

III Reunião da SBTMO de Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH)

Diretrizes para profilaxia e tratamento da doença do enxerto contra hospedeiro crônica

Guidelines for prophylaxis and treatment of chronic graft-versus-host disease

Rita de Cássia B. S. Tavares¹/Maria Cláudia R. Moreira¹/Marcia M. Silva²/ Vaneusa A. M. Funke³ /Afonso C. Vigorito⁴/Maria Elvira P. Correa⁵/ Ricardo Filippo D Alencar ⁶/ Lenira M. Q. Mauad⁷/ Simone Lermontov ⁸/Mair P. Souza⁹/ Marcos A. Mauad⁹/Vergilio A. R. Colturato¹⁰ / / /Luis Fernando S. Bouzas¹¹

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

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

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

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

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

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

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

8-Enfermeira de Pesquisa do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro-RJ

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

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

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

*Correspondência: Rita de Cássia B S Tavares
Pça da Cruz Vermelha, 23, 7º andar – Centro
20230-130 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil
Tel.: (55 21) 32071818
E-mail: ritacbt@gmail.com*

Introdução

A doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) ainda é a principal complicação do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico e fator limitante da ampliação da aplicação e eficácia clínica deste procedimento. A ocorrência de DECHc pode ser evitada por alguns métodos, mas com frequência às custas de recidiva, rejeição ou atraso na reconstituição imune pós-transplante ¹. A crescente indicação de transplante para pacientes mais velhos, o uso de doadores alternativos e regimes de intensidade reduzida ou não-ablativos, assim como a utilização de estratégias de prevenção ou manejo de recidiva, tem determinado um aumento na incidência e severidade da DECHc ^{2,3}. Embora existam evidências do uso de corticosteroides para tratamento inicial de DECH aguda e crônica, o manejo mais efetivo da doença refratária ao corticoide permanece controverso ⁴, com a escolha da terapia secundária baseada em estudos não-randomizados ou experiências de especialistas ⁵. Grupos internacionais realizaram consensos com especialistas e publicaram recomendações ^{3,6} que foram debatidas e adaptadas às práticas dos centros brasileiros pelo Grupo de Estudos de DECH, atualmente denominado GEDECO. As diretrizes brasileiras foram publicadas em 2010 e revisadas em 2012. Vale ressaltar que as recomendações publicadas não contemplam o abrangente espectro do TCTH alogênico e que as diretrizes para subgrupos especiais como transplantes haplo-idênticos, não-aparentados com disparidade HLA, receptores com alto risco de recidiva, entre outros, devem aguardar ensaios prospectivos específicos ¹. Este artigo explora as recentes publicações no tema e atualiza as diretrizes brasileiras para profilaxia e tratamento de DECHc. As recomendações foram organizadas de acordo com um sistema baseado em evidências que refletem a força de recomendação e a qualidade de evidências que as suportam baseado nos critérios da Associação Médica Brasileira.

1. Indicação de tratamento sistêmico

A DECHc leve sintomática pode ser tratada somente com medicamentos tópicos. O tratamento sistêmico deve ser considerado em pacientes com DECHc que envolva três ou mais órgãos, ou com pontuação de dois ou mais em único órgão, ou com qualquer envolvimento pulmonar. Também está indicado para DECH leve na presença de plaquetopenia, hiperbilirrubinemia ou instalação em pacientes em uso de corticosteroides⁷⁻⁹. Em alguns sítios (boca, olhos, trato genital), apenas terapia local intensa pode ser utilizada, já que a resposta ao tratamento sistêmico pode ser pobre ou não compensar os riscos. A presença de fatores de risco (comorbidades,

infecções graves), o diagnóstico e *status* da doença de base, além do tipo de transplante, poderão influenciar na decisão de iniciar, ou não, o tratamento sistêmico¹⁰. Acompanhamento frequente e minucioso para detecção precoce de progressão da doença em outros sítios é mandatória em pacientes com terapia tópica isolada.

O tratamento precoce sistêmico pode prevenir a progressão para uma DECHc grave, enquanto as infecções poderão modificar a duração e a intensidade do tratamento.

Quando o diagnóstico inicial de DECHc for feito em pacientes já em uso de imunossupressor, a dose pode ser aumentada ou outros agentes adicionados. As recomendações de prevenção de infecção devem ser seguidas nos pacientes em tratamento sistêmico.

Duas considerações adicionais sobre a conduta em pacientes pediátricos: os efeitos adversos da corticoterapia sistêmica podem ser deletérios na criança, por outro lado, pacientes com doenças de base não malignas não têm benefício do efeito enxerto-contra-leucemia da DECHc, assim o tratamento sistêmico pode ser instituído precocemente³.

Profilaxia da DECHc

Vários esquemas de profilaxia, como por exemplo, talidomida, ciclosporina de uso estendido e corticosteroides já foram utilizados anteriormente para a prevenção da DECH¹¹⁻¹³. Nenhum deles mostrou efetividade ou diminuição na incidência de DECHc. Até o presente momento, somente o uso da *ATG* como parte do condicionamento tem sido capaz de diminuir a incidência e severidade da DECHc. Esse efeito foi demonstrado por ensaios clínicos conduzidos por dois grupos europeus, porém alguns aspectos desses ensaios devem ser analisados. O primeiro estudo, publicado pelo grupo italiano incluía somente pacientes que recebiam enxertos não relacionados com fonte medular, numa época em que não se dispunha de técnicas moleculares de tipagem HLA. Foram observadas taxas de incidência significativamente menores nos grupos tratados com um efeito adicional protetor contra DECHc pulmonar^{14,15}. A segunda publicação mais recente do grupo franco-alemão também incluía somente enxertos não aparentados, de fonte periférica, mas com tipagem HLA com técnica molecular. A publicação inicial de 2009 descrevia um estudo randomizado multicêntrico, fase III, que incluiu pacientes submetidos a um TCTH alogênico com doadores não aparentados compatíveis e que receberam a ciclosporina e metotrexato, com ou sem *ATG* de coelho, como profilaxia da DECH. A adição da *ATG* reduziu significativamente a incidência global da DECHa e DECHc, sem aumento da recidiva, mortalidade não associada à recidiva e sem comprometimento da sobrevida global. Entretanto, a *ATG* não reduziu significativamente a DECHa graus III a IV ou morte nos primeiros 100 dias. Um relato subsequente deste estudo demonstrou uma menor incidência e gravidade da DECHc, também sem aumento do risco da recidiva^{16, 17}. Apesar dos resultados

encorajadores, ambos grupos conduziram ensaios clínicos com esquemas mieloablativos e doadores relacionados. Dessa forma ainda não se conhece o impacto do ATG na DECHc fora desse contexto clínico (p/ex com doadores aparentados e/ou esquemas de toxicidade reduzida). Uma análise retrospectiva recente sugeriu pior sobrevida global após utilização de esquema RIC + ATG sem redução da DECHc, mas os dados ainda são incipientes na literatura ¹⁸. Baseado em informações recentes sobre o papel dos linfócitos B na DECHc humana, estratégias usando anticorpos monoclonais anti-CD20 têm sido testadas na prevenção da DECHc. Foram publicados estudos não randomizados para avaliar o papel do rituximabe no período pós transplante. Um estudo de fase II utilizou o rituximabe 375 mg/m² no dia 100, 6, 9 e 12 meses, em pacientes submetidos a um TCTH não mieloablativo ou ablativo, com sangue periférico e doadores compatíveis ou um antígeno/alelo não compatível. A taxa da DECHc e a necessidade de tratamento com corticóide sistêmico em 2 anos foi de 48% e 31%, respectivamente. O grupo controle mostrou resultado de 60% e 49%, respectivamente. O rituximabe também foi associado a uma menor taxa de mortalidade relacionada ao tratamento (5% versus 19%) e melhora da sobrevida global (71% versus 56%) em 4 anos ¹⁹. Um outro estudo de fase II em pacientes que receberam condicionamento de intensidade reduzida com doadores compatíveis, ou um antígeno/alelo não compatível, utilizou o rituximabe 375 mg/m² nos dias 56, 63, 70 e 77 pós transplante. A incidência cumulativa da DECHc foi de 20% e a mortalidade não associada à recidiva foi de 3% ²⁰. Os resultados iniciais são promissores, necessitando de validação em estudos randomizados posteriores. O potencial tolerogênico da rapamicina foi explorado por Pidala e cols, através da associação dessa droga com tacrolimus (RP) como esquema alternativo ao metotrexate/tacrolimus (MT), num estudo fase II para profilaxia de DECH numa coorte de 74 pacientes com doadores aparentados ou não. O sirolimus foi continuado pelo menos por um ano após o TCTH. A incidência de DECHc moderada-severa no grupo RP foi significativamente menor (34% vs 65%; p=0.004) que no grupo controle. Além disso, a incidência de DECHa tardia também foi menor no grupo que recebeu sirolimus (20% vs 43%; p=0.04). Os resultados estão de acordo com extensa evidencia pré-clínica que já demonstrava o desenvolvimento de tolerância imune em modelos murinos com sirolimo e pode representar uma alternativa para prevenção das formas mais graves de DECHc²¹.

Tratamento da DECHc

A ocorrência de DECHc, embora esteja associada a menor taxa de recidiva, permanece como principal causa de morbimortalidade tardia em receptores de TCTH alogênico. O tratamento tem por objetivos: reduzir e evitar sintomas, controlar a atividade da doença, prevenir dano orgânico e incapacidade física, sem causar toxicidade desproporcional ou morbidade secundária ao esquema utilizado⁵. O acometimento de vários órgãos e complicações inerentes ao tratamento desta condição determinam um manejo multidisciplinar, coordenado por médico transplantador, que inclui, além de outras especialidades médicas, acompanhamento nutricional, fisioterápico, psicológico, odontológico, social e terapia ocupacional²².

A avaliação periódica da qualidade de vida é recomendada nos pacientes com DECHc, representando um instrumento eficiente de resposta ao tratamento **(B2C)**.

Tratamento da DECHc leve

A DECHc leve sintomática em geral deve ser tratada apenas com agentes tópicos. Entretanto, a presença de fatores de risco para progressão de DECHc pode auxiliar na identificação de pacientes com necessidade de terapia precoce **(A1B)**²³.

O tratamento tópico da DECHc leve de pele, boca, olhos e trato genital, bem como a tabela traduzida do sistema de codificação dos níveis de evidência utilizado neste Consenso, estão contidos no tópico de terapia adjuvante.

Tratamento da DECHc moderada e grave

Tratamento sistêmico de primeira linha

O consenso do NIH definiu os seguintes critérios para tratamento sistêmico: acometimento moderado ou severo em qualquer órgão, presença de três ou mais órgãos acometidos ou qualquer envolvimento pulmonar. DECHc leve com características de alto risco (plaquetometria $< 100.000/\text{mm}^3$, hiperbilirrubinemia e uso de imunossupressor ao diagnóstico de DECHc)⁵.

O tratamento padrão inicial consiste em prednisona (1mg/kg/dia) e ciclosporina (CSA) - 10mg/kg/dia dividida em 2 doses, administradas por via oral, com dose de CSA ajustada pelo nível sérico²⁴.

A utilização do corticoide sistêmico é a parte principal da terapia (A1A), enquanto que a adição de CSA demonstrou uma incidência menor de necrose avascular em um estudo prospectivo

randomizado (A1B). Esses resultados não podem ser aplicáveis a todos os tipos de transplante, já que a coorte do estudo acima recebeu regime de condicionamento mieloablativo e medula óssea como fonte de células²⁵. Tentativas de adicionar outras drogas imunossupressoras como azatioprina²⁶, talidomida^{27,28}, micofenolato mofetil²⁹ ou hidroxicloroquina³⁰ ao esquema padrão não melhoraram os resultados e esta conduta deve ser evitada.

O tratamento sistêmico prolongado com corticosteróides pode causar toxicidade significativa, que inclui ganho de peso, perda de massa óssea, miopatia, diabetes, hipertensão arterial, catarata, osteonecrose e aumento do risco de infecção. Muitos desses efeitos adversos podem ser reduzidos pelo uso do corticóide em dias alternados⁷. O método de desmame de corticóide utilizado no Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCR), publicado por Martin e cols³¹, permite a manutenção da resposta inicial em cerca de 1/3 dos pacientes, e tem início após duas semanas de tratamento, se resposta ou manifestações estáveis. Este esquema preconiza reduções semanais de 25% na dose da prednisona, até dose alvo de 1mg/kg em dias alternados, que deve ser mantida por 2 a 3 meses nos casos de resposta parcial, formas graves ou presença de fatores de risco. Em seguida, reduzir 10 a 20% por mês até a suspensão total (**Quadro I**). Após desmame bem sucedido, outros imunossupressores podem ser reduzidos a cada 2 ou 4 semanas, sequencialmente, até a retirada. A duração média da terapia imunossupressora é de 2 a 3 anos. Em caso de recorrência de sinais da DECH durante o desmame, o retorno à dose anterior, especialmente do corticóide, pode controlar a reativação. (**B2B**)

→ **entra Quadro I**

Recentemente, Solomon e cols. testaram, em estudo prospectivo fase II, um tratamento primário imunossupressor livre de corticóide em 25 pacientes com DECHc, classificada conforme o NIH como moderada em 56% e grave em 32%. O esquema consistiu de rituximabe associado ao micofenolato e tacrolimo. Nos casos de intolerância ou contraindicação ao tacrolimus, este era substituído por sirolimo. O uso de corticoide foi permitido por tempo < 4 semanas nos casos de progressão de DECHc após 2 semanas ou ausência de resposta após 4 semanas de tratamento. Os autores reportaram taxa de resposta de 88% e de sobrevida global em 2 anos de 82%, com mediana de seguimento de 27 meses. A imunossupressão foi suspensa em tempo médio de 300 dias em 77% dos pacientes. Entretanto, a taxa estimada de recorrência de DECHc foi de 37%, provavelmente pelo fato de 88% dos pacientes terem recebido sangue periférico mobilizado, o que configura um grupo de alto risco para ocorrência de DECHc grave³².

A DECHc cortico-refratária é definida pela progressão da doença após 2 semanas de pelo menos 1mg/kg/dia de prednisona; doença estável em uso de dose > 0,5mg/kg/dia por 4-8 semanas; ou incapacidade em progredir o desmame para dose < 0,5mg/kg/dia³³.

Estudos da Universidade de Minnesota ^{34,35} mostraram taxas de resposta entre 51-72% em 1 ano, com melhores respostas em transplantes de sangue de cordão quando comparados aos não-aparentados de doadores adultos. A sobrevida global foi de 50-74% em 4 anos, sendo a maioria das mortes por infecção, talvez devido ao uso prolongado de corticosteróides reportado nestas séries (B2A).

Wang e cols ³⁶ reportaram 83% de resposta global na análise de 86 pacientes que receberam MTX em baixa-dose associado a CSA e/ou outros imunossuppressores como tratamento inicial de DECHc. A maior taxa de respostas completas foi na pele (80%), seguida pela do fígado (52%). Toxicidade grau 3 ocorreu em três pacientes. Necessário estudo randomizado para confirmar os resultados (C4). **(Quadro II)**

Terapia imunomoduladora efetiva pode melhorar as manifestações clínicas e prolongar a sobrevida; quando adicionada precocemente à terapia de primeira linha pode propiciar um desmame mais eficaz e reduzir o tempo de imunossupressão necessário para o controle da doença ⁷.

→ entra **Quadro II**

Tratamento sistêmico de segunda linha

As indicações de tratamento de segunda linha são: piora das manifestações de DECHc em órgão primariamente envolvido, ausência de qualquer resposta após um mês de tratamento, ou incapacidade em reduzir a dose de prednisona abaixo de 1mg/kg/dia dentro de 2 meses (B2B) ³.

Aproximadamente 50-60% dos pacientes com DECHc necessitam de tratamento secundário dentro de dois anos do início da imunossupressão sistêmica ³⁷. Várias opções terapêuticas para DECHc cortico-refratária têm sido testadas em estudos de fase II ou séries de casos com amostra heterogênea, o que dificulta o estabelecimento de um esquema padrão de segunda linha. O ideal seria que estes pacientes ingressassem em ensaios clínicos controlados. Quando isso não for possível, a escolha do tratamento dependerá do seu padrão de toxicidade, dos órgãos envolvidos, da potencial exacerbação de comorbidades pré-existentes e da disponibilidade e facilidade de uso pelo centro de transplante. O tratamento de segunda linha pode ser combinado ou sequencial dependendo do julgamento clínico ⁷. As principais opções de segunda e terceira linhas de tratamento para DECHc estão listadas na **Quadro III**

→ entra **Quadro III**

- **Fotofereze Extracorpórea (FEC) (B 1B)**

Terapia celular imunomoduladora, na qual durante o procedimento as células mononucleares são coletadas e irradiadas com ultravioleta A na presença de um fotossensibilizante-8-metoxipsoraleno. As células manipuladas são então reinfundidas ao paciente. O exato mecanismo de ação ainda não está completamente esclarecido. Postula-se que durante a FEC além da apoptose dos linfócitos, ocorra inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, aumento na produção de citocinas inflamatórias, redução da estimulação de células T efetoras, alterações na função das células dendríticas, ativação de células T regulatórias, favorecendo a anergia de células T^{38,39}.

