

Transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico e doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHA): uma revisão da profilaxia e tratamento.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and acute graft versus host disease (aGVHD): a review over prophylaxis and treatment.

Fabiola França Balman¹, Rogério Saad Vaz²,
Aneliza Fernandes³, Ana Tereza Bittencourt Guimarães⁴

Resumo

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é a complicação que ocorre em transplantes alogênicos quando os linfócitos T do doador atacam os tecidos do receptor, resultando em doença primariamente na pele, fígado ou trato gastrointestinal. O estadiamento e a graduação da DECH determinam a evolução e o prognóstico, bem como orientam a abordagem terapêutica da mesma. O primeiro enfoque para prevenção da DECH é minimizar os fatores de risco para desenvolvimento da doença. Diferentes combinações de metotrexato (MTX), ciclosporina (CSP), corticoides, tacrolimus (FK506) e micofenolato mofetil (MMF) têm sido muito usadas na prevenção da DECH aguda (DECHA). O uso de glicocorticóides ainda são amplamente utilizados em esquemas de tratamento para DECHA, contudo há descrições em literatura recente sobre controvérsias em relação a dose (baixa ou padrão) para esta finalidade. Anticorpos estão sendo estudados *in vivo* para a prevenção da DECHA demonstrando grandes avanços na profilaxia e tratamento da DECH. Contudo, o uso de anticorpos monoclonais tem sido descrito como de segunda linha em esquemas de tratamento para DECHA. Este artigo revisa esquemas de profilaxia e tratamento com fármacos amplamente utilizados na DECH de fase aguda.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(6):211-216 DECH; regime profilático; terapia combinada; anticorpos monoclonais.

Abstract

GVHD is a clinical complication that occurs after allogeneic marrow transplantation when T lymphocytes in the donor marrow identify the host's antigens as foreign and attempt to reject host tissues. Acute GVHD (aGVHD) occurs within three months after marrow transplantation and may affect the skin, gastrointestinal tract and liver. The GVHD prophylaxis consists of immunosuppressives such as methotrexate, cyclosporine, corticosteroids, mycophenolate mofetil and tacrolimus. A combination of two drugs is better than isolate drug. Glicocorticoids are still widely used as first-line therapy to aGVHD, although controversy concerning the dosage (low or standard) are describe in most recent articles. The use of monoclonal antibodies, as second-line therapy to aGVHD, may contribute additional protection against acute GVHD. This article reviews prophylaxis and therapy clinical schedules widely used to aGVHD.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(6):211-216 GVHD; prophylaxis regimen; combined therapy; monoclonal antibodies

1. Farmacêutica, especialista em Imunologia Celular, Clínica e Molecular da Universidade Positivo, bioquímica do DASA.
2. Biomédico, especialista em Imunologia de Transplantes pela Vrije Universiteit Brussels – Bélgica, PhD em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia pela UFPR, Coordenador do Curso de Biomedicina da Faculdades Pequeno Príncipe. Núcleo de Ciências Biomédicas e Farmacêuticas- NFARBIO.
3. Médica hematologista, preceptora da residência em Hematologia Clínica do Hospital Evangélico de Curitiba, professora adjunta do curso de Medicina da Faculdade Evangélica.
4. Bióloga, Mestre – UFPR, professora da disciplina de bioestatística – Faculdades Pequeno Príncipe

Artigo submetido em 19.03.2009, aceito em 28.01.2010.

