão através da medula óssea doada ou de transfusões de sangue (citomegalovírus) (16).

Cidofovir

Nome Comercial: Vistide®

Indicação: tratamento de adenovírus e poliomavírus (BK)

Infecções por adenovírus acometem em torno de 80% das crianças imunocompetentes entre 1 a 5, sendo responsáveis por quadros de resfriados comum, conjuntivite e diarreia apresentando quase sempre uma evolução benigna. Entretanto quando acomete pacientes transplantados, constituem uma causa importante de infecção disseminada, podendo levar a quadros de pneumonia, hepatite, colite, encefalite, meningite e cistite hemorrágica, entre outros, com alta taxa de letalidade (18). Atualmente, existem recomendações formais de acompanhamento da carga viral (PCR quantitativo) de adenovírus após transplantes que envolvam imunossupressão intensa e início imediato de terapia preemptiva com cidofovir para diminuir a chance do paciente desenvolver infecções graves e consequentemente reduzir a mortalidade associada a esta infecção (18–20).

O vírus BK (poliomavírus) é um vírus que adquirimos na infância e que permanece por anos nas células dos rins e da bexiga. O vírus BK está associado a quadros de cistite hemorrágica tardia após TCTH e representa uma importante causa de morbidade em pacientes transplantados sendo sua incidência relatada entre 12% a 16% podendo alcançar 21% dos

pacientes na faixa etária pediátrica. Seu quadro clínico relaciona-se a uma alta morbidade devido a intensa dor associada a eliminação de coágulos, necessidade de repetidas intervenções urológicas como cistoscopia para remoção de coágulos e cistectomia para irrigação vesical, aumento dos dias de internação e em casos graves, a necessidade da remoção cirúrgica da bexiga (21). O Cidofovir é o medicamento de melhor eficácia contra o adenovírus e contra o vírus BK, inibindo a replicação viral e podendo reduzir drasticamente a mortalidade associada a estas infecções (19,20,22). Além disso, é também efetivo contra os vírus da família herpes. Cidofovir é ainda o único medicamento ativo contra papilomatose genital, cutânea e respiratória, doenças normalmente de controle difícil em pacientes imunossuprimidos.

A medicação **probenecide** é utilizada junto com o cidofovir, para as mesmas indicações, para aumentar a sua biodisponibilidade e diminuir a incidência de toxicidade renal (23).

Foscavir

Nome Comercial: Foscarnet®

Indicação: tratamento de citomegalovírus resistente a ganciclovir

Dentre as infecções virais observadas após os TCTH, muitas são causadas pelos vírus da família herpes. Dentre estes vírus destaca-se o citomegalovírus devido a sua alta taxa de reativação nos primeiros 3 meses pós-transplante. Cerca de 75% dos receptores CMV soropositivos apresentarão reativação viral e 20 a 30% desses pacientes desenvolverão doença por CMV (24). Em geral, estas infecções são tratadas com aciclovir ou ganciclovir (25). Entretanto, esses vírus, podem desenvolver resistência a estes dois antivirais. Neste caso, é imperativa a troca de classe terapêutica para algum tratamento mais eficaz, como o foscarnet por exemplo (25,26).

Uma outra preocupação em relação a reativação precoce não apenas do CMV mas também de outros vírus, como o herpes vírus humano tipo 6, é o fato desta ocorrer no paciente enquanto eles ainda encontram-se gravemente neutropênico. Como o ganciclovir é intensamente mielossupressor, a terapia mais apropriada neste momento seria um antiviral que não interferisse com a produção sanguínea, sendo hoje o foscarnet a única opção terapêutica (26). O foscarnet já foi disponível no mercado brasileiro, inclusive com distribuição em centros de referência de tratamento da AIDS. A produção da medicação, entretanto, foi descontinuada sendo atualmente a sua aquisição obtida através de importação.

Referências:

1. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G, et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2005;90(10):1396–404.
2. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). *J Clin Exp Hepatol*; 2014;4(4):332–46.
3. Reiss U, Cowan M, McMillan A, Horn B. Hepatic venoocclusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: incidence, risk factors, and outcome in a cohort of 241 patients. *J Pediatr Hematol Off J Am Soc Pediatr Hematol*. 2002;24(9):746–50.
4. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2015;168(4):481–91.
5. Corbacioglu S, Greil J, Peters C, Wulffraat N, Laws HJ, Dilloo D, et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(2):189–95.
6. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: Response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood*. 2002;100(13):4337–43.
7. Richardson, P.G., Steinbach, G., Kernan, N., Guinan, E.C., Chen, A.R., Martin, P.L., Krishnan, A., Arai, S., Brochstein, J.A., Grupp, S.A., Mineishi, S., Termuhlen, A., Tomblyn, M., Antin, J.H., Revta, C., Hume, R., Massaro, J., Hannah, A.L., Iacobelli, M RJ. Meta-analysis of defibrotide (DF) in the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease (VOD) with multi-organ failure (MOF) with comparison to a historical control (HC). *Blood*. 2010;116:3481.
8. Bulley SR, Strahm B, Doyle J, Dupuis LL. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(7):700–4.
9. Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: Results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol*. 2000;111(4):1122–9.
10. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease : a bench-to bedside update. 2015;124(3):363–74.
11. Penack O, Holler E, Van Den Brink MRM. Graft-versus-host disease: Regulation by microbe-associated molecules and innate immune receptors. *Blood*. 2010. p. 1865–72.
12. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373(9674):1550–61.

13. Storb R, Antin JH, Cutler C. Should methotrexate plus calcineurin inhibitors be considered standard of care for prophylaxis of acute graft-versus-host disease? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(1 Suppl):S18–27.
14. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, Pidala J, Perkins JB, Djulbegovic B, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7.
15. Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WMH, Vokurka S, Epstein JB, Huisman C, et al. Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: The role of inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2014.
16. Nucci M, Maiolino A. Infecções em transplante de medula ossea. *Med (Ribeirão Preto)*. 2000;33:278–93.
17. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012. p. 348–71.
18. Ip W, Qasim W. Management of Adenovirus in Children after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Adv Hematol*. 2013;2013(Table 1).
19. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis*. 2012;14(6):555–63.
20. Yusuf U, Hale GA, Carr J, Gu Z, Benaim E, Woodard P, et al. Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplantation*. 2006;81(10):1398–404.
21. Hayden RT, Gu Z, Liu W, Lovins R, Kasow K, Woodard P, et al. Risk factors for hemorrhagic cystitis in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(2):234–41.
22. Harkensee C, Vasdev N, Gennery AR, Willetts IE, Taylor C. Prevention and management of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in children following haematopoietic stem cell transplantation - A systematic review and evidence-based guidance for clinical management. *British Journal of Haematology*. 2008. p. 717–31.
23. Stagg RJ, Sciences G, Drive L, City F. Cidofovir, a new agent with potent anti-herpesvirus activity. *Antivir Chem & Chemotherapy*. 1996;7:115–27.
24. Lin R, Liu Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*. 2013;6(1):94.
25. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood [Internet]*. 2009;113(23):5711–9.
26. Bacigalupo A, Boyd A, Slipper J, Curtis J, Clissold S. Foscarnet in the management of cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplant patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(11):1249–64.