As indicações para FEC são: não resposta à imunossupressão (em particular corticóides); toxicidade à imunossupressão; necessidade de retirar rapidamente a imunossupressão (por alto risco de recaída da doença de base) e dependência a corticoterapia. Tem sido largamente utilizada como terapia de segunda linha para DECHc mucocutânea, com taxas altas consistentes de resposta completa acima de 80% em alterações cutâneas e melhora significativa na DECHc com esclerose⁴⁰⁻⁴³. Flowers e cols em estudo randomizado, multicêntrico (N= 99), reportaram melhora significativa do escore cutâneo (25%) no grupo com FEC e aumento significativo da taxa de pacientes com redução $\geq 50\%$ na dose de prednisona quando comparado ao grupo só com imunossupressão oral⁴⁴. A FEC tem como vantagem não aumentar o risco de infecções e ter poucos efeitos adversos. Houve um aumento no número de centros que tem adotado a FEC como tratamento de 2a linha e recentemente tem sido proposto como tratamento de 1a linha devido à segurança do procedimento e bons relatos de eficácia na literatura^{45,46}. A resposta na literatura com relação a utilização da FEC em pacientes com DECHc visceral, por exemplo, fígado, é muito variável^{47,48}. Já o envolvimento de pulmão e intestino demonstraram respostas clínicas menos consistentes^{46,48}. A resposta a FEC está associada com aumento da sobrevida e redução do uso de corticóide⁴⁹. Recentemente, Jagasia e cols⁵⁰ avaliaram retrospectivamente 64 pacientes com DECHa e DECHc tratados com FEC e concluíram que a DECHc clássica e a DECHc de sobreposição tem uma sobrevida superior comparado aos outros subtipos.

- **Inibidores de calcineurina (B2C) - tacrolimo:**

O tacrolimo inibe a ativação de linfócito T pela ligação com FKBP-12 e previne a síntese de IL-2 e linfocinas essenciais na função do linfócito T. Na prática clínica, os inibidores de calcineurina são freqüentemente empregados em adição aos corticoesteróides como tratamento inicial. A experiência com estas drogas em segunda linha de tratamento é limitada. O grupo de Seattle, em

estudo com 39 pacientes, reportou 21% de taxa de resposta e 64% de sobrevida em 3 anos, com duração média do uso de tacrolimus de 9 meses ⁵¹. Outros estudos, como o de Tzakis e cols, mostraram melhor taxa de resposta (35%), porém com seguimento máximo de 8 meses ⁵². Os níveis plasmáticos destas drogas, quando escolhidas neste contexto, devem ser mantidos nos mesmos patamares utilizados para primeira linha de tratamento. Monitorização mais frequente do nível sérico e redução de 1/3 da dose total diária são recomendados nos casos de uso concomitante de voriconazol ^{7,31,53}.

▪ **Micofenolato de mofetil (C4)**

Este imunossupressor, cuja prodroga ácido micofenólico interfere na síntese de purinas e produz efeito citostático nos linfócitos T e B é frequentemente utilizado na terapia de salvamento para DECHc refratária ^{54,55}. As taxas de resposta variam de 23 a 79% em várias séries de casos. Não há estudos comparativos com outras drogas em segunda linha de tratamento. Lopez e cols.⁵⁶ reportaram em 2005 a maior série de casos com 35 pacientes com DECHc cortico-refratária. Os órgãos acometidos mais frequentemente eram pele, olho, boca, trato gastrointestinal e fígado. Os autores verificaram 79% de resposta global e 35% de respostas completas. A imunossupressão foi descontinuada em 73% dos pacientes após adição desta droga e apenas 3% dos pacientes tratados descontinuaram por toxicidade. Nunes e cols., em experiência não publicada, mostraram 76% de resposta global e 36 % de respostas completas em estudo brasileiro no qual o MMF foi utilizado como segunda linha de tratamento para DECHc em 22 pacientes. Metade dos pacientes conseguiu descontinuar a imunossupressão. A sobrevida global foi de 81% em 10 anos. Os efeitos colaterais mais comuns associados ao MMF incluem toxicidade hematológica, reportada em 6 de 21 pacientes pediátricos; outras séries mostram neutropenia ou trombocitopenia em mais de 10% dos pacientes ⁵⁷⁻⁵⁹. A ocorrência de diarreia e úlceras em mucosa intestinal também é reportada, e estas lesões podem ser indistinguíveis de DECH. Infecções foram observadas em várias séries de casos com frequência variável (10-50%), especialmente as de etiologia viral (CMV, HSV)⁵⁸⁻⁶⁰. Em estudos de profilaxia, o uso desta droga está associado a um maior risco de recidiva de doença maligna. No cenário de tratamento secundário e no estudo randomizado que avaliou uso em primeira linha de três drogas, incluindo o MMF, houve um maior risco de mortalidade não relacionada ao transplante, provavelmente por uma maior taxa de recidiva em doenças malignas. No cenário de tratamento de DECHc refratário não temos esta informação e o número de recaídas reportadas é pequeno ^{29,58,60}.

▪ **Inibidores do Receptor dos mamíferos para Rapamicin (mTOR): sirolimo e everolimus (B2B)**

Estas drogas combinam efeitos imunossupressores e propriedades anti-proliferativas em fibroblastos e fibras musculares lisas. Há relatos de efeitos antineoplásicos. Sirolimus e everolimo se ligam ao mTOR formando um complexo que induz a parada no ciclo celular em G1 através da inibição da transcrição, tradução do DNA e síntese proteica. Em contraste com os inibidores de calcineurina estas drogas promovem a geração de células T reguladoras ⁶¹. Tanto o sirolimus como o everolimus foram extensamente estudados como imunossupressores em órgãos sólidos. O sirolimus tem sido avaliado no tratamento secundário da DECHc em pequenos estudos de fase II quase sempre combinado com inibidores de calcineurina (INC), com taxas de resposta entre 56 e 81% ⁶²⁻⁶⁴. Jurado e cols. publicaram em 2007 uma série de 47 pacientes que usaram sirolimo como tratamento secundário em combinação com outras drogas ⁶². A taxa de resposta global foi de 81% sendo 38% de respostas completas. A sobrevida global foi de 57% em três anos e 47% destes pacientes descontinuaram a imunossupressão. Couriel e cols. ⁶⁴ também relataram sua experiência com sirolimus como terapia de salvamento em 35 pacientes com DECHc cutâneo e visceral. A resposta global foi de 63%, sendo 17% completas e 34% dos pacientes descontinuaram a imunossupressão. A sobrevida global em 2 anos foi 41%. De relevante, não houve aumento na taxa de recidiva, sugerindo que o efeito do enxerto contra leucemia não é comprometido pelo uso destas drogas ⁶⁵. Achados similares foram encontrados com o uso de everolimo ⁶⁶. Os eventos adversos mais frequentemente associados com o sirolimo incluem dislipidemia, disfunção renal, citopenias, e microangiopatia trombótica ⁶⁴. O uso combinado de sirolimo e INC aumenta o risco de microangiopatia, e neste contexto os níveis de ambas as drogas devem ser atentamente monitorados ⁶². Estas drogas podem interferir com a cicatrização e devem ser usadas com cautela para pacientes com úlceras cutâneas ou mucosas ⁶⁷. A dislipidemia frequentemente requer monitoração e intervenção terapêutica. O nível sérico da droga deve ser monitorado com frequência para minimizar os efeitos colaterais. Não deve ser utilizada dose de ataque e a dose inicial deve ser baixa (0,25 a 0,5 mg ao dia), e depois aumentada até manter um nível sérico de 4-8 ng/mL. Há várias interações medicamentosas com azólicos e macrolídeos, drogas frequentemente utilizadas nos pacientes com DECHc. Em pacientes em uso de voriconazol a dose deve ser reduzida em 90%; esta associação deve ser evitada sempre que possível ⁶⁸.

- **Rituximabe (B2B)**

Anticorpo monoclonal anti-CD20 quimérico que tem sido utilizado com intuito de depletar células B auto-reativas e no contexto alogênico parece atuar seletivamente sobre a produção recorrente de anticorpos contra antígenos de histocompatibilidade menores ligados a DECHc, por

exemplo, codificados com cromossomo Y⁶⁹. O rituximabe se liga a porção extracelular da molécula de superfície CD20 e induz apoptose e morte celular mediada por complemento ou direta de células B neoplásicas ou normais. Ratanatharathorn e cols.⁷⁰ reportaram o primeiro paciente com DECHc e trombocitopenia imune com recuperação completa após quatro doses de rituximabe de 375mg/m². Dois estudos pequenos, em 8 e 6 pacientes publicados em 2003 e 2004 resultaram em taxas de resposta órgãos de 50% e 80%, principalmente em pacientes com envolvimento da pele^{69,70}. Cutler e cols.⁷¹ realizaram o primeiro estudo prospectivo de fase I-II relatando a eficácia do rituximabe (375 mg /m²) em 21 pacientes que receberam um total de 38 ciclos. Respostas objetivas foram observadas em 70% de pacientes permitindo uma redução significativa da dose de corticóide. Em 2 pacientes (10%) com resposta completa, toda a terapêutica imunossupressora foi interrompida. Os pacientes com manifestações cutâneas ou músculoesqueléticas de DECHc apresentaram a maior probabilidade de resposta. Os títulos de anticorpo contra antígeno menores de compatibilidade HLA codificados pelo cromossomo Y diminuíram durante o período de estudo, ao passo que títulos contra EBV e tétano mantiveram-se estáveis. Os efeitos adversos incluíram reações leves à infusão e os eventos adversos grau III-IV foram predominantemente infecciosos⁷¹. O grupo italiano publicou estudo multicêntrico retrospectivo, com resposta global de 65%, e observação de respostas dose acumulativa dependentes em órgãos como boca (48%), olhos (43%), pulmão (38%) e fígado (25%)⁷². Na maioria, os investigadores utilizaram a dose de 375 mg / m² uma vez por semana para 4 a 8 infusões⁷²⁻⁷⁵. Em contraste, vonBonin e cols⁷⁶, usaram doses mais baixas de 50mg / m²/ semana por 4 semanas em 11 pacientes com cGVHD refratário e 2 com transtornos auto-imunes pós-transplante (glomerulonefrite imunológica e trombocitopenia), e observaram eficácia semelhante com uma taxa de resposta global de 69%, incluindo 3 pacientes (23%), com remissão completa (CR). Em vista da atividade e perfil de toxicidade relatados, o rituximabe pode ser recomendado como uma razoável segunda linha de tratamento da DECHc, especialmente para escleroderma, doença cutânea liquenóide, como bem como para citopenias mediadas por auto-anticorpos⁷⁷. A dose ainda é uma questão de debate e necessita ser investigada em estudos prospectivos. Recentemente Arai e cols. publicaram estudo prospectivo randomizado comparando imatinibe e rituximabe⁷⁸. Resposta clínica significativa foi observada em 9 de 35 (26%, 95% IC 13-43%) participantes randomizados para imatinibe e 10 de 37 (27%, 95% CI 14-44%) randomizados para rituximabe. Seis (17%, 95% CI 7-34%) pacientes no braço do imatinibe e 5 (14%, 95% CI 5-29%) no braço rituximabe tiveram sucesso do tratamento. Percentagens mais elevadas de células B ativadas (CD27 +) foram observadas no início do estudo apenas em pacientes do grupo do rituximabe que responderam ao tratamento (p = 0,01), mas não em pacientes tratados com imatinibe, sugerindo que as células B ativadas definem um subgrupo de pacientes com DECHc e esclerose cutânea que são mais propensos a responder a rituximabe⁷⁸.

- **Imatinibe(B2C)**

Imatinibe, um inibidor de várias quinases e usado com sucesso em malignidades BCR-ABL positivas, tem sido recentemente utilizado para tratamento da DECHc com base na sua atividade antifibrótica ao bloquear o receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR) e fator de crescimento de transformação beta (TGFβ) ⁷⁹. Em 2006 Majhail e cols. ⁸⁰ reportaram um caso de recidiva de leucemia mielóide crônica e bronquiolite obliterante (BO) após TCTH. O uso de imatinibe neste paciente resultou em remissão da LMC, bem como em melhora da BO. Em 2008, Magro e cols. ⁸¹ e Moreno-Romero e cols. ⁸² reportaram casos de melhora de DECHc com escleroderma e uso de imatinibe. Recentemente, algumas séries foram publicadas e dois pequenos estudos prospectivos foram publicados com a utilização de imatinibe na dose de 100 a 400 mg ao dia em pacientes com DECHc extenso refratário ⁸³,⁸⁴. Os principais eventos adversos da droga incluem toxicidade hematológica e hepática, retenção hídrica, dispnéia. Estes eventos foram leves mas levaram à descontinuação da droga em 15 a 25% dos pacientes. Foram observadas respostas em 50% a 80% dos pacientes com envolvimento cutâneo, ocular e intestinal por DECHc num período de seis meses. Nos casos de comprometimento pulmonar as melhores respostas foram observadas em bronquiolite leve ⁸⁵. Deste modo, o imatinibe parece ser seguro e eficaz mas há necessidade de mais estudos prospectivos. Em estudo recentemente, Arai e cols. ⁷⁸, reportaram resposta clínica em 9 de 35 (26%) entre os participantes randomizados para imatinibe. A dose preconizada é de 100 a 200 mg ao dia. Um estudo que avaliou dose maior (400 mg/dia) mostrou taxa de resposta maior (cerca de 50%) em DECHc grave, porém associada ao aumento de toxicidade como limitador ⁸⁴. O uso de outros inibidores de tirosinoquinase tem sido escassamente reportado até o momento. Pequeno estudo retrospectivo mostrou respostas com dasatinibe em pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe para DECHc cortico-refratária ⁸⁶.

- **Methotrexate em baixa dose (MTX) (C4)**

O MTX é um antimetabólito que em baixas doses tem propriedades imunomodulatórias e anti-inflamatórias. Com base nestas características e na experiência do seu uso com sucesso em pacientes doenças autoimunes, diversos autores avaliaram o uso de dose baixa de metotrexato (MTX) para DECHc ⁸⁷⁻⁸⁹. Observações que doses baixas de metotrexato podem induzir uma supressão prolongada da activação das células T e a expressão de moléculas de adesão suportam ainda mais a sua utilização em terapia DECHc ⁹⁰. A dosagem MTX variou de 5 a 10 mg / m2

semanais ou a cada 3 ou 4 dias nos diferentes relatos, resultando em remissões parciais ou completas ^{88,89}. Giaccone e cols ⁸⁷ reportaram taxa de controle de DECHc refratária de 71% (10/14), dos pacientes que receberam dose de 7,5mg/m²/semana de MTX. Apesar dos pacientes apresentarem doença extensa e de longa duração, o esquema possibilitou a redução de prednisona para doses < 1mg/kg em dias alternados. A sobrevida global foi 92,8%, com mediana de seguimento de 25 semanas e nenhuma toxicidade graus III/IV. Uma série mais recente analisou 27 crianças com DECH refratária (17 com forma crônica), tratadas com doses de MTX de 3-10 mg/m²/semana, mostrou 58,8% de resposta global para DECHc com suspensão da prednisona em 7/17 e redução (dose < 0,4mg/kg) em 9/17 pacientes ⁸⁸. Além das altas taxas de resposta, efeito poupador de esteróides foi relatado e na maioria dos casos, a resposta foi vista já após a primeira dose de MTX. Huang e cols. ⁹¹ observaram leucopenia severa em 14% de pacientes com cGVHD que foi reversível apesar continuação do tratamento com MTX. Inagaki e cols.⁸⁸ reportaram hematotoxicidade grau III-IV em 15% e hepatotoxicidade grau II em 7%, que melhoraram após a interrupção de MTX. Taxas de mortalidade de 5% por causa infecções pulmonares foram relatadas (54,57). De forma geral, todos os estudos relataram boa tolerância a baixa dose de MTX. Estes resultados suportam a sua futura avaliação na terapia de primeira linha, como relatado por Wang *et al.* ³⁶ em 86 pacientes com DECHc. Toxicidade grau III por causa de citopenias ou mucosite foi observada apenas em 3% dos pacientes. A resposta mais alta foi observada em pele com melhora em 90% dos pacientes. Outra consideração é que MTX baixa dose não parece aumentar o risco de recidiva da doença de base ⁸⁷. Em conclusão, os referidos estudos sugerem MTX que é uma opção principalmente para a pele e manifestações orais de DECHc. Uma dosagem de 5 a 10 mg / m² semanal parece ser recomendada; no caso do intestino, aplicação intravenosa (i.v.) pode ser mais adequada. No caso de leucopenia ou trombocitopenia, redução na dose de 5 mg / m², parece ser recomendada. No caso de insuficiência renal, redução da dose, também é recomendada. Devido a hepatotoxicidade do composto, DECHc com hepatite parece ser uma contraindicação. Aconselha-se precaução em doentes com insuficiência renal preexistente, pancitopenia, ou infecções recorrentes ⁸⁹. Uso de folato deve ser indicado de acordo com a experiência de investigadores no caso de uso de MTX por longos períodos de tempo ⁹².