Introdução

Há aproximadamente 30 anos, o transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico (TCTHA) vem sendo usado para a cura de diversas patologias, como doenças hematológicas malignas e não malignas, imunodeficiências, erros inatos do metabolismo e tumores sólidos¹. O TCTHA consiste na infusão de células progenitoras hematopoiéticas de um doador aparentado ou não, originadas da medu-

la óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical. Para que o enxerto tenha sucesso é fundamental que as células infundidas proliferem no receptor. A rejeição ao enxerto e a DECH são os problemas clínicos adicionais que podem surgir após o TCTHA. A DECH é a complicação mais importante que ocorre em transplantes alogênicos, pois os linfócitos T do doador atacam os tecidos do receptor, resultando em doença primariamente na pele, fígado ou trato gastrointestinal². Pode ocorrer desde alguns dias precedendo os primeiros sinais de "pega" do enxerto até após muitos meses; no primeiro trimestre esta complicação é denominada aguda; após este período denomina-se crônica. As condições necessárias para que a DECH ocorra são: 1) incompatibilidade imunogenética entre o doador e receptor; 2) a infusão de linfócitos T imunocompetentes do enxerto no receptor e, 3) incapacidade do receptor de rejeitar as células T do doador³.

O estadiamento e a graduação da DECH determinam a evolução e o prognóstico, bem como orientam a abordagem terapêutica da mesma³. A graduação clínica da DECHA é feita baseada no estadiamento clínico, onde se leva em consideração a porcentagem da superfície corporal que

apresenta envolvimento cutâneo, nos níveis sanguíneos de bilirrubinas e no volume diário de diarreia. Sendo assim, a graduação da DECHa pode ser dividida em graus que va-

riam de 0 a IV. As tabelas 1 e 2 descrevem o estadiamento e a graduação clínica da DECHa.

Tabela 1 - Estadiamento da DECHa com base nos órgãos atingidos em pacientes submetidos a transplante alogênico.

Estádio	Pele	Fígado	Trato gastrointestinal
0	Sem "rash" cutâneo	Bilirrubina <2mg/dl	Diarréia < 500ml/dia
+	"Rash" maculopapular <25% da superfície corporal	Bilirrubina de 2 a 3 mg/dl	Diarréia 500 a 1000ml / dia ou náuseas persistentes
2+	"Rash" maculopapular em 25 a 50% da superfície corporal	Bilirrubina de 3 a 6mg/dl	Diarréia de 1000 a 1500ml / dia
3+	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina de 6 a 15 mg/dl	Diarréia >1500ml / dia
4+	Bolhas e descamação	Bilirrubina >15mg/dl	Dor abdominal +/- íleo parafítico

Fonte: Paton EJA, Coutinho MA, Voltarelli JC, 2000.

Tabela 2 - Graduação clínica da DECHa com base no estadiamento clínico já definido.

Grau	Estadio: Pele	Estadio: Fígado	Estadio: Intestino	Estadio: Comprometimento funcional
0	0	0	0	0
I (leve)	+ a 2+	0	0	0
II (moderado)	+ a 3+	+	+	+
III (grave)	2+ a 3+	2+ a 3+	2+ a 3+	2+
IV (risco de vida)	2+ a 4+	2+ a 4+	2+ a 4+	3+

Fonte: Paton EJA, Coutinho MA, Voltarelli JC, 2000.

Outras variáveis têm sido associadas com o aumento da incidência da DECHa; incluindo o diagnóstico, o sexo do doador e receptor, idade do receptor, doador do sexo feminino e receptor do sexo masculino, aloimunização, baixa intensidade do regime profilático para DECH, soropositividade do receptor ou doador e dose de irradiação total do corpo (TBI)^{3,4}.

Esquemas de profilaxia na DECHa

O primeiro enfoque para prevenção da DECH é minimizar os fatores de risco para desenvolvimento o mais breve possível. A incidência da DECHa sem profilaxia pode chegar a 100%. Desta forma, recentemente tornou-se comum a prática do uso de dois ou mais agentes para a profilaxia. Diferentes combinações de metotrexato (MTX), ciclosporina (CSP), corticóides, tacrolimus (FK506) e micofenolato mofetil (MMF) têm sido muito usadas na prevenção da DECHa. Um número ainda pequeno de anticorpos está sendo estudado *in vivo* para a prevenção da DECHa⁵. Os estudos abordados neste artigo definiram suas populações somente seres humanos em idade adulta.

