

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

**Terapia Dermatológica Adjuvante**

**Márcia de Matos Silva  
CEMO/INCA**

A doença contra hospedeiro crônica(DECH-c) continua a ser a complicação tardia mais importante do transplante de células tronco hematopoiéticas( TCHT). A imunomodulação consequente da terapia prolongada a base de corticosteróides e o grande número de terapias de segunda linha poupadoras de esteróides continuam a ser o foco do tratamento da DECH-c. 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 DECH-c de longo duração após o transplante de células tronco hematopoiéticas(TCTH) alogênico.

A terapia de suporte dermatológico inclui agentes tópicos com ação antiinflamatória e imunossupressoras e medidas diretas como educacionais , psico-sociais e preventivas, que controlem os sintomas ou complicações consequentes da DECH e terapias utilizadas para tratá-la. Estas recomendações foram organizadas de acordo com um sistema baseado em evidências que refletem a força de recomendação e a qualidade de evidências que as suportam baseado nos critérios do NIH<sup>1</sup>(tabela 1).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/ $\mu$ 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 DECH-c cutânea( Tabela 2)<sup>1</sup>.

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

A radiação ultravioleta(UV) pode causar exacerbação da DECH cutânea<sup>2</sup> . 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.<sup>3-4</sup>

➤ ***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 promovem 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.

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

Esteróides tópicos de alta potência, como propionato de clobetasol e fluocinolona, para áreas pequenas e por curto tempo, assim como os de baixa e média potência para áreas mais extensas e por longo prazo, como triancinolona, desonida e hidrocortisona, podem ser utilizados como terapia adjuvante. Para áreas extensas dar preferência a veículos em forma de emulsão ou loção cremosa pela facilidade de utilização. Antihistamínicos orais sem metabolização hepática, como a fexofenadina e epinastina e bilastina, são utilizados para reduzir o prurido. Para sintomas refratários o uso da gabapentina ou talidomida em dose baixa(100mg) pode ser adicionado. Para DECH-c refratária à corticoterapia sistêmica, a fototerapia com radiação ultravioleta B de banda estreita(UVB *narrow band*-UVBNB)/PUVA tem sido empregada com bons resultados<sup>5-9</sup>. A tendência atual é optar pelo UVBNB pelo menor risco de fotocarcinogênese e reações fototóxicas a drogas<sup>10-12</sup>. Recentemente, o emprego de inibidores da calcineurina<sup>1,13-16</sup>(pimecrolimo e tacrolimo) tem sido relatado com frequência maior, com o objetivo de melhorar o eritema e prurido, com redução do uso prolongado de esteróides tópicos.

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 tópica e cuidados para pele não intacta***

Para lesões cutâneas ulceradas/erosões, culturas microbiológicas podem ser realizadas para pesquisa de infecções bacterianas, virais, fúngicas e mico-bacterianas. O diagnóstico diferencial das lesões cutâneas não-infecciosas incluem vasculite, malignidade recorrente, DECH, hipersensibilidade, reações a drogas, eczemas e câncer cutâneo primário. Na área desnuda, antimicrobianos tópicos (como mupirocina), produtos contendo prata (como 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<sup>17</sup>.

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

**Tabela 1- Sistema de Graduação baseado em evidências para suporte da DECHc**

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

**Tabela2- Terapia de Suporte dermatológico para DECHc cutânea<sup>1</sup>**

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

## Bibliografia

1. 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.
2. Kitajima T, Imamura S. Graft-versus-host reaction enhanced by ultraviolet radiation. *Arch Dermatol Res*. 1993;285(8):499-501.
3. 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.
4. Epaulard O(1), Leccia MT, Blanche S *et al* Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Med Mal Infect*. 2011 Dec;41(12):639-45.
5. 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.
6. 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.
7. Bouzas, LFS; Ferman, S; Matta, JLR; Tabak, DG; Diamond, MH; Ornellas, MS; Oliveira, MSP; Silva, MM; Ferreira, DM e Filgueira, AL. Treatment of chronic graft versus host disease with 8-methoxypsoralen and ultravioleta. *Blood*. 1993, 82 (suppl) : 420 A
8. R. 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
9. Garbutcheon-Singh KB(1), Fernández-Peñas P. Phototherapy for the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Australas J Dermatol*. 2015 May;56(2):93-9.
10. 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.
11. Sokolova A, Lee A, D Smith S(5). The Safety and Efficacy of Narrow Band Ultraviolet B Treatment in Dermatology: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Sep 14.
12. 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.
13. Elad S, Or R, Resnick I, Shapira MY. Topical tacrolimus-a novel treatment alternative for cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int*. 2003 Sep;16(9):665-70.

14. . Eckardt A, Starke O, Stadler M, et al. Severe oral chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation: highly effective treatment with topical tacrolimus. *Oral Oncol.* 2004; 40:811-814. 19.
15. Sanchez AR, Sheridan PJ, Rogers RS. Successful treatment of oral lichen planus-like chronic graft-versus-host disease with topical tacrolimus: a case report. *J Periodontol.* 2004;75:613-619.
16. Ziemer M, Gruhn B, Thiele JJ, Elsner P. Treatment of extensive chronic cutaneous graft-versus-host disease in an infant with topical pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Jun;50(6):946-8.
17. Smith APS, Fife CE. Advanced therapeutics:the biochemistry and biophysical basis of wound products. In:Sheffield PJ,ed. *Wound Care Practice.* Flagstaff AZ:Best Publishing Company; 2004,685-730.
18. Couriel DR. Ancillary and supportive care in chronic graft-versus-host disease.*Best Pract Res Clin Haematol.* 2008 Jun;21(2):291-307.