▪ **Bortezomibe(C4)**

Bortezomibe é um inibidor de proteassoma que age induzindo apoptose de células T aloreativas in vitro pela ativação de caspases e clivagem da proteína anti-apoptótica bcl-2. Em um estudo retrospectivo com 37 receptores de TCTH alogênico para mieloma múltiplo, 11 pacientes

apresentaram melhora objetiva nas manifestações de DECHc, com respostas em três com DECHc grave. Oito pacientes com doença limitada não requereram nenhum imunossupressor adicional ⁹³. Pai e cols. reportaram em ensaio clínico multicêntrico de escalonamento de dose intra-paciente em 10 pacientes com DECHc refratária, dependente ou intolerantes a corticóide. Melhora clínica acentuada foi observada em 5 dos 6 pacientes avaliáveis, que também foi associada com reduções nas células B periféricas e mínima toxicidade e manutenção do efeito enxerto-versus-tumor ⁹⁴.

▪ **Pulso de metilprednisolona (C4)**

Pulsos de metilprednisolona na dose de 10mg/kg/dia por 4 dias tem papel linfólítico. Akpek e cols avaliaram 56 pacientes com doença grave refratária, tratados com este esquema e desmame com prednisona subsequente. A taxa de resposta maior foi de 48%, sem efeitos adversos importantes, todavia 50% dos respondedores pogrediram posteriormente⁹⁵.

Entretanto, esta modalidade tem sido cada vez menos utilizada, sendo substituída por estratégias que atuem de forma mais eficaz na inflamação, alteração de regulação imune e nos processos mediadores de fibrose ⁷.

Outros agentes

▪ **Talidomida (C4)**

Talidomida é um agente com propriedades imunomodulatórias classicamente utilizada como terapia pós-transplante ⁹⁶. Seu uso em combinação com ciclosporina e prednisona falhou em melhorar as taxas de resposta, no entanto há relatos de respostas em pacientes com DECHc refratário ²⁸. O mecanismo de ação inclui inibição de angiogênese, expressão de moléculas de adesão redução de citocinas (TNF, IL6 e IL12) e bloqueio do NF-kappaB ⁹⁶. Browne e cols estudaram seu uso em 37 pacientes (adultos e crianças) e observaram 38% de resposta global (78% nas articulações e 46% na pele) e sobrevida de 41% em 2 anos ⁹⁷. Parker e cols. relataram uma taxa de resposta de 20% em 80 pacientes que receberam talidomida com melhores resultados em DECHc de risco padrão combinando manifestações orais e da pele (40%) ⁹⁸ Kulkarni e cols. observaram resultados comparáveis em coorte de 59 pacientes com resposta

mais elevada em crianças ⁹⁶, o que foi confirmado por Rovelli e cols.⁹⁹, que observaram taxa de resposta de 40% nessa população. O uso de talidomida está associado com efeitos adversos como constipação e sonolência em praticamente todos os pacientes, e com ocorrência menos frequente de neuropatia, eritema cutâneo, neutropenia e trombocitopenia. Além disso, também pode aumentar o risco de trombose venosa ²⁷. Em resumo, a talidomida pode ser uma opção no tratamento de terceira linha para DECHc, especialmente em manifestações mucocutâneas, principalmente associada a outros agentes e em doses baixas (até 200mg) para controle de prurido cutâneo. A dose inicial deve ser de 100 mg à noite com subsequente escalonamento e pode ser dividida em 2 a 3 tomadas.

- **Hidroxicloroquina (C4)**

Hidroxicloroquina é um antimalárico (4-aminoquinolina) que exibe atividade terapêutica em uma variedade de distúrbios auto-imunes, em particular naqueles com envolvimento cutâneomucoso. Além disso, esta droga apresenta efeito poupador de esteróide. Devido às suas capacidades em interferir nos mecanismos de processamento e apresentação de antígenos, inibição de citocinas (IL6, TNF, IL1), e citotoxicidade, bem como a sua sinergia com INC *in vitro*, a hidroxicloroquina foi avaliada, na dose de 12 mg / kg (800 mg/ dia), em ensaio de fase II em 40 pacientes com DECHc resistentes ou dependentes de esteróides em combinação com diferentes agentes imunossupressores ⁹⁸. Os autores observaram 53% de resposta, sendo três completas e 14 parciais após uma média de 8 semanas em 32 pacientes avaliáveis, incluindo 20 crianças. Os respondedores toleraram uma redução de 50% na dose de esteróides. As melhores taxas de resposta foram observadas em pele, boca, e fígado, enquanto que a eficácia no tratamento das manifestações gastrointestinais foi limitada. Os efeitos colaterais da hidroxicloroquina são principalmente gastrointestinais (náuseas, diarreia), toxicidade retiniana com distúrbio visual de acomodação com o uso prolongado da droga e neuropatia em pacientes com insuficiência renal ¹⁰⁰. Vale ressaltar a necessidade de redução de dose na presença de colestase. A dose sugerida de hidroxicloroquina é 800 mg / dia (12 mg / kg / dia), administrada por via oral em 2 frações de 400 mg ¹⁰¹.

- **Clofazimina (C4)**

Clofazimina é uma droga antimicobacteriana que tem atividade anti-inflamatória promovendo a inibição funcional dos linfócitos T patogênicos em várias doenças autoimunes. Com base na sua distribuição nos tecidos com secreção em suor, lágrimas, e pele, e sua aparente propriedade imunomoduladora, este composto foi explorado na DECHc. Lee e cols. relataram 22 pacientes com

DECHc tratados com clofazimina 300 mg/dia por 90 dias, seguido de redução da dose para 100 mg/ dia. O uso foi bem tolerado, com toxicidade gastrointestinal leve em 36% dos pacientes ou hiperpigmentação marrom-avermelhada da pele. Respostas parciais foram obtidas em 50% de pacientes com DECHc esclerodermóide, contraturas articulares e acometimento oral¹⁰². Moreira e cols. reportaram um paciente pediátrico com DECHc que desenvolveu metemoglobinemia após tratamento com clofazimina, sendo manejada com azul de metileno e ácido ascórbico¹⁰³.

- **Ciclofosfamida (C4)**

Droga imunossupressora e citotóxica que é utilizada com sucesso nos regimes de condicionamento e em doenças autoimunes como nefrite lúpica, BOOP e vasculites. Mayer e cols avaliaram pulsos de 1000 mg/m² de ciclofosfamida associados a MMF e prednisona em 15 pacientes com DECH refratária (3 destes com DECHc) e observaram resolução completa de DECH hepática em 2 e parcial de DECH oral em 1 paciente¹⁰⁴ (C4).

- **Anticorpos anti-fator de necrose tumoral (TNF) (C4)**

Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano que inibe a ligação do TNF com seus receptores celulares, o que causa lise das células produtoras de TNF alfa. Existem poucos relatos da eficácia do infliximab na DECHc. Sleight e cols.¹⁰⁵ reportaram respostas parciais transitórias em 5 de 6 crianças tratadas com infliximab para DECHc corticorefratária. Os sítios com maior resposta foram: GI, boca e pele. O etanercept, proteína de fusão que consiste de duas cadeias idênticas ao receptor de TNF humano e atua por ligação e inativação da citocina, tem mostrado efeitos promissores. Parece que seu uso não tem sido associado ao aumento na mortalidade por infecção visto com o infliximabe. Busca e cols.¹⁰⁶ observaram respostas em 5 de 8 pacientes tratados com etanercept na dose de 25mg 2x/semana por 4 semanas seguida de 25mg/semana por 4 semanas. Um estudo mais recente, publicado por Yanik e cols. avaliou 34 pacientes com disfunção pulmonar obstrutiva (25) ou restritiva (nove) pós-TCTH que receberam etanercept subcutâneo na dose de 0,4 mg/kg 2x/semana por 4 (grupo A) ou 12 semanas (grupo B). As doses de corticosteroides (se vigentes ao início do estudo) foram mantidas durante as primeiras 4 semanas de tratamento, sendo a seguir reduzidas conforme a tolerância dos pacientes. Foram avaliáveis para resposta 31/34 (91%) pacientes, destes 10 (32%) obtiveram resposta. A taxa de sobrevida global em 5 anos estimada após o tratamento foi de 61% para todos os pacientes e 90% para os 10 que responderam. Apesar da taxa de sobrevida dos pacientes com disfunção obstrutiva (66%) ter sido maior que daqueles com restritiva (44%), esta diferença não foi significativa (p=0,19). Etanercept foi bem tolerado e nenhuma bacteremia or viremia foi observada. Estes dados suportam a necessidade de ensaios clínicos multicêntricos com amostras maiores para consolidar etanercept

como opção terapêutica para injúria pulmonar subaguda pós-TCTH alogênico¹⁰⁶. Embora seu uso na DECHc deva ser melhor estudado, etanercept pode ser útil em pacientes com DECH de sobreposição com manifestações gastrointestinais cortico-refratárias¹⁰⁸.

- **Células Mesenquimais (C4)**

Células-tronco mesenquimais (MSC) são células multipotentes provenientes da medula óssea ou de outros tecidos hematopoéticos (cordão umbilical, fígado fetal) e que são capazes de se diferenciar *in vitro e in vivo* em tecidos de origem mesenquimal (cartilagem, ossos, músculo). Além disto, estas células oferecem suporte para o crescimento e diferenciação de células progenitoras hematopoéticas no microambiente da medula óssea. Em modelos animais estas células são capazes de promover a pega das células hematopoéticas. Em experimentos de cultura conjunta *in vitro*, células-tronco mesenquimais (MSC) suprimem a proliferação de linfócitos ativados de maneira dose-dependente e sem restrição de antígenos HLA¹⁰⁹⁻¹¹¹. Como as MSCs estão envolvidas no reparo tecidual e modulação das respostas imunes, a utilização destas células para tratamento de DECHc tem sido avaliada por diferentes investigadores com resultados iniciais surpreendentes. Weng JY e cols. reportaram recentemente 19 pacientes com DECHc refratária tratados com infusões de MSCs no período de abril de 2005 a outubro de 2008. A taxa de resposta foi de 73,7% e os imunossuppressores foram reduzidos em mais de 50% ou descontinuados totalmente em 10 dos 19 pacientes. Os autores concluem que o uso de MSCs foi eficaz como resgate destes pacientes¹¹². Zhang e cols. também reportaram seus resultados com infusão de MSCs de doadores HLA idênticos, haploidênticos ou voluntários em 12 pacientes com DECHc refratária. Não houve efeito adverso relacionado às infusões. A resposta global foi de 75% (9/12); resoluções completas foram observadas em pacientes com envolvimento cutâneo (3/12), pulmonar (1/3), articular (1/5), hepático (3/10), oral (4/12) e ocular (2/7), independente do tipo de doador utilizado. O seguimento mediano foi de 3,1 anos; a sobrevida livre de leucemia foi de 91,7% (11/12) e a sobrevida global de 75% (9/12). A razão CD4/CD8 e a proporção de células T reguladoras foram significativamente maiores após o tratamento. A verificação de resposta completa em pacientes com bronquiólite obliterante (DECHc pulmonar) é consistente com estudos que demonstram a utilidade destas células em várias doenças inflamatórias dos pulmões, e mesmo em fibrose pulmonar idiopática¹¹³. Weng J e cols reportaram melhora dos sintomas de ceratoconjuntivite - *sicca* em 55% dos 22 pacientes tratados com infusão de MSCs para DECHc ocular grave¹¹⁴. Estes resultados apoiam a necessidade de estudos clínicos prospectivos para

avaliar o potencial de uso desta terapia celular em situações intratáveis e letais, como é o caso da doença do enxerto crônica refratária.

- **Azatioprina (D)**

Antimetabólico que atua após conversão para 6-mercaptopurina. Em estudo randomizado duplo-cego, Sullivan e cols²⁶ compararam a associação de prednisona e azatioprina à prednisona isolada (com placebo) no tratamento precoce de portadores de DECHc risco padrão e observaram um aumento significativo da taxa de mortalidade não relacionada à recaída (40% versus 21%) e uma redução da sobrevida global (47% versus 61%) no braço da combinação azatioprina e prednisona em comparação com prednisona e placebo²⁶. Embora o estudo tenha sido realizado 27 anos atrás e os cuidados de suporte tenham melhorado consideravelmente, o aumento da taxa de malignidades orais observados em associação com azatioprina é motivo para não recomendar esta droga no manejo da DECHc¹¹⁵.

- **Pentostatina(B2B)**

A Pentostatina é um análogo nucleosídeo, que inibe irreversivelmente a adenosina deaminase (ADA), enzima expressa em linfócitos e que regula o ciclo das purinas^{116,117}. Jacobsohn e cols reportaram taxa de resposta de 55% em estudo de fase II que testou pentostatina em 58 pacientes bastante tratados com DECHc refratária. A dose foi de 4mg/m² IV quinzenal com mediana de 12 doses. Respostas ocorreram notadamente em lesões escleróticas, orais, fasciite e manifestações cutâneas liquenóides. Náusea foi o evento adverso mais frequente e infecções graves ocorreram em 20% dos pacientes¹¹⁸. Resultados similares foram observados em séries retrospectivas e justificam novos estudos com esta droga. A dose recomendada é de 4 mg/m² a cada 15 dias por três meses e deve ser ajustada pela função renal, toxicidade hematológica ou outras. A complicação mais frequente é infecção e este agente deve ser evitado em caso de imunodeficiências graves ou bronquiolite obliterante¹¹⁹.

- **Irradiação tóraco-abdominal (C4)**

Os conhecidos efeitos imunossupressores e imunomoduladores da irradiação foram investigados por Robin e cols em análise retrospectiva de 41 pacientes com DECHc refratária que receberam baixa dose de irradiação tóraco-abdominal (1 Gy). A taxa de resposta clínica foi alta (82%), notadamente em fasciíte (79%) e lesões orais (73%). Dois anos após a irradiação tóraco-abdominal, 11 pacientes estavam em resposta completa e em 57% a dose de prednisona foi reduzida. Os pacientes com fasciíte, linfócitos > 1000/mm³ e plaquetas > 200000/mm³ obtiveram resultado melhor. O efeito adverso principal foi pancitopenia transitória com um nadir de 3 semanas pós-irradiação. A incidência de reativação de DECHc em dois anos foi de 34% e a sobrevida global em 10 anos foi 57%¹²⁰. Bullorsky e cols reportaram previamente esta estratégia com melhora de manifestações de DECHc refratária em 3 pacientes¹²¹. Dose baixa de irradiação tóraco-abdominal é uma opção de terceira linha, que pode propiciar significativa redução da dose de corticosteróide e melhora clínica, principalmente para pacientes com fasciíte refratária, que não apresentem linfopenia ou plaquetopenia.

- **Etretinato /Isotretinoína (C4)**

Os retinóides são conhecidos por interferirem com a síntese do colágeno nos fibroblastos¹²², promoverem a indução de células T reguladoras e bloquearem a indução de células Th17¹²³. A eficácia do etretinato foi avaliada retrospectivamente por Marcellus e cols. em 32 pacientes com DECHc esclerodermóide refratária. Etretinato foi associado à imunossupressão padrão e a dose inicial foi 0,25 mg /kg /dia em 4 tomadas. Vinte dos 27 pacientes avaliáveis apresentaram melhora, quatro não responderam, e três progrediram. Na maioria o etretinato foi bem tolerado, mas seis pacientes apresentaram lesões cutâneas que levaram à descontinuação do tratamento. Outros efeitos secundários frequentes são hiperlipidemia, aumento de transaminases e teratogenicidade¹²⁴. Os metabólitos ativos acitretina ou isotretinoína podem ser utilizados. Ghoreschi et cols. relataram resposta em 4/5 pacientes com DECHc esclerodermóide tratados com 10 mg/dia de isotretinoína associada à PUVA¹²⁵. Até o momento, relatos sobre a eficácia da acitretina são escassos, mas a relação química próxima com o etretinato, incluindo efeitos adversos comparáveis sugerem que também pode ser ativa em DECHc esclerodermóide.

▪ **Interleucina 2 (IL-2) (C4)**

A IL-2 é uma citocina derivada da célula T que exerce papel crucial na expansão de Treguladoras (Tregs). Koreth e cols reportaram que a administração de baixas doses de IL-2 induz expansão seletiva de Treg funcional e melhora clínica da DECHc. Neste estudo, IL-2 foi utilizada diariamente por 8 semanas, respostas parciais foram vistas em 12 de 23 pacientes avaliáveis, com melhora em manifestações fibróticas e de esclerose avançadas que os autores acreditavam serem irreversíveis. As respostas coincidiram com marcada expansão de Tregs ¹²⁶.

Crítérios de Monitorização de Resposta ao tratamento

Os critérios e os instrumentos para mensuração de resposta ao tratamento de DECHc estabelecidos pelo consenso do NIH de 2005 foram atualizados em 2014 e publicados recentemente ¹²⁷. Neste artigo iremos abordar principalmente as recomendações que sofreram modificações em relação ao consenso anterior.

Medidas de avaliação realizadas pelo médico:

A. Sinais e Sintomas órgão específicos

- **Pele:** a resposta será mensurada pelo Escore pele do NIH atual, o qual não calcula mais o percentual exato de superfície corporal acometida exceto para esclerose não móvel/fasciite; o grau de tensão (pinçamento) da pele e articulações foi classificado como medida exploratória; a presença ou não de úlceras deverá ser documentada (e não mais o tamanho das mesmas).
- **Olhos:** o teste de Schirmer não é mais recomendado; a avaliação será feita pelo Escore olho NIH que pontua a intensidade dos sintomas de secura ocular reportados pelos pacientes, a necessidade de uso de lubrificantes e terapêutica específica, e a alterações nas atividades diárias e na capacidade laborativa.
- **Mucosa oral:** remoção da pontuação de mucocelos do Escore modificado de mucosa oral, com pontuação de 0-12; o termo hiperqueratótica foi substituído por alteração líquen-like; sensibilidade oral ainda é pontuada em escala de 0-10.
- **Parâmetros hematopoiéticos:** contagens de plaquetas e de eosinófilos (absoluta) são coletadas apenas na avaliação inicial para fornecer informação prognóstica.
- **Esôfago:** avaliação pelo escore de resposta do Esôfago do NIH
- **Gastrointestinal:** avaliado por exame clínico e sintomas por dois escores de resposta da doença de 0-3 (GI superior e baixo); mudança de 0 para 1 na mensuração de resposta não é

mais considerada progressão; registrar o peso corporal do paciente a cada avaliação é fortemente encorajado como medida de resposta.

- Fígado: resposta avaliada pelas alterações nas dosagens séricas de alanina aminotransferase, bilirrubina total, fosfatase alcalina; valores no limite superior da normalidade também devem ser registrados; aspartato aminotransferase não deve ser registrada por não ser sinal específico de alteração hepática.
- Pulmões: a resposta é mensurada pelas mudanças no percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo (%FEV1); também são encorajadas a capacidade de difusão respiratória para monóxido de carbono ajustada para hemoglobina (DLCO corrigida), a capacidade total pulmonar (TLC), o volume residual (RV) e a capacidade vital forçada (FVC); quando prova de função respiratória (PFR) não for disponível deve-se usar o escore de pulmão (sintomas) do NIH. A PFR não é feita em crianças menores que 5 anos e DLCO só acima de 10 anos; a cooperação é variável nesta faixa etária, o que reduz a confiabilidade dos resultados, assim a detecção de valores anormais indica repetição do exame.
- Articulações e fásia: avaliação da mobilidade das articulações pelo Escore articulação e fásia do NIH e escala de amplitude de movimento fotográfica (P-ROM)

B. Medidas objetivas da performance física

- A força de preensão não é mais recomendada; porém o teste da distância percorrida em caminhada de 2 minutos deve ser feito na avaliação inicial de DECHc;
 - Escalas de Karnofsky e Lansky: fortemente recomendadas na avaliação inicial.

C. Categorias de resposta

- As três categorias de resposta global para estudos clínicos são: completa (resolução de todas as manifestações em cada órgão ou sítio), parcial (melhora em pelo menos um órgão, sem progressão em outro) e falta de resposta (estável, resposta mista e progressão).
- A categoria mista (resposta completa ou parcial em pelo menos um órgão associada à progressão em outro) foi reconhecida e deve ser considerada como progressão, embora pode ajudar na identificação de padrões de resposta órgãos específicos;
- Associação de imunossupressor sistêmico ao esquema de tratamento configura falha, exceto se especificado de outro modo no protocolo.

As medidas principais para avaliação da resposta DECHc específica são: os escores órgãos-específicos, a escala de sintomas de DECHc crônica reportada pelo paciente, e as pontuações globais

reportadas pelo médico e pelo paciente. Os critérios para definição do grau de resposta ou progressão estão dispostos na **Quadro IV**.

→ entra Quadro IV

Terapias adjuvantes no tratamento da DECHc órgão-específica

- **Terapia adjuvante do trato gastro intestinal (TGI)**

Os achados diagnósticos do envolvimento gastrointestinal na DECHc pelo *NIH* são aqueles relacionados especificamente a presença de constrictões esofageanas. A proposta do Consenso do *NIH* para severidade de cada órgão não distingue entre o sitio de comprometimento do TGI pela DECHc ou envolvimento hepático, mas infere a severidade respectivamente pelo grau de perda ponderal e elevação dos testes laboratoriais hepáticos acima da normalidade. Uma análise recente publicada pelo *Chronic GVHD Consortium* baseou-se no prognóstico adverso que a forma *overlap* trazia para a DECHc e tentou identificar se algum sitio específico do TGI ou alteração no hepatograma estariam associados a pior sobrevida global (OS) ou aumento na mortalidade não relacionada a recaída (NRM) ¹²⁸. Os autores identificaram o acometimento do TGI baixo e o nível de Bb sérica $\geq 2\text{mg/dl}$ como fatores de maior impacto sobre a OS e NRM. Por outro lado, neste estudo o acometimento esofageano, a elevação na fosfatase alcalina ou nas transaminases não foram associados com prognóstico adverso. Apesar de aparentemente não ter impacto na sobrevida, queixas esofageanas se correlacionaram com redução na qualidade de vida, evidenciada pela análise dos questionários aplicados aos pacientes. Esses achados complementam as recomendações publicadas em 2012 pelo grupo inglês, quanto à necessidade de estabelecer o diagnóstico do acometimento gástrico/esofageano⁶. Sinais e sintomas como náuseas, disfagia, vômitos e anorexia são frequentes e devem ser diferenciadas de outras patologias. Inicialmente, devem ser realizados exames que afastem causas metabólicas ou infecções. Em seguida, tentar otimizar o tratamento com inibidores da bomba de prótons e iniciar sucralfato se não houver resposta clínica. Nesse momento o encaminhamento para um gastroenterologista deve ser considerado, a fim de prosseguir com avaliação endoscópica e confirmar DECH TGI através de biópsias compatíveis e que possam afastar a presença de infecções virais concomitantes (**B2B**) A utilização de beclometasona oral foi feita

através de fórmulas de liberação imediata e entérica de dipropionato de beclometasona, a qual foi avaliada em pacientes com DECHc gastrointestinal na dose de 8mg/dia em cursos de 28 dias, associada a 1mg/kg/dia de prednisona com desmame após 10 dias. Um ensaio randomizado placebo-controlado¹²⁹ com 129 pacientes com doença aguda clássica ou tardia, mostrou redução no risco de mortalidade de 66% no D+200 e de 46% após 1 ano de randomização. Iyer e cols¹³⁰ reportaram resposta de 60% em 13 pacientes avaliáveis com DECHc gastrointestinal, necessitando em média 3 ciclos para resposta (**B1B**).

No caso de diarreia, a recomendação é afastar inicialmente as causas mais comuns como má-absorção, dieta inadequada, efeitos de drogas ou infecções, especialmente agentes infecciosos (p ex. CMV) que podem se sobrepor à DECH. Bactérias, *clostridium difficile* ou enteroviroses podem necessitar de várias amostras para diagnóstico. Se for detectada esteatorreia, a mensuração da elastase fecal pode sinalizar insuficiência pancreática exógena, que pode ser tratada com formulações enzimáticas orais. O uso de ácido ursodesoxicólico (máx 900mg/dia) pode ser de ajuda nesse contexto e em casos extremos, sem infecção documentada, loperamida ou octreotida podem ser adjuvantes a imunossupressão sistêmica. Em qualquer dos contextos clínicos, em função da complexidade do quadro e necessidade de imunossupressão sistêmica, o paciente portador de DECH de TGI deve ter acompanhamento conjunto com especialista em doenças gastrointestinais e ter acesso a endoscopias (alta e baixa, não restritas a colonoscopia isolada) que facilitarão o diagnóstico e acompanhamento clínico (**A1C**)¹³¹. É recomendada a adição de budesonida oral na dose de 3-6mg dividida em 3 tomadas ao dia. Apesar de se tratar de corticoide não absorvível, os níveis de esteroides devem ser monitorados. A desnutrição e queda nos índices de massa corpórea constituem fatores de risco para morbidade e mortalidade na sobrevivência desses pacientes. Dignan e cols ressaltam a importância de todo paciente com DECH TGI ter acompanhamento por nutricionistas e nutrólogos com experiência no manejo de doentes crônicos, com alto índice de gasto energético (**A1C**). A via enteral deve ser preferida se possível, estando associada a menor índice de infecções e complicações.

- **Terapia Adjuvante Pulmonar**

O início da DECHc pulmonar pode ser bastante insidioso, com surgimento de dispnéia de progressão lenta, com frequência associada à tosse, e por vezes surge quando as outras manifestações orgânicas de DECHc melhoram e a imunossupressão é retirada. O diagnóstico diferencial inclui infecções respiratórias de múltiplas origens e pneumonia criptogênica, que costuma cursar com febre e infiltrados pulmonares, porém com resposta eficaz ao corticoesteróide¹³². Os testes de função respiratória com ventilometria (PFR), RX, tomografias pulmonares de alta resolução

(ins e ex) e broncoscopias frequentes são necessários para diagnóstico diferencial e rápido início da terapia, mas somente a PFR é considerada o marcador mais fidedigno da bronquiolite obliterante¹³³. Dessa forma, a PFR seriada com mensuração regular do FEV1 esta fortemente recomendada, independente da sintomatologia (**A1B**), pois os pacientes podem permanecer relativamente assintomáticos ate que considerável capacidade pulmonar já tenha sido perdida .A prova de função respiratória com ventilometria e se possível avaliação da difusão de CO deve ser realizada antes do transplante , no 3º mês após e ao diagnostico inicial da DECHc.A seguir deve ser repetida de 3/3 a 6/6 meses para monitoramento durante o primeiro ano e mais além, se os volumes estiverem decrescendo.

De forma geral, se um decréscimo no FEV1 for detectado mas o valor previsto for $\geq 70\%$, deve se iniciar terapia com corticoide inalatório isolado (fluticasona 440 mcg 12/12h ou similar) ou associado a broncodilatador (Advair 500/50 mcg 12/12h ou similar).A associação com broncodilatador é preferida se houver sintomas de obstrução vias aéreas.O tratamento deve ser mantido ate resolução da DECHc global.Se a FEV1 estabilizar, pode se aumentar os intervalos entre as ventilometrias.Se FEV1 $< 70\%$ for detectada, considerar realização de tomografia de tórax para afastar causas infecciosas associadas e ate broncoscopia para diagnostico diferencial. Se for afastada infecção, deve-se iniciar (ou aumentar) sem demora a imunossupressão sistêmica, usualmente para 1mg/kg/dia de prednisona (**B2A**). Os pacientes não responsivos, ou seja, aqueles que apresentam queda de $\geq 10\%$ no FEV1 com 1mg/kg de PDN podem responder a um curso curto (2 semanas) de 2mg/kg seguido por desmame para 1mg/kg num período de ate 4 semanas. Nesse contexto de DECH corticorefrataria, outras alternativas terapêuticas devem ser consideradas, com destaque para fotofereze extracorpórea e imatinibe (**C4**). A terapia com corticoides inalatórios deve ser mantida^{41, 133}. Nos casos progressivos com uso continuado de corticoide sistêmico, está indicada profilaxia para infecções fungicas e *Pneumocystis carinni*, além de herpes simples e varicella- zoster.

O papel da terapia adjuvante já havia sido demonstrado no tratamento da DECH pulmonar^{134,135}, mas uma publicação recente ressaltou o papel da terapia combinada. Um estudo fase II multicentrico prospectivo de 36 pacientes com bronquiolite de até 6 meses do diagnostico, foi submetido a um curso curto de corticóide associado ao esquema FAM. Este esquema compreende o uso de corticoide inalatório(fluticasona) associado a azitromicina e um inibidor de leucotrieno(Montelukast).O *end point* primário era falha ao tratamento,definida por declínio de 10% ou mais na FEV1 nos primeiros três meses após o inicio.Os resultados mostraram falha em apenas 6% dos casos(comparado com controle histórico de 40%) com redução na dose total de corticoide sistêmico de 50% em 48% dos pacientes com sobrevida global de 97% em 6 meses.Os resultados sugerem boa tolerância ao esquema e resposta satisfatória quando iniciado precocemente, permitindo redução na dose de PDN com menor efeitos colaterais a terapia¹³⁶.

- **Terapia Dermatológica Adjuvante**

A DECHc continua a ser a complicação tardia mais importante do TCHT. A imunomodulação consequente da terapia prolongada à base de corticosteróides e o grande número de terapias de segunda linha poupadoras de esteróides continuam a ser o foco do tratamento da DECHc. Infelizmente, as respostas a imunomodulação são frequentemente parciais e os pacientes continuam a experimentar recidivas da doença e sintomas que podem prejudicar a qualidade de vida. A terapia de suporte é importante no manuseio da DECHc de longa duração após o TCTH alogênico.

A terapia de suporte dermatológico inclui agentes tópicos com ação antiinflamatória e imunossupressoras e medidas diretas como educacionais, psicosociais e preventivas, que controlem os sintomas ou complicações consequentes da DECH e terapias utilizadas para tratá-la.

O foco da terapia de suporte está na prevenção, manuseio de alterações dermatológicas e sintomas como prurido, lesões maculo-papulosas, dor, despigmentação, redução da mobilidade das articulações e tratamento tópico de erosões, ulcerações e superinfecção. Na ausência de fatores de mau prognóstico, como trombocitopenia ($< 100\ 000/\mu\text{L}$), tratamento com corticóide no momento do diagnóstico da DECHc cutânea com envolvimento de $> 50\%$ de superfície corporal total e pontuação global moderada ou grave, os agentes tópicos podem ser utilizados como tratamento primário para DECHc cutânea(**Fluxograma I**)²².

→ entra **Fluxograma I**

- ***Medidas de Prevenção para o desenvolvimento e exacerbação da DECH***

A radiação ultravioleta (UV) pode causar exacerbação da DECH cutânea ¹³⁷. Fotoproteção inclui roupas protetoras, evitar a exposição solar, uso de fotoprotetores químicos e físicos que protegem tanto para radiação UVA e UVB (dióxido de titânio, Mexoryl SX ou avobenzona).

- ***Evitar Agentes Fotosensibilizantes***

Várias medicações prescritas estão associadas a erupções cutâneas de fototoxicidade por drogas que surgem como lesões semelhantes à queimadura solar severa e/ou prurido. A lista destas medicações é extensa, mas o voriconazol merece uma atenção especial pela associação com fototoxicidade e aumento do risco de carcinoma epidermóide ^{138,139}.

- ***Terapias e cuidados locais para manter a intacta a barreira cutânea***

Na pele intacta, a lubrificação com emolientes à base de cremes e pomadas, diminui o prurido. Pomadas e cremes são emolientes melhores dos que loções que promover sensação de ardência na pele eritematosa. Fórmulas à base de ureia 3-10% são eficazes para melhorar a hidratação cutânea, mas deve-se ter cuidado com a ureia, pois pode ser muito irritante quando aplicada em uma pele inflamada, em crianças e em pacientes idosos.

➤ *Terapia tópica a pele*

Esteroides tópicos

Trata-se do tratamento de primeira linha para DECHc cutânea leve a moderada. O grau de potência do corticóide depende do local envolvido. Lesões cutâneas não-escleróticas sem erosões ou ulcerações (líquen plano *like* ou lesões eritemato-papulosas) podem responder bem a esteróides tópicos e emolientes. Corticóides tópicos são prescritos de acordo com sua potência no local afetado e profundidade da lesão. Assim os de alta potência, como propionato de clobetasol e fluocinolona acetona, são prescritos para áreas pequenas e por curto tempo em lesões localizadas no corpo, palmas e solas, assim como os de baixa e média potência para face e áreas mais extensas e por longo prazo, como triancinolona, desonida e hidrocortisona. (Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1611–1628). Essas opções podem ser utilizadas em áreas de pequeno ou grande acometimento cutâneo com absorção do corticoide local, e consequente redução da inflamação e prurido (Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 2015: 1167–1187). Para áreas extensas dar preferência a veículos em forma de emulsão ou loção cremosa pela facilidade de utilização

Inibidores de calcineurina tópicos

Tacrolimo é eficaz para DECHc com acometimento cutâneo leve e moderado e oral e pode ser utilizado como terapia de primeira linha (Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1611–1628).¹⁴⁰⁻¹⁴² Pode ser usado como tratamento de primeira linha em associação a esteróides ou quando a pele mostra sinais de atrofia aos esteroides e/ou aparecimento de estrias. (*Int J Dermatol.* 2017 Feb;56(2):131-140. doi: 10.1111/ijd.13381.)

Antihistamínicos orais sem metabolização hepática, como a fexofenadina, epinastina e bilastina, são utilizados para reduzir o prurido. Para sintomas refratários o uso da gabapentina ou talidomida em dose baixa (100mg) podem ser associados.

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

➤ **Terapia com radiação ultravioleta (B2C)**

A experiência com o uso da fototerapia com radiação ultravioleta para o tratamento de outras doenças inflamatórias estimulou o uso da fototerapia com radiação ultravioleta A associada ao psoraleno- método PUVA e da fototerapia com ultravioleta B de banda estreita (UVBNB), para tratar DECHc refratária à corticoterapia sistêmica¹⁴³⁻¹⁴⁷. A tendência atual é optar pela fototerapia com UVBNB pelo menor risco de fotocarcinogênese e reações fototóxicas a drogas¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. O PUVA é reservado tratamento de lesões dérmicas (DECHc esclerose móvel e não móvel), enquanto o UVBNB é indicado para vitiligo, líquen plano *like*, ceratose folicular, crianças e fototipos de pele baixos (pele clara) e mórfea localizada. Relatos com uso de UVBNB em escleroderma vem aumentando **Feldstein JV, Bolanos-Meade J, Anders VL, Abuay R. 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; 65:733–8.// doi:10.1001/jamadermatol.2015.0175**. Não existem evidências da eficácia do PUVA para envolvimento de órgãos internos, porém deve ser considerado em pacientes com DECHc nos quais a imunossupressão sistêmica adicional aumenta o risco de infecção ou interfere com a resposta enxerto-versus-tumor¹⁴⁴.

▶ **Terapia tópica e cuidados para pele não intacta**

Erosões cutâneas e ulcerações na DECHc são complicadas pela doença crônica, nutrição deficiente, função da barreira cutânea comprometida e terapia imunossupressiva concomitante. Infecções primária e secundária nas lesões podem ser avaliadas por culturas microbiológicas, para pesquisa de bactérias, vírus, micobactéria e fungo. O diagnóstico diferencial das lesões cutâneas não-infecciosas inclui vasculite, malignidade recorrente, DECH, hipersensibilidade, reações a drogas, eczemas e câncer cutâneo primário. Na área desnuda, antimicrobianos tópicos (mupirocina), produtos contendo prata (sulfadiazina de prata a 1%), curativos a base de filmes protetores para estimular cicatrização, desbridamento das feridas, podem ser úteis.

Feridas recalcitrantes devem ser abordadas em conjunto com o cirurgião plástico e/ou dermatologista, e aquelas com cicatrização lenta podem ser tratadas com produtos à base de ácido hialurônico, colágeno, fibroblastos e queratinócitos. Terapia com oxigênio hiperbárico tem sido utilizada em feridas com pouca oxigenação. Terapia compressiva pode ser indicada para facilitar a drenagem em feridas com edema ao redor. (Quadro V)

→ entra Quadro V

- **Terapia Adjuvante para DECH crônica com envolvimento oral**

A cavidade oral pode estar envolvida pela DECH crônica em cerca de 70% a 83% dos pacientes submetidos ao Transplante de Células Tronco-Hematopoiéticas (TCTH) alogênico³³. Clinicamente, a DECH crônica oral é caracterizada pela presença de placas brancas (lesões semelhantes ao líquen plano), eritema e inflamação oral, atrofia do epitélio da mucosa e ulcerações¹⁵¹. Além dessas alterações, a DECH crônica também pode afetar glândulas salivares maiores e menores em proporções não necessariamente iguais à mucosa¹⁵²⁻¹⁵⁴.

Clinicamente, o acometimento das glândulas salivares pela DECH crônica é representado através do espessamento da saliva, presença de hipossalivação (objetivamente mensurado) associada ou não à xerostomia (sensação de boca seca descrita pelo paciente). A formação de cisto de retenção mucoso (mucoceles) se dá pelo dos ductos salivares pela DECH crônica¹⁵¹. Alterações do paladar também são descritas em pacientes submetidos ao TCTH alogênico e podem estar associadas à DECH crônica oral ou como efeito tardio relacionado ao TCTH¹⁵⁵. As consequências tardias do envolvimento das glândulas salivares pela DECH crônica podem incluir a redução das funções salivares o que afeta diretamente a proteção da mucosa oral contra infecções e a danos químicos e mecânicos. As alterações nas propriedades químicas e bioquímicas da saliva pela DECH crônica levam ao aumento do risco de infecções orais, além das alterações dentárias, relativas à remineralização dentária e consequente, ao aumento da incidência de cáries dentárias e de doença periodontal^{156,157}.

A avaliação da atividade da DECH crônica assim como os critérios de avaliação dos de resposta do tratamento publicados pelo *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*¹⁰ estão abaixo citados:

Critérios diagnósticos da DECH crônica oral: lesões orais tipo *liquen-plano like* (liquenóides), caracterizados pela presença de linhas brancas (aparência rendilhada) na mucosa oral. Alterações são tipicamente observadas na mucosa jugal e língua, mas podem estar presentes em toda mucosa oral e no vermelhão labial. Essas alterações podem ou não estar associadas com eritema ou ulcerações, os quais não são considerados como características diagnósticas para a DECH crônica oral. A presença de placas hiperqueratóticas isoladas sem as características liquenóides (rendilhadas), reconhecidas como leucoplasias, não são mais consideradas como critério clínico diagnóstico para a DECH crônica oral. No entanto, essas lesões devem ser consideradas e avaliadas em separado, como uma entidade com alto potencial de malignidade.

Da mesma forma, a diminuição da abertura bucal secundária à esclerose perioral foi removida do critério diagnóstico da DECH crônica oral. Segundo os novos critérios, a esclerose perioral deverá ser avaliada de acordo com os critérios da DECH crônica em pele.

Critérios distintos da DECH crônica oral: incluem a xerostomia (queixa de boca seca subjetiva, relatada pelo paciente); presença de mucocele, atrofia da mucosa oral, ulcerações e ulcerações pseudomembranosas. Infecções fúngicas, virais ou bacterianas, assim como lesões neoplásicas devem ser excluídas.

Manifestações comuns a ambas apresentações da DECH aguda e crônica: envolvem a presença de gengivite, mucosite, eritema e dor.

Os critérios de avaliação da resposta terapêutica em cavidade oral incluem:

Previamente, a DECH crônica oral era mensurada através da utilização da escala NIH modification of the Schubert Oral Mucosa Rating Scale que considerava a superfície oral numa escala de 0-15. Nessa escala, é considerada a presença de (1) eritema na mucosa (intensidade da cor e percentual da área envolvida), (2) lesões liquenóides (lichen-like hyperkeratosis) em percentual da área envolvida; (3) ulcerações (percentual da área envolvida) e, (4) mucoceles (numero total).

Entretanto, estudos subsequentes¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ sugeriram que a avaliação da presença ou não da mucocele não era um importante critério clínico e sua numeração não foi correlacionada com resultados clínicos significativos^{160,161}. Portanto, a remoção da avaliação da mucocele da Escala Modificada de Avaliação Oral da DECH crônica (Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report Stephanie J. Lee), resultou assim, em uma escala de avaliação que varia de 0-12 pontos de graduação¹²⁷. O termo hiperqueratose foi removido e substituído pelo “liquenóide (parecido com liquen-plano). Em relação à sensibilidade oral, ficou decidido que os pacientes deverão relatar a sensibilidade oral – entendida como a “irritação” resultante de situações rotineiramente toleradas, como temperos de comidas, líquidos ou sabores. Uma escala de pontos entre 0-10 deverá ser utilizada

para avaliar o grau de sensibilidade oral, observada na última semana. Crianças podem ser mais facilmente avaliadas com uma escala que varia de 0-3 pontos. Avaliação do grau de secura oral e dor em boca em escalas de pontos de graduação que variam entre 0-10 não é mais recomendada para estudos gerais em DECH crônico. O tratamento da DECH crônica oral é focalizado primeiramente na melhora dos sintomas (principalmente dor, sensibilidade e xerostomia), na manutenção da funcionalidade oral e restauração da integridade da mucosa. Este pode ser associado ao tratamento sistêmico imunossupressor, principalmente nos casos refratários ou de difícil controle. A manutenção de higiene oral é fundamental em todos os períodos relacionados ao TCTH^{151,162,163}. O tratamento tópico oral pode ser utilizado em associação ou não à imunossupressão sistêmica. Entretanto, um cuidado especial deve ser empregado quando do uso de corticoides tópicos, principalmente pelo risco aumentado do desenvolvimento de infecções orais, virais ou fúngicas.

Uma lista do manejo tópico da DECHc oral está listada no Quadro VI^{151; 164}

→ entra Quadro VI

- **Terapia Adjuvante Oftalmológica**

O olho seco é uma das mais comuns manifestações clínicas da DECHc, ocorrendo em mais de 80% dos pacientes. Constitui um sinal e sintoma característico para o diagnóstico da DECHc e ocorre tipicamente 6 meses após o TCTHA¹⁶⁵.

De acordo com a nova classificação e definição apresentada no *Dry Eye Workshop* (DEWS) 2007, olho seco ou síndrome da disfunção lacrimal (SDL) é uma doença multifatorial da lágrima e superfície ocular que resulta em sintomas de desconforto, distúrbios visuais e instabilidade do filme lacrimal, com danos potenciais à superfície ocular. Ela é acompanhada por osmolaridade elevada do filme lacrimal e inflamação da superfície ocular.

A fisiopatologia do olho seco relacionada à DECH é provavelmente derivada do ataque de linfócitos-T do doador aos antígenos do receptor, causando fibrose e destruição da conjuntiva, glândulas de Meibômio e da glândula lacrimal, levando a um estado de deficiência lacrimal que causa danos a superfície ocular e a consequente manifestação do olho seco. Existe uma similaridade entre a síndrome de Sjögren e o olho seco secundário à DECHc, uma vez que em ambos há envolvimento ductal primário, o que sugere um mecanismo idêntico¹⁶⁶.

Os sinais e sintomas da DECHc ocular manifestam-se de acordo com o tecido ocular que atinge e pode se apresentar de maneira similar ao olho seco típico, com flutuação de visão, sensação de corpo estranho, olho irritado e hiperemiado, fotofobia e lacrimejamento excessivo.

O diagnóstico do olho seco secundário à DECHc ocular é essencialmente clínico, baseado em sinais e sintomas característicos, associado com anormalidades na medida da produção lacrimal(Testes de Schirmer) e na sua função (coloração da superfície ocular com os corantes vitais de Lissamina Verde a 1%, Rosa Bengala a 1% e Fluoresceína Sódica a 2% e a medida do Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal [BUT]). Outros testes que auxiliam no diagnóstico do Olho Seco secundário à DECHc são o teste de Osmolaridade do Filme Lacrimal (a qual encontra-se elevada), a citologia por impressão (IC) de amostras da conjuntiva (o qual avalia a morfologia da superfície ocular conjuntival e o grau de metaplasia escamosa) e a dosagem da Matriz-Metaloproteinase 9 (MMP9) no filme lacrimal (o qual constitui-se num marcador de inflamação ocular e possui uma alta correlação com o olho seco). Outro instrumento de importante valor no auxílio do diagnóstico do Olho Seco secundário a DECHc é o questionário Índice de Superfície Ocular (OSDI) ¹⁶⁷, considerado um instrumento confiável, por meio do qual o paciente responde a 12 perguntas simples, sendo o mesmo um instrumento validado e aprovado pelo *FDA* e pelo “ *The National Eye Institute* “ dos Estados Unidos.

Tratamento

Uma vez que a etiologia do olho seco na DECHc é em última análise secundária a um processo sistêmico, poderíamos pensar que a DECHc ocular pudesse ser manejada com o tratamento imunossupressor utilizado na prevenção da DECHa e DECHc , porém não é isso que acontece, já que os sintomas oculares não necessariamente respondem ao tratamento sistêmico e a imunossupressão sistêmica nem sempre é desejada.

Lubrificação

A lubrificação ocular artificial é frequentemente o primeiro passo no tratamento do olho seco secundário a DECH. O lubrificante ocular de soro autólogo (SA) pode ser usado como adjuvante ou substituto das lágrimas artificiais no tratamento da DECHc ocular. O mesmo já foi comprovado efetivo para o tratamento do olho seco severo em pacientes com síndrome de Sjögren.

Nenhuma das lágrimas artificiais disponíveis comercialmente contém fatores de crescimento epidérmico e hepatocitário e neurotrófico, fibronectina, e vitamina A, que se mostraram

importantes na manutenção de uma superfície ocular saudável e que se encontram disponíveis no AS
168.

Controle da evaporação

Para diminuir a evaporação, os pacientes devem ser orientados a utilizar compressas mornas, evitar baixa umidade e uso de protetores oculares. Para casos refratários, cirurgia para reduzir as áreas expostas (tarsorrafia) pode ser necessária. Um tratamento que tem se mostrado bastante promissor é o uso da lente escleral gás-permeável em pacientes com olho seco moderado/grave secundário a DECHc. Além de ser muito eficaz no controle da evaporação, também protege a superfície ocular contra traumas mecânicos causados pelas pálpebras, oferecendo conforto e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Além disso, estudos recentes demonstraram menor dependência de colírios lubrificantes e uma importante melhora clínica nos parâmetros oftalmológicos com o uso da lente escleral gás-permeável ¹⁶⁹.

Controle da drenagem

Oclusão do ponto lacrimal constitui uma modalidade terapêutica local no tratamento do olho seco secundário a DECHc. Ao inibir ou diminuir a drenagem da lágrima artificial ou do paciente com “plugs” ou com a cauterização térmica, espera-se que a superfície ocular do paciente fique mais lubrificada e saudável.

Considerações finais

Apesar dos tratamentos descritos acima proporcionarem alívio dos sintomas relacionados ao olho seco secundário a DECHc, nenhum deles interferem na sua patogênese. A ciclosporina A (CsA) constitui-se uma promessa nesse sentido, já que inibe a ativação dos linfócitos-T e das citocinas inflamatórias que estão envolvidas na patogênese da DECHc ocular. Estudos sugerem que o tratamento com CsA tópica no Olho Seco secundário a DECHc pode ajudar a manter um nível maior de CsA nos tecidos oculares e retardar ou prevenir danos inflamatórios a glândula lacrimal nas fases iniciais da DECHc ocular ¹⁷⁰.

Outro anti-inflamatório, menos específico, que vem sendo usado no olho seco secundário a DECHc ocular é o corticosteróide tópico. Acredita-se que a alta concentração ocular alcançada com a administração tópica quando comparado com a administração sistêmica ¹⁷¹ é efetiva em suprimir a inflamação e promover a apoptose de linfócitos-T. Vale ressaltar que o uso de corticosteróides

tópicos não são livres de risco, uma vez que o seu uso mal monitorado pode levar ao aparecimento de catarata, glaucoma, afinamento corneano e ceratite infecciosa (**Quadro VII**).

▶ **Entra Quadro VII**

- **Terapia Adjuvante Ginecológica**

O diagnóstico da DECHc do trato genital é estabelecido por manifestações clínicas e sintomas que acometem as mulheres pós TCPH podendo comprometer a função sexual e a qualidade de vida. Os sintomas podem incluir disúria, sensação de secura vulvar, sensibilidade ao toque e à higienização da vulva e do introito vaginal, além de sinusorragia e dispareunia. Secreção vaginal fluida é referida por 25% das pacientes com envolvimento vaginal principalmente nas fases iniciais mas, na forma leve pode ser assintomática e detectada somente ao exame ginecológico ¹⁷²⁻¹⁷⁴. Achados físicos assemelham-se ao quadro de líquen plano erosivo e incluem aderências que destroem pequenos lábios, introito vulvar e canal vaginal, perda da arquitetura vulvar causada por aglutinação dos pequenos lábios e do prepúcio do clitóris, resultando em sepultamento do clitóris e estreitamento do intróito vaginal. As sinequias, a diminuição da elasticidade e o encurtamento do canal vaginal dificultam ou impossibilitam a completa visualização do colo uterino para coleta de colpocitologia oncótica e sangramento de privação em casos de reposição hormonal cíclica, além de dificultar ou impossibilitar o intercuro sexual ^{175,176}.

De acordo com a Pontuação clínica para avaliação dos órgãos genitais externos, a DECH genital por ser classificada em nível leve, moderado ou grave. (**Quadro VIII**)

▶ **Entra Quadro VIII**

Zantomio e cols.¹⁷⁷ propõem uma classificação nos mesmos níveis com melhor definição de achados baseada também no exame ginecológico (Quadro IX).

▶ **Entra Quadro IX**

A confirmação histológica é recomendada na ausência de manifestações diagnósticas de DECHc em outros órgãos.

Tanto nos quadros iniciais quanto nas fases mais tardias com sequelas funcionais, a deficiência estrogênica causada pela falência ovariana precoce induzida na fase de condicionamento, deve ser adequadamente corrigida.

Tratamento

Fase aguda

As lesões vulvares e de introito vaginal se apresentam frequentemente na forma de erosões. Os corticóides tópicos, ultra potentes na forma de unguentos ou pomadas, que tem melhor absorção e ação emoliente, são os mais indicados nesta fase. O proprionato de clobetasol 0,05% pode ser aplicado diretamente nas lesões uma a duas vezes ao dia até que desapareçam e depois regredir lentamente até retirada total. Compressa ou banho em água morna antes da aplicação do corticoide facilita sua absorção. A aplicação de estriol 1mg/g manipulada na forma de pomada (maior capacidade oclusiva) , melhora o trofismo do epitélio vulvar além de manter a hidratação e deve ser mantida como melhora da função sexual após o controle do quadro.

O comprometimento da mucosa vaginal é caracterizado pela formação de úlceras e sinequias frouxas, secreção vaginal fluida, sendo indicado o uso de óvulos de hidrocortisona 25 mg (obtidos em farmácias de manipulação) aplicados 2 vezes/dia, regredindo após o controle dos sintomas e mantidos 2vezes/semana com progressiva diminuição da dose até suspensão ¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ .

Uma alternativa ao uso do óvulo é a aplicação do corticoide (hidrocortisona 25m/g) com uso de um molde peniano, impedindo também a formação de sinéquias.

O uso de estriol tópico na forma de creme 1mg/g ou preferencialmente na forma de óvulos de 1 mg, em dias alternados, atenua a atrofia do epitélio vaginal causada pela falência ovariana e acentuada pela ação do corticoide, mantém a lubrificação e a elasticidade vaginais permitindo o intercuro sexual e deve ser associado a qualquer esquema escolhido.

Em uma serie de 11 pacientes, Spirida e cols ¹⁸¹ descrevem o uso de creme vaginal composto por 200 mg de suspensão oral de ciclosporina diluída em base oleosa, 2vezes/dia por 4 semanas seguido por esquema regressivo por 2 meses.

Medidas de Suporte

Medidas de suporte como o uso de emolientes e hidratantes tópicos, banho de assento em água morna e aplicação de xylocaína viscosa, atenuam o desconforto principalmente nas fases iniciais.

A atividade sexual com uso de preservativos lubrificados deve ser estimulada como medida de prevenção à formação de sinéquias vaginais além de facilitar o diagnóstico precoce do

aparecimento da DECH vaginal. Se a mulher for sexualmente ativa, irá observar sintomas como estreitamento vaginal, dor ou sangramento vaginal durante as relações sexuais.

Fase crônica ou sequelas tardias

As sequelas tardias como aderências e oclusões dos diversos seguimentos do Trato Genital podem ser tratadas cirurgicamente com uso posterior de corticoides e terapia estrogênica tópica. Em casos de obliteração com formação de coleções em canal cervical e cavidade uterina (hematometra) podem ser necessários procedimentos cirúrgicos com dilatação e drenagem ou histerectomia^{176,182-184}. Uma vez que o uso tópico e principalmente sistêmico de imunossuppressores aumenta o risco de manifestação das lesões HPV induzidas, as mulheres transplantadas devem ser submetidas anualmente a exames de rastreamento do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras^{172,185}.

Medidas preventivas

A terapia estrogênica instituída precocemente, via sistêmica ou tópica, corrigindo a falência ovariana causada pelo uso de medicamentos na fase de condicionamento, mantém as características fisiológicas do trato genital, facilitando a detecção precoce dos sintomas da DECH¹⁸⁶.

A orientação das mulheres na avaliação pré-transplante, alertando-as para a possível ocorrência desta complicação, suas manifestações iniciais e prováveis sequelas, bem como avaliação ginecológica periódica quando a DECH ocorrer em outros sítios, principalmente mucosa oral, previnem o comprometimento muitas vezes irreversível da função sexual além de outras complicações ginecológicas¹⁷⁹⁻¹⁸⁰.

Sexualidade

As mulheres submetidas à TCPH desenvolvem vários problemas sexuais em longo prazo como desejo hipoativo e anorgasmia. São decorrentes de alterações emocionais como depressão e diminuição da auto-estima, mas também relacionados a sequelas de DECH sistêmica e de trato genital, deficiência estrogênica e androgênica, diminuição da energia e da qualidade de vida com

restrições físicas. A reposição hormonal tópica e sistêmica, a correção de sequelas e principalmente a abordagem multidisciplinar podem atenuar estas queixas^{172,187}.

Referências

1. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, *et al.* Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med.* 1980;69:204-217
2. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, *et al.* Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(16):2230-9
3. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, *et al.* Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: second line treatment of chronic versus host disease. *Biol Blood Marrow Transpl* 2011; 17: 1-17)
4. Wingard JR, Piantadosi S, Vogelsang GB, *et al.* Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Blood* 1989;74:1428-1435
5. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, *et al.* Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002;100:406-414.
6. Dignan F, Scarisbrick J, Cornish J, *et al.* Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. BSCH guideline. *Br J Haematol* 2012;158:62-78.

7. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015 Jan 22;125(4):606-15
8. 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;11:945-956.
9. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2014 Jul 17;124(3):374-84.
10. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):389-401.
11. Chao NJ, Parker PM, Niland JC, et al. Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996;2:86-92
12. Deeg HJ, Flowers ME, Leisenring W, et al. Cyclosporine (CSP) or CSP plus methylprednisolone for graft-versus-host disease prophylaxis in patients with high-risk lymphohemopoietic malignancies: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2000;96:1194-5.
13. Kansu E, Gooley T, Flowers ME, et al. Administration of cyclosporine for 24 months compared with 6 months for prevention of chronic graft-versus-host disease: a prospective randomized clinical trial. *Blood* 2001;98:3868-70.
14. 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.
15. Bacigalupo A, Lamparelli T, Barisione G, et al. Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12: 560-5.
16. 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.
17. 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

18. Soiffer RJ, Leredemacher J, Ho V, *et al.* Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood* 2011;117:6963-6970.
19. Cutler C, Kim HT, Bindra B, *et al.* Rituximab prophylaxis prevents corticosteroid-requiring chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: results of a phase 2 trial. *Blood* 2013;122:1510-7
20. Arai S, Sahaf B, Narasimhan B, *et al.* Prophylactic rituximab after allogeneic transplantation decreases B-cell alloimmunity with low chronic GVHD incidence. *Blood* 2012;119:6145-54
21. Pidala J, Kim J, Alsina M, *et al.* Prolonged sirolimus administration after allogeneic hematopoietic cell transplantation is associated with decreased risk for moderate-severe chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2015;100(7):970-977.
22. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jul;21(7):1167-87.
23. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ, *et al.* Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood* 2011; 117: 6714-6720.
24. Arora M. Therapy of chronic graft-versus-host disease. *Best Prac & Res Clin Haematol* 2008; 21 (2):271-279).
25. Koc S, Leisenring W, Flowers MED, *et al.* Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002;100:48-51).
26. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, *et al.* Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-versus-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1988;72:546-554),.
27. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, *et al.* Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2000;96:3995-3996.
28. Arora M, Wagner JE, Davies SM, *et al.* Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7:265-273.
29. Martin PJ, Storer BE, Rowley SD, *et al.* Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009; 113(21):5074-82.

30. Gilman AL, Schultz KR, Goldman FD, *et al*. Randomized trial of hydroxychloroquine for newly diagnosed chronic graft-versus-host disease in children: a Children's Oncology Group study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jan;18(1):84-91
31. Martin PJ, Carpenter PA, Sanders JE, *et al* .Diagnosis and clinical management of chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2004;79:221-228.
32. Solomon SR, Sizemore CA, Ridgeway M. *et al*. Corticosteroid-Free Primary Treatment of Chronic Extensive Graft-versus-Host Disease Incorporating Rituximab. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(9):1576-82).
33. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;2008:134-41.
34. Arora M, Burns LJ, Davies SM, *et al*. Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9:38-45.
35. Arora M, Nagaraj S, Wagner JE, *et al*. Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) following unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): higher response rate in recipients of unrelated donor (URD) umbilical cord blood (UCB). *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:1145-1152.
36. Wang Y, Xu LP, Liu DH, *et al*. First-line therapy for chronic graft-versus-host disease that includes low-dose methotrexate is associated with a high response rate. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(4):505-11
37. Inamoto Y, Flowers ME, Sandmaier BM *et al*. Failure-free survival after initial systemic treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2014 Aug 21;124(8):1363-71
38. Bruserud Ø, Tvedt TH, Paulsen PQ, *et al* .Extracorporeal photopheresis (photochemotherapy) in the treatment of acute and chronic graft versus host disease: immunological mechanisms and the results from clinical studies. *Cancer Immunol Immunother*. 2014 Aug;63(8):757-77.
39. Heshmati F. Updating ECP action mechanisms *Transfus Apher Sci*. 2014 Jun;50(3):330-9.
40. Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, *et al* .Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Nov;20(11):1677-86
41. Greinix HT, Worel N, Just U, *et al*. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci*. 2014 Jun;50(3):349-57.

42. Apisarnthanarax N, Donato M, Körbling M, *et al.* Extracorporeal photopheresis therapy in the management of steroid-refractory or steroid-dependent cutaneous chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: feasibility and results. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(6):459-65.
43. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, *et al.* Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 2005; Jun;35(12):1187-93
44. Flowers ME, Apperley JF, Besien K, *et al.* A multicenter prospective phase II randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008;112(7):2667-74.
45. Merlin E, Goncalves-Mendes N, Hannani D,*et al.* Extracorporeal photochemotherapy induces arginase 1 in patients with graft versus host disease. *Transpl Immunol.* 2011 Jan 15;24(2):100-6.
46. Del Fante C, Scudeller L, Viarengo G, *et al.* Response and survival of patients with chronic graft-versus-host disease treated by extracorporeal photochemotherapy: a retrospective study according to classical and National Institutes of Health classifications. *Transfusion.* 2012 Sep;52(9):2007-15.
47. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* 2006;107:3074-3080.
48. Greinix HT, Socié G, Bacigalupo A, *et al.* Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Aug;38(4):265-73).
49. Radojicic V, Pletneva MA, Couriel DR. The role of extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci.* 2015 Apr;52(2):157-61.
50. Jagasia MH, Savani BN, Stricklin G, *et al.* Classic and overlap chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is associated with superior outcome after extracorporeal photopheresis (ECP). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Oct;15(10):1288-95.
51. Carnevale-Schianca F, Martin P, Sullivan K, *et al.* Changing from cyclosporine to tacrolimus as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(6):613–20.
52. Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Fung JJ, *et al.* FK 506 rescue in chronic graft-versus-host-disease after bone marrow transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(6):3225–7.

53. Trifilio SM, Scheetz MH, Pi J, *et al.* Tacrolimus use in adult allogeneic stem cell transplant recipients receiving voriconazole: preemptive dose modification and therapeutic drug monitoring. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(8):1352–6.
54. Mookerjee B, Altomonte V, Vogelsang G. Salvage therapy for refractory chronic graft-versus-host disease with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(5):517–20.
55. Lee SJ, Vogelsang G, Gilman A, *et al.* A survey of diagnosis, management, and grading of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(1):32–9.
56. Lopez F, Parker P, Nademanee A, *et al.* Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2005;11(4):307–13).
57. Baudard M, Vincent A, Moreau P, *et al.* Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(5):287–95.
58. Furlong T, Martin P, Flowers MED, *et al.* Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(11):739–48.
59. Krejci M, Doubek M, Buchler T, *et al.* Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Ann Hematol*. 2005;84(10):681–5.
60. Baudard M, Vincent A, Moreau P, *et al.* Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(5):287–95.
61. Zeiser R, Nguyen VH, Beilhack A, *et al.* Inhibition of CD4+CD25+ regulatory T-cell function by calcineurin-dependent interleukin-2 production. *Blood*. 2006;108(1):390–9
62. Jurado M, Vallejo C, Pérez-Simón JA, *et al.* Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(6):701–6.
63. Johnston LJ, Brown J, Shizuru JA, *et al.* Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(1):47–55.

64. Couriel DR, Saliba R, Escalón MP, *et al.* Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2005;130(3):409–17.
65. Récher C, Beyne-Rauzy O, Demur C, *et al.* Antileukemic activity of rapamycin in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2005;105(6):2527–34.
66. Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J, *et al.* Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: a dual center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(11):1412–8.
67. Kuppahally S, Al-Khaldi A, Weisshaar D, *et al.* Wound healing complications with de novo sirolimus versus mycophenolate mofetil-based regimen in cardiac transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2006;6(5 Pt 1):986–92.
68. Marty FM, Lowry CM, Cutler CS, *et al.* Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(5):552–9.
69. Canninga-van Dijk MR, van der Straaten HM, Fijnheer R, *et al.* Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2004;104(8):2603–6.
70. Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, *et al.* Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(8):505–11.
71. Cutler C, Miklos D, Kim HT, *et al.* Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2006;108(2):756–62.
72. Carella AM, Biasco S, Nati S, *et al.* Rituximab is effective for extensive steroid-refractory chronic graft-vs.-host-disease. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(3):623–4.
73. Okamoto M, Okano A, Akamatsu S, *et al.* Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Leukemia.* 2006;20(1):172–3.
74. Mohty M, Marchetti N, El-Cheikh J, *et al.* Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(10):909–11.
75. Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, *et al.* Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(3):273–7.
76. von Bonin M, Oelschlägel U, Radke J, *et al.* Treatment of chronic steroid-refractory graft-versus-host disease with low-dose rituximab. *Transplantation* 2008;86(6):875–9.

77. Wolff D, Bertz H, Greinix H, *et al.* The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(43):732–40.
78. Arai S, Pidala J, Pusic I *et al.* A randomized phase II crossover study of imatinib or rituximab for cutaneous sclerosis after hematopoietic cell transplantation. *Clin Cancer Res.* 2015 Sep 16.
79. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1412–3.
80. Majhail NS, Schiffer CA, Weisdorf DJ. Improvement of pulmonary function with imatinib mesylate in bronchiolitis obliterans following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(7):789–91.
81. Magro L, Catteau B, Coiteux V, *et al.* Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(11):757–60.
82. Moreno-Romero JA, Fernández-Avilés F, Carreras E, *et al.* Imatinib as a potential treatment for sclerodermatous chronic graft-vs-host disease. *Arch Dermatol.* 2008;144(9):1106–9
83. Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, *et al.* Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood.* 2009;114(3):709–18.
84. Magro L, Mohty M, Catteau B, *et al.* Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2009;114(3):719–22.
85. Stadler M, Ahlborn R, Kamal H, *et al.* Limited efficacy of imatinib in severe pulmonary chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2009;114(17):3718–9; author reply 3719–20.
86. Sánchez-Ortega I, Servitje O, Arnan Met, *et al.* Dasatinib as salvage therapy for steroid refractory and imatinib resistant or intolerant sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(2):318-23).
87. Giaccone L, Martin P, Carpenter P, *et al.* Safety and potential efficacy of low-dose methotrexate for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(4):337–41.
88. Inagaki J, Nagatoshi Y, Hatano M, *et al.* Low-dose MTX for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(6):571–7.

89. de Lavallade H, Mohty M, Faucher C, *et al.* Low-dose methotrexate as salvage therapy for refractory graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91(10):1438–40.
90. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, *et al.* The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2005;114(2):154–63.
91. Huang X-J, Jiang Q, Chen H, *et al.* Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(4):343–8.
92. Morgan SL, Baggott JE, Alarcón GS. Methotrexate in rheumatoid arthritis: folate supplementation should always be given. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 1997;8(3):164–75.
93. El-Cheikh JI, Michallet M, Nagler A *et al.* High response rate and improved graft-versus-host disease following bortezomib as salvage therapy after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*. 2008; 93(3):455-8.
94. Pai CC, Chen M, Mirsoian A. *et al.* Treatment of chronic graft-versus-host disease with bortezomib. *Blood*. 2014 ;124(10):1677-88).
95. Akpek G, Lee SM, Anders V, *et al.* A high-dose pulse steroid regimen for controlling active chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(9):495–502.
96. Kulkarni S, Powles R, Sirohi B, *et al.* Thalidomide after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: activity in chronic but not in acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(2):165–70.
97. Browne PV, Weisdorf DJ, DeFor T, *et al.* Response to thalidomide therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(8):865–9.
98. Parker PM, Chao N, Nademanee A, *et al.* Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1995;86(9):3604–9.
99. Rovelli A, Arrigo C, Nesi F, *et al.* The role of thalidomide in the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(6):577–81.
100. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, *et al.* Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *Am J Med*. 1987;82(3):447–55.

101. Miller DR, Khalil SK, Nygard GA. Steady-state pharmacokinetics of hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis patients. *DICP Ann Pharmacother.* 1991;25(12):1302–5.
102. Lee SJ, Wegner SA, McGarigle CJ, *et al.* Treatment of chronic graft-versus-host disease with clofazimine. *Blood.* 1997;89(7):2298–302.
103. Moreira V, De Medeiros BC, Bonfim CM, *et al.* Methemoglobinemia secondary to clofazimine treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 1998;92(12):4872–3.
104. Mayer J, Krejčí M, Doubek M, *et al.* Pulse cyclophosphamide for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(7):699-705.)
105. Sleight BS1, Chan KW, Braun TM, *et al.* Infliximab for GVHD therapy in children. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(5):473-80.
106. 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(1):45-52.
107. Yanik GA1, Mineishi S, Levine JE, *et al.* Soluble tumor necrosis factor receptor: enbrel (etanercept) for subacute pulmonary dysfunction following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 ;18(7):1044-54.
108. Meier JK1, Wolff D, Pavletic S, *et al.* Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Investig.* 2011;15(2):127-39.
109. Klyushnenkova E, Mosca JD, Zernetkina V, *et al.* T cell responses to allogeneic human mesenchymal stem cells: immunogenicity, tolerance, and suppression. *J Biomed Sci.* 2005;12(1):47–57.
110. Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B, *et al.* Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol.* 2003;57(1):11–20.
111. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, *et al.* Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol.* 2002;30(1):42–8.
112. Weng JY, Du X, Geng SX, *et al.* Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(12):1732–40.

113. Zhang L-S, Liu Q-F, Huang K. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant chronic graft-versus-host disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2009;48(7):542–6.
114. Weng J, He C, Lai P, *et al.* Mesenchymal stromal cells treatment attenuates dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 2012;20(12):2347–54.
115. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, *et al.* Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood.* 2005;105(10):3802–11.
116. Saven A, Piro L. Newer purine analogues for the treatment of hairy-cell leukemia. *N Engl J Med.* 1994;330(10):691–7.
117. Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol.* 2004;125(4):435–54.
118. Jacobsohn DA, Gilman AL, Rademaker A, *et al.* Evaluation of pentostatin in corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease in children: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Blood.* 2009;114(20):4354–60.
119. Wolff D, Steiner B, Hildebrandt G, *et al.* Pharmaceutical and cellular strategies in prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease. *Curr Pharm Des.* 2009;15(17):1974–97.
120. Robin M, Guardiola P, Girinsky T, *et al.* Low-dose thoracoabdominal irradiation for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2005;80(5):634–42.
121. Bullorsky EO, Shanley CM, Stemmelin GR, *et al.* Total lymphoid irradiation for treatment of drug resistant chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 1993;11(1):75–6.
122. Jetten AM, Jetten ME, Shapiro SS, *et al.* Characterization of the action of retinoids on mouse fibroblast cell lines. *Exp Cell Res.* 1979;119(2):289–99.
123. Mucida D, Pino-Lagos K, Kim G, *et al.* Retinoic acid can directly promote TGF-beta-mediated Foxp3(+) Treg cell conversion of naive T cells. *Immunity.* 2009;30(4):471–2; author reply 472–3.
124. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer EL, *et al.* Etretnate therapy for refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 1999; 93:66-70.
125. Ghoreschi K, Thomas P, Penovici M, *et al.* PUVA-bath photochemotherapy and isotretinoin in sclerodermatous graft-versus-host disease. *Eur J Dermatol EJD.* 2008;18(6):667–70.
126. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT *et al.* Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2055-66.)

127. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, *et al.* Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jun;21(6):984-99.
128. Pidala J, Chai X, Kurland B, *et al.* Analysis of gastrointestinal and hepatic chronic graft-versus-host disease manifestations on major outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:784-791.
129. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4557-63. Epub 2007 Jan 23.
130. Iyer RV, Hahn T, Roy HN, *et al.* Long-term use of oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Aug;11(8):587-92.
131. 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* 2012; 97:451-458.
132. Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, *et al.* Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 15;168(2):208-14.
133. Chien JW, Duncan S, Williams KM, *et al.* Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Jan;16(1 Suppl):S106-14.
134. Bashoura L, Gupta S, Jain A, *et al.* Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41:63-67
135. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, *et al.* Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J*. 2005 Mar;25(3):490-3
136. Williams KM, Cheng GS, Pusic I, *et al.* FAM treatment for new onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 Oct 13. pii: S1083-8791(15)00679-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.009. [Epub ahead of print]

137. Kitajima T, Imamura S. Graft-versus-host reaction enhanced by ultraviolet radiation. *Arch Dermatol Res.* 1993;285(8):499-501
138. Patel AR, Turner ML, Baird K ,*et al.* Voriconazole-induced phototoxicity masquerading as chronic graft-versus-host disease of the skin in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:370-6.
139. Epaulard O, Leccia MT, Blanche S, *et al.* Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Med Mal Infect.* 2011 Dec;41(12):639-45.
140. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-versus-host disease: a case series of 18 patients. *Arch Dermatol.* 2001 Sep;137(9):1202-6.
141. Elad S, Or R, Resnick I, *et al.* Topical tacrolimus--a novel treatment alternative for cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int.* 2003 Sep;16(9):665-70.
142. Schmook T, Kraft J, Benninghoff B, *et al.* Treatment of cutaneous chronic graft-versus-host disease with topical pimecrolimus. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Jul;36(1):87-8.
143. Vogelsang GB, Wolff D, Altomonte V, *et al.* Treatment of chronic graft-versus-host disease with ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA). *Bone Marrow Transplant.* 1996;17:1061-1067.
144. Bouzas LF. 1996. Doença enxerto-contra-hospedeiro crônica em transplante de medula óssea: tratamento com psoraleno e ultravioleta A . Dissertação (Mestrado em Hematologia)-Faculdade de Medicina , Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1996.
145. Bouzas, LFS ; Ferman, S ; Matta, JLR , *et al.* Treatment of chronic graft versus host disease with 8-methoxypsoralen and ultravioleta. *Blood.* 1993, 82 (supp1) : 420 AR.
146. Ballester-Sánchez, M.Á. Navarro-Mira, B. de Unamuno-Bustos ,*et al.* The Role of Phototherapy in Cutaneous Chronic Graft-vs-Host Disease: A Retrospective Study and Review of the Literature *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(8):651-657.
147. Garbutcheon-Singh KB, Fernández-Peñas P. Phototherapy for the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Australas J Dermatol.* 2015 May;56(2):93-9.
148. Treister N, Li S, Lerman MA, *et al.* Narrow-band UVB phototherapy for management of oral chronic graft-versus-host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015 Mar;31(2):75-82.
149. Sokolova A, Lee A, D Smith S. The Safety and Efficacy of Narrow Band Ultraviolet B Treatment in Dermatology: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2015 Sep 14. Epub ahead of print

150. Grundmann-Kollmann M, Martin H, *et al.* Narrowband UV-B phototherapy in the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Transplantation*. 2002 Dec 15;74(11):1631-4.
151. Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am*. 2008 Jan;52(1):79-109.
152. Horn TD. The significance of oral mucosal and salivary gland pathology after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol*. 1995; 13(8): 965-975.
153. Soares AB, Faria PR, Magna LA, *et al.* Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J Oral Pathol Med*. 2005 Jul;34(6):368-73.
154. Alborghetti MR, Corrêa ME, Adam RL, *et al.* Late effects of chronic graft-vs.-host disease in minor salivary glands. *J Oral Pathol Med*. 2005 Sep;34(8):486-493.
155. Boer CC1, Correa ME, Miranda EC, *et al.* Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Apr;45(4):705-11)
156. Boer CC1, Correa ME, Tenuta LM, *et al.* Post-allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) changes in inorganic salivary components. *Support Care Cancer*. 2015 Sep;23(9):2561-7.
157. Castellarin P1, Stevenson K, Biasotto M, *et al.* Extensive dental caries in patients with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Oct;18(10):1573-9.
158. Mitchell SA, Jacobsohn D, Thormann Powers KE, *et al.* A multicenter pilot evaluation of the National Institutes of Health chronic graft versus- host disease (cGVHD) therapeutic response measures: feasibility, interrater reliability, and minimum detectable change. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1619-1629.
159. Treister NS, Stevenson K, Kim H, *et al.* Oral chronic graft-versus-host disease scoring using the NIH consensus criteria. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:108-114
160. Elad S, Zeevi I, Or R, *et al.* Validation of the National Institutes of Health (NIH) scale for oral chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:62-69
161. Bassim CW, Fassil H, Mays JW, *et al.* Validation of the National Institutes of Health chronic GVHD Oral Mucosal Score using component-specific measures. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Jan;49(1):116-21.

162. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, *et al.* Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis.* 2013;19:327-346.
163. Noce CW, Gomes A, Shcaira V, *et al.* Randomized double-blind clinical trial comparing clobetasol and dexamethasone for the topical treatment of symptomatic oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1163-1168).
164. Triester N *et al.*, How we treat oral chronic graft versus host disease. *Blood* 2012, 120(17):3407-3418.
165. Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, *et al.*, Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc.* 1985 Apr;110(4):519-25)
166. Anderson LG, Tarpley TM, Talal N, *et al.* Cellular-versus-humoral autoimmune responses to salivary gland in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* Mar 1973;13(3):335-342.
167. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000 May;118(5):615-21.
168. Fox RI, Chan R, Michelson JB, *et al.* Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* Apr 1984;27(4):459-461).
169. Rossi P, Delcampe A, Gueudry J, *et al.* Gas-permeable scleral lens for management of severe keratoconjunctivitis sicca secondary to chronic graft-versus-host disease. *J Fr Ophtalmol.* 2015 Oct 5. pii: S0181-5512(15)00298-3. doi: 10.1016/j.jfo.2015.04.012.
170. Kojima T, Ishida R, Dogru M, *et al.* The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: A prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol.* Feb 2005;139(2):242-246
171. Kupferman A, Leibowitz HM. Biological equivalence of ophthalmic prednisolone acetate suspensions. *Am J Ophthalmol.* 1976 Jul;82(1):109-13.
172. Corson SL, Sullivan K, Batzer F, *et al.* Gynecologic manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Obstet Gynecol.* 1982;60:488-492
173. Spinelli S, Chiodi S, Costantini S, *et al.* Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 2003; 88: 1163-1168
174. Da Silva Lara LA, de Andrade JM, Mauad LMQ, *et al.* Genital manifestations of graft-vs-host disease: a series of case reports. *J Sex Med* 2010;7: 3216-3225.

175. DeLord C, Treleaven J, Shepherd J, *et al.* Vaginal stenosis following allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:523-525
176. Anguenot JL, Ibecheole V, Helg C, *et al.* Vaginal stenosis with hematometram, complicating chronic graft versus host disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;103:185-187
177. Zantomio, D., Grigg, A.P., MacGregor, L., *et al.* Female genital tract graft-versus-host disease: Incidence, risk factors and recommendations for management. *Bone Marrow Transplantation*(2006), 38, 567-572.
178. Anderson M, Kutzner S, Kaufman RH. Treatment of vulvovaginal lichen planus with vaginal hydrocortisone suppositories. *Obstet Gynecol.* 2002;100:359–362.
179. Mann MS, Kaufman RH. Erosive lichen planus of the vulva. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:605-14.
180. Lotery HE, Galask RP. Erosive lichen planus of the vulva and vagina. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1121-5
181. Spiryda LB, Laufer MR, Soiffer RJ, *et al.* Graft-versus-host disease of the vulva and/or vagina: diagnosis and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 760–765.
182. Hayes EC, Rock JÁ. Treatment of vaginal agglutination associated with chronic graft-versus-host-disease. *Fertil Steril*, 2002;78:1125-1126.
183. Louis-Sylvestre C, Haddad B, Paniel JB. Treatment of vaginal outflow tract obstruction in graft-versus-host reaction. *Am J Obstet Gynecol*, 2003;188:943-4.
184. Kortekangas-Savolainen O, Kiilholma P. Treatment of vulvovaginal erosive and stenosing lichen planus by surgical dilatation and methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:339e43).
185. Melado Vidales L , Muñoz MM, Santisteban PJ. Modified Vecchietti's vaginoplasty with Remeex^R system in patient with chronic graft-versus-host disease. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* (2012);2: 85-88.
186. Jain SP, Henry RJ. Haematocolpos following allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia. *BJOG.* 2001;108:1309-1310 .
187. Thygesen KH, I Schjodt, M Jarden. The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplantation.*2012;47:716–724.
188. Pavletic SZ, Fowler DH. Are we making progress in GVHD prophylaxis and treatment? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:251-64

ANEXO I

Quadro I- Esquema de Desmame de Prednisona

Semana	Dose (mg/kg peso corporal)
0	1 mg/kg
2	1/0.5 mg/kg* (início em 2 semanas após melhora objetiva)
4	1/0.25 mg/kg*
6	1.0 mg/kg** (manter até resolução das manifestações clínicas)
8	0.7 mg/kg** (iniciar após resolução das manifestações clínicas)
10	0.55 mg/kg**
12	0.45 mg/kg**
14	0.35 mg/kg**
16	0.25 mg/kg**
18	0.20 mg/kg**
20	0.15 mg/kg**
22	0.10 mg/kg**

Adaptado de Flowers ME, Martin PJ. Blood, 2015⁽⁷⁾.

* administração alternada das doses.

**administração em dias alternados.

ANEXO II

Quadro II. Tratamento de primeira linha da DECHc

Tratamento da DECHc	Taxas de resposta completa	Efeitos colaterais	Recomendação Nível de evidência	Comentários
Corticosteróides	30-50%	Osteoporose Osteonecrose Diabetes Hipertensão Dislipidemia	A1B	Principal droga
Corticosteróides + Inibidores de Calcineurina (INC)	30-50%	Insuficiência Renal Hipertensão Dislipidemia	B2B	Efeito poupador de corticóide Reduz osteonecrose
Corticoesteróides + Micofenolato Mofetil	30-50%	TGI Infecções	C4	Efeito poupador de corticóide Infecções virais
Corticoesteróides + Micofenolato Mofetil + INC	23% x 18%	TGI Infecções	D	Sem diferença versus INC e etc; maior risco de recaída
Azatioprina	33 x 37%	Infecção	D	Maior risco de morte
Talidomida	31%	Sonolência Constipação Neurotoxicidade	D	Estudo não comparativo
Baixa dose de MTX	83%	Citopenias mucosite	C4	Redução da dose de esteróide

Adaptado de Pavletic SZ and Fowler DH. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012 ¹⁸⁸.

ANEXO III

Quadro III - Agentes Secundários na Terapia da DECHC

Tratamento da Dechc Refratária	Taxas de Resposta	Taxas de Resposta Orgânica Específica (Rc+Rp)	Efeitos Colaterais	Sobrevida Global
SEGUNDA LINHA				
TACROLIMUS	35% (n=39)		Insuficiência renal, microangiopatia trombótica, neurotoxicidade e hipertensão.	64% (3 anos)
FOTOFERESE EXTRACORPOREA	61% (n=71) Seguimento 24meses RC 33%, >50% redução de corticóide em 31% dos pacientes.	Pele 40% (n=48) Pele esclerótica 67% (n=21) Boca 77% (n=7) Olhos 67% (n=4) Pulmão 54% (n=6) Fígado 68% (n=25)	Anemia e necessidade potencial de acesso venoso central	53% (1 ano)
SIROLIMUS (RAPAMICINA)	63 - 94% (n=16-47)	Pele 65% (n=29) Boca 75% (n=8) Fígado 33% (n=6) Olhos 64% (n=11) TGI 67% (n=6)	Hipertrigliceridemia insuficiência renal, citopenias, infecção, infiltrados pulmonares	41% (2 anos) 55% (3 anos)
MMF (CELLCEPT)	46 -75% (n=21-26)	Pele 53%(n=15) Boca 67% (n=15) Fígado 54% (n=13)	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, neutropenia, infecções.	85% (2 anos)
PENTOSTATINA	53% taxa de resposta maior e 2% taxa de resposta menor (n=58)		Insuficiência renal, náuseas,vômitos Infecção, erupções cutâneas e cefaléia	70% (2 anos)
RITUXIMABE	65-70% (n=21-38)	Pele 63% (n=28) Boca 48% (n=21)	Reações alérgicas, infecções,	76% (2 anos)

		Olhos 43% (n=14) Fígado 25% (n=12) Pulmão 38% (n=8)	reativação de hepatite prévia	
MESILATO DE IMATINIBE	40-79% (n=14-19)	Pele 40% (n=15) Pulmão 63% (n=11)	Edema, náusea, dispnéia, toxicidade hematológica, diarréia, alteração de enzimas hepáticas, mialgia e fadiga	85% (18 meses)
METOTREXATE (7,5 MG/M ² /SEMANA)	59-71% (n=8-21)	Pele 75% (n=8)	Citopenias, alteração de enzimas hepáticas, náusea	Não reportada
TERCEIRA LINHA				
TALIDOMIDA	20-38% (n=23-80)	Pele 46% (n=30) Boca 22% (n=14) Articulações 78% (n=14) Pulmão 0% (n=6)	Neuropatia, sonolência constipação, neutropenia	41% (2 anos)
CORTICOESTEROIDES PULSO	46% taxa de resposta maior (n=56)		Infecção, intolerância a glicose, efeitos psicológicos incluindo psicose, insônia	88% (1 ano)
HIDROXICLOROQUINA	53% (n=32)		Náusea, diarréia, dor abdominal, toxicidade em retina, infecção, prurido, miopatia, neuropatia	75% (32 meses)

Adaptado de Stephanie JL, Mary Flowers ED³³. ASH Educ program. 2008.

RC-resposta completa, **RP** resposta parcial, **TGI**-trato gastro intestinal.

ANEXO IV

Quadro IV- Definições de resposta para ensaios clínicos de DECHc (baseadas no Escore clínico de atividade de DECHc atualizado pelo NIH) ¹²⁷

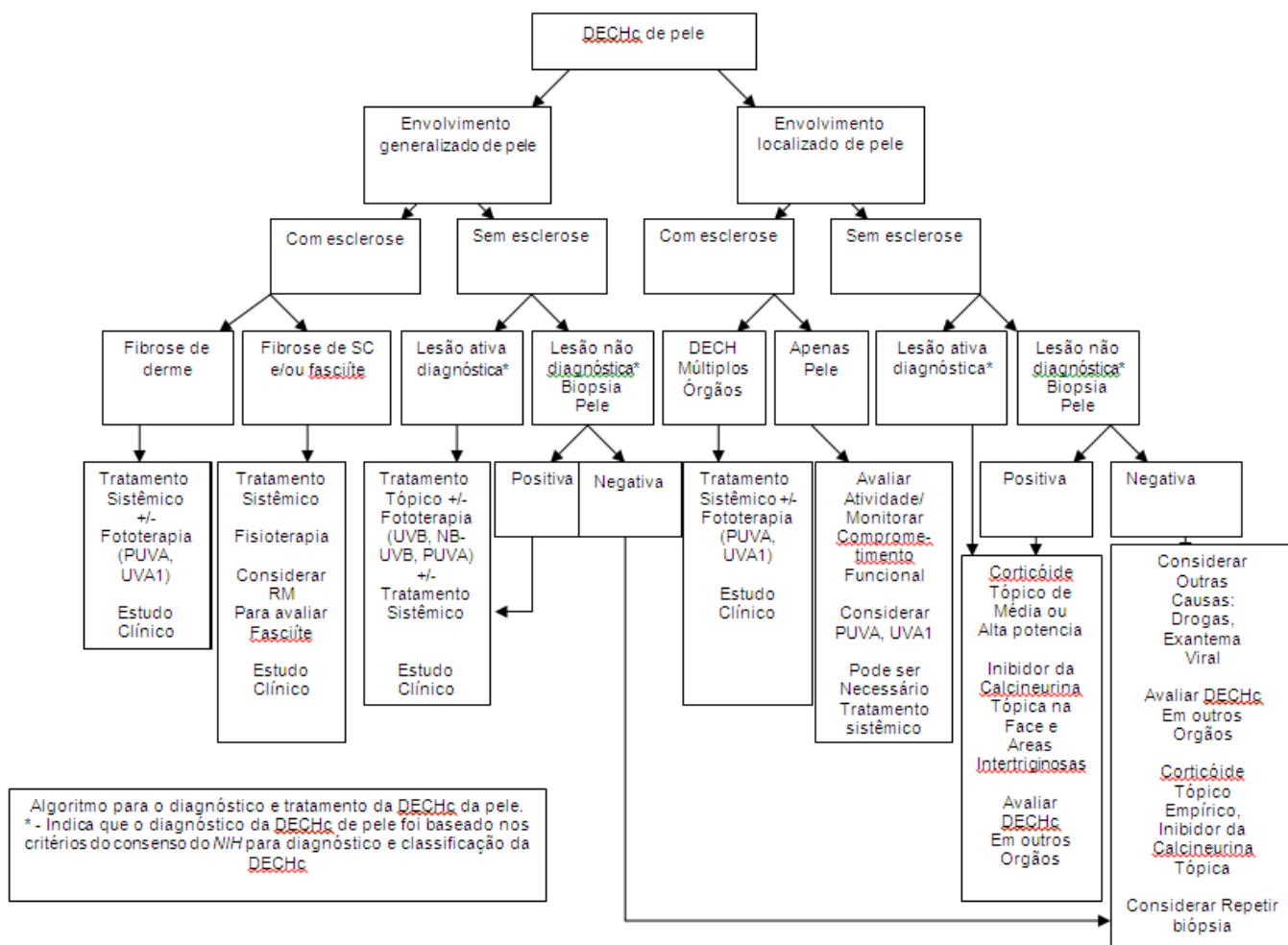
Órgão	Resposta Completa	Resposta Parcial	Progressão
Pele	Escore pele <i>NIH</i> 0 após acometimento prévio	Redução de 1 ou mais pontos no Escore pele <i>NIH</i>	Aumento \geq 1 pontos no Escore pele <i>NIH</i> exceto de 0 para 1
Olhos	Escore olho <i>NIH</i> 0 após acometimento prévio	Redução de 1 ou mais pontos no Escore olho <i>NIH</i>	Aumento \geq 1 pontos no Escore olho <i>NIH</i> exceto de 0 para 1
Boca	Escore mucosa oral modificado <i>NIH</i> 0 após acometimento prévio	Redução de 2 ou mais pontos no Escore mucosa oral modificado <i>NIH</i>	Aumento \geq 2 pontos no Escore mucosa oral modificado <i>NIH</i>
Esôfago	Escore esôfago <i>NIH</i> 0 após acometimento prévio	Redução de 1 ou mais pontos no Escore esôfago <i>NIH</i>	Aumento \geq 1 no Escore esôfago <i>NIH</i> exceto de 0 para 1
TGI alto	Escore TGI alto <i>NIH</i> 0 após acometimento prévio	Redução de 1 ou mais pontos no Escore TGI alto <i>NIH</i>	Aumento \geq 1 no Escore TGI alto <i>NIH</i> exceto de 0 para 1
TGI Baixo	Escore TGI baixo <i>NIH</i> 0 após acometimento prévio	Redução de 1 ou mais pontos no Escore TGI baixo <i>NIH</i>	Aumento \geq 1 no Escore TGI baixo <i>NIH</i> exceto de 0 para 1
Fígado	ALT, FA, BT normais após elevação prévia de um ou mais exames	Redução de 50% do valor alterado prévio	Aumento de $2 \times$ LSN
Pulmões	- FEV1(%) normal após acometimento prévio - Se PFR indisponível, Escore pulmão (sintomas) <i>NIH</i> 0 após acometimento prévio	- Aumento de 10% do valor absoluto de FEV1 previsto - Se PFR indisponível, redução de 1 ou mais pontos no Escore pulmão (sintomas) <i>NIH</i>	- Redução de 10% do valor absoluto de FEV1 previsto - Se PFR indisponível, aumento \geq 1 ponto no Escore pulmão (sintomas) <i>NIH</i> exceto de 0 para 1
Articulações e fáscia	Escore articulações e fáscia <i>NIH</i> 0 e escore P-ROM 25 após alteração prévia em pelo menos 1 medida	Redução de 1 ou mais pontos no Escore articulações e fáscia <i>NIH</i> ou aumento no escore P-ROM a partir de 1 ponto para qualquer sítio	Aumento \geq 1 ponto no Escore articulações e fáscia <i>NIH</i> ou redução no escore P-ROM a partir de 1 ponto para qualquer sítio
Global	Escore clínico de gravidade global 0	Redução de 2 ou mais pontos no Escore clínico de gravidade global	Aumento de 2 ou mais pontos no Escore clínico de gravidade global

LSN indica limite superior do normal; ALT – alanina transferase; FA- fosfatase alcalina; BT- bilirrubina total; PFR- prova de função respiratória; P-ROM- amplitude de movimento fotográfica.

Fonte: Adaptado de Lee SJ e cols. BBMT 2015;(21): 984-999

ANEXO V

Fluxograma I- Algoritmo para o Diagnóstico e Orientação Terapêutica da DECHC Cutânea



Adaptado de Carpeter PA et al . *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jul;21(7):1167-87

ANEXO VI

Quadro V - Diretrizes para Terapia Dermatológica Adjuvante

Avaliar possíveis portas de entrada para infecções;
Avaliar lesões com potencial de malignização; tratar lesões pré-malignas;
Avaliar novas medicações e reações potenciais (ex. sulfametoxazol/ trimetoprim ou voriconazole);
Monitorizar sinais precoces de esclerose tecidual cutânea/subcutânea, limitação de movimentação e contraturas articulares;
Perguntar sobre sintomas vulvovaginais em mulheres;
Recomendações quanto a cuidados da pele e unhas;
Hidratação, sabão sem cheiro;
Emolientes freqüentes: creme a base de petrolatum;
Evitar roupas justas ou abrasivas;
Evitar antihistamínicos em pacientes com sintomas de SICCA oral e ocular concomitantes;
Manter unhas lixadas para evitar rachadura e dor;
Educação do paciente;
Risco de câncer cutâneo elevado em pacientes com DECH;risco potencializado pela imunossupressão e/ou tratamento fototerápico;
Exposição ao UV pode induzir ao aparecimento da DECH ou exacerbação de fotossensibilidade droga-induzida;
Evitar atividades fora do domicílio durante período de maior concentração de UV (10 às 16h);
Uso de fotoprotetores de largo espectro nas áreas expostas ao sol;
Uso de roupas com tecido que contenha trama que faça fotoproteção;
Estimular o autoexame da pele;
Advertir os pacientes quanto aos sinais de esclerose da DECHc (escurecimento, espessamento e/ou depressões na pele, diminuição da mobilidade e contraturas articulares.

Considerações pediátricas: Esteróides tópicos com curativos oclusivos não são recomendados para crianças, assim como uso de corticoides potentes na face ou em qualquer sítio em crianças abaixo de 1 ano de idade. Evitar produtos à base de uréia ou mentol em crianças pequenas

Tratamento Categoria	Tratamento	Instrução de uso	Escore evidência
<i>Corticosteróides</i>			
Corticoides Bochechos^a	Dexametasona	0.5mg/5mL concentração; bochechar 5mL e segurar na boca por 3-5 min. Cuspir, Repetir 3-6x/dia	C3A
	Budesonida	3 mg/10mL de concentração. Bochechar 10mL e segurar por 5 min na boca. Cuspir e repetir 2-4X/dia	C3A
	Betametasona	0.5mg tablete dissolvido em 10mL de água , segurar na boca por 3 minutos, cuspir e repetir 3-4x/dia	C3A
	Prednisona	3mg/mL bochechar 5mL por 4-6 min, cuspir e repetir 3-6x/dia	C3A
Sprays e Inalatórios	Beclometasona	1-2 <i>puffs</i> na boca. Repetir 2-4x/dia. Segurar na boca, não engolir^b	C3B
	Betametasona	1-2 <i>puffs</i> na boca. Repetir 2-4 x/dia ^b	C3B
	Fluticasona	1-2 <i>puffs</i> na boca. Repetir 2-4x/dia ^b	C3B
Géis, cremes e pomadas^c	0.05% clobetasol creme, pomada, solução gel	Aplicar na lesão 2-4x/dia	C3A
	0,05% fluocinonida creme, pomada e gel	Aplicar na lesão 2-4x/dia	
	0.1-0.5% triancinolona creme	Aplicar na lesão 2x/dia	
	0,05%-0,1% betametasona creme, pomada	Aplicar na lesão 2x/dia	
Intralesional	Triancinolona 40mg	Injetar 0,3-0,4ml por cm² lesão	C2B
<i>Analésicos</i>	Lidocaína 2% , Kaopectate, benadril, 1:1:1	Aplicar em forma de bochechos 4 -6 vezes ao dia	C3A
<i>Agentes colinérgicos (terapia sialogoga)</i>	Cevimeline 30mg	Tomar 1cp(30mg) 3 x dia	C2A
	Pilocarpina 5mg	Tomar 1cp(5mg) 3 x dia	C2A
<i>Imunossupressores</i>			

<i>não esteróides</i>			
rinses	Ciclosporina ^d Azatioprina/ 6-mercaptopirina	Rinse: 100mg/mL 5mL bochechar e segurar por alguns minutos, cuspir e repetir 3x/dia 1.5% gel aplicado na lesão, 2-4x/dia 5-10mg/mL, 5-10mL bochechar e segurar na boca por 3-5 min, cuspir e repetir 2-6x/dia	C3A C3A
Géis/ outros	Ciclosporina Azatioprina Tacrolimus (0,1%)	0,5mg/dL em material ora-base 5mg/mL em 3% base gel de metilcelulose, 1-2mL aplicado na lesão, 2-4x/dia Aplicar 0,5cm na gaze, segurar sobre a lesão por 15-20min 2x/d. Monitorar níveis plasmáticos	C3A C3A C3B
Fototerapia oral	PUVA	0,4-0,6mg/Kg de psoraleno seguido de radiação UVA	C3A
	UVB banda larga/ UVB banda estreita 311nm (<i>narrow band</i>)	Sem necessidade ingestão psoraleno .Tratamento deve ser realizado 3 vezes na semana	C3A

Adaptado de Schubert & Correa. Oral Graft Versus Host Disease, Dent Clin North Am. 2008 Jan;52(1):79-109, 2008
Nathaniel Triester et al., How we treat oral chronic graft versus host disease. Blood, 120(17):34073418, 2012.

PUVA = psoraleno associado com ultravioleta A

^a= provável necessidade de profilaxia anti-fúngica (Cândida sp) principalmente quando no uso de inalatórios

^b= considerar lavar a cavidade oral após 15-20 min na tentativa de redução do risco de infecção fúngica (Cândida sp)

^c= pomadas e géis podem ser aplicadas no local com auxílio de gaze e permanecer por 10-15 minutos

^d= Ciclosporina,, o volume a ser utilizado pode ser diminuído para 1-3mL para cada bochecho

ANEXO VIII

Quadro VII - Terapia de Suporte para DECHc Oftalmológica⁸⁰

Terapia	Indicação	Escore
Tópico	<p>Leve</p> <p>Lágrimas artificiais livres preservativos</p> <p>Pomada viscosa à noite, lágrima viscosa durante o dia.</p>	<p>A1A</p> <p>B2A</p>
	<p>Moderado/Grave</p> <p>Colírios a base de ciclosporina</p> <p>Colírios a base de corticóides</p> <p>Lacriserts para pacientes que usam lágrimas artificiais mais freqüente do que hora/hora</p>	<p>B3B</p> <p>C4</p> <p>B3B</p>
Oral	<p><i>Moderado/Grave</i></p> <p>Cevimeline</p> <p><i>Pilocarpina</i></p> <p>Doxiciclina</p>	<p>B3B</p> <p>B3B</p> <p>B2A</p>
Cirurgia	<p><i>Moderada/grave</i></p> <p>Oclusão pontual (oclusão permanente ou temporária, usando cola silicone ou cauterização térmica).</p>	<p>B3A</p>
	<p>Debridamento superficial da ceratite filamentosa</p> <p>Tarsorafia parcial</p>	<p>B3B</p> <p>C4</p>
Proteção ocular	<p>Moderada/grave</p> <p>Protetores oclusivos para os olhos</p>	<p>C4</p>
	<p>Cuidados com as pálpebras/ compressas mornas/umidificação do meio ambiente</p> <p>Lentes de contato terapêutica (usado com extremo cuidado)</p>	<p>B3A</p> <p>D5</p>
Tratamento não amplamente disponível	<p><i>Moderado/grave</i></p> <p>Soro autólogo</p> <p>Lente escleral gás-permeável</p>	<p>B2A</p> <p>B3A</p>

ANEXO IX

Quadro VIII- Grau de Comprometimento Genital

Grau de severidade	Descrição das alterações
Leve	desconforto secreção vaginal e/ou irritação vaginal ou vulvar
Moderada	Lesão descamativa ou erosiva da mucosa genital Exsudato fibrinoso Redução da elasticidade vaginal Aderências vaginais
Severa	Redução da capacidade vaginal Estenose ou oclusão da vagina

*Modificado D Zantomio *et al*¹³⁴.

ANEXO X

Quadro IX - Terapia de Suporte para DECHc Vulvovaginal

Tipo de intervenção	Escore
Desconforto vulvar	
Evitar irritantes químicos e mecânicos(ex. sabões e produtos para higiene)	B4
Lavar a área genital com, água morna, permitir a circulação de ar e limpar da frente para trás	B4
Espalhar emolientes na vulva	B4
Lubrificantes a base de água	B4
Sintomas vulvovaginais e nível de estrogênio baixo	
Estrogênio tópico com /sem dilatador(dilatador necessário somente para sintomas vaginais)	B4
Terapia tópica para DECHc vulvovaginal	
Corticóides de alta potência	
Propionato de Clobetasol gel 0,05%(vagina)	B2b
Dipropionato de betametasona: gel(vagina) ou pomada(vulva)	B4
Pomada de tacrolimo 0,1%(vulva)	B2b
Terapia Cirúrgica	
Lise cirúrgica com ou sem reconstrução vaginal seguida de 6 meses de terapia dilatadora	B4
Pode ser necessária para tratamento de sinéquia extensa e completa obliteração do canal vaginal	
Considerações pediátricas	
DECHc vulvovaginal precisa ser diagnosticada logo no início do desenvolvimento físico (desde telarca até puberdade). DECHc vulvovaginal é infreqüente em meninas pré-puberais	