Uso combinado de CSP e MTX

Três estudos realizados tiveram por objetivo demonstrar qual terapia profilática oferece melhor resultado em seres humanos. Um estudo foi conduzido por Nash *et al.* com 446 pacientes entre 08/1981 e 08/1988⁶. Os pacientes receberam CSP e MTX como profilaxia para DECH e o regime de condicionamento foi com TBI e ciclofosfamida intravenosa (60mg/kg) por 2 dias sucessivos. O uso de CSP intravenosa (IV) iniciou-se um dia antes do transplante com dose de até 1,5mg/kg por 12 horas. O MTX foi administrado IV com dose de 15mg/m² no primeiro dia e então 10mg/m² nos dias 3, 6 e 11. **O segundo estudo** foi realizado por Chao *et al.* com 150 pacientes entre 12/1986 a 12/1991 comparando-se dois tipos de regime profilático: um usando CSP+MTX+prednisona e outro usando somente CSP+prednisona⁷. Todos os pacientes receberam TBI e etoposídeo (60mg/kg) para o preparo do transplante. A CSP foi administrada IV 2 dias antes do transplante. Os pacientes do

grupo de três drogas receberam doses reduzidas de MTX. A metilprednisolona foi administrada no 7º. dia com dose de 0,5mg/kg IV (a dose foi dobrada no 15º. dia). **O terceiro estudo** realizado por Zikos *et al.* avaliou 60 pacientes através do uso de baixas doses de CSP contra baixas doses de CSP+MTX (um grupo recebeu somente CSP e outro a combinação)⁸. Doses baixas de CSP foram administradas do dia anterior ao transplante ao 20º. dia (1mg/kg/dia); doses baixas de CSP e MTX(10mg/m²) foram administradas em nos dias 3, 6 e 11. O regime preparatório foi com TBI e ciclofosfamida (120mg/kg).

Corticoides

Dois estudos avaliaram o uso da metilprednisolona (MP) como agente profilático contra a DECHa. O regime de condicionamento de ambos foi TBI, ciclofosfamida e busulfan. **O primeiro estudo** de Deeg *et al.* avaliou o uso da CSP *versus* a CSP+MP em 123 pacientes considerados de alto risco pós-transplante entre 09/1991 e 07/1994⁹. Todos os pacientes receberam CSP, onde alguns foram randomizados recebendo ou não recebendo MP. A CSP foi administrada com doses de 5mg/kg/dia IV contínua do dia anterior ao transplante até o 3º. dia e 3mg/kg/dia IV nos dias 4 até 14. Dos dias 15 ao 35 os pacientes receberam 3,75mg/kg/dia IV. A MP foi adicionada ao grupo avaliado no 7º. dia até o 14º. dia com uma dose de 0,25mg/kg IV duas vezes/dia. No 15º. dia a dose de MP foi aumentada para 0,5mg/kg duas vezes/dia e diminuindo gradativamente até o dia 72 quando o tratamento foi cessado. **O segundo estudo** realizado por Lint *et al.* avaliou as variações nas dosagens de 6-MP (doses altas e baixas)¹⁰. Noventa e cinco pacientes foram avaliados entre 22/04/1991 e 09/02/1996. A terapia padrão do regime profilático manteve-se (CSP+MTX), porém, as doses de 6-MP variaram entre 2 grupos. Para os pacientes que possuíam DECHa grau I iniciou-se MP 0,5mg/kg/dia IV por 2 dias consecutivos. Pacientes que não apresentavam claramente ou apresentavam DECHa grau II foram randomizados recebendo 2mg/kg/dias IV no dia 1 ao dia 5 (grupo A) ou 10mg/kg/dia IV nos dias 1 ao 5 (grupo B).

Tacrolimus

Dois estudos avaliaram a ação do FK506 em combinação com o MTX. **O primeiro estudo** realizado por Nash *et al.* avaliou 43 pacientes entre 09/1992 e 09/1994¹¹. O regime preparatório foi com TBI, ciclofosfamida e busulfan. O tratamento com o FK506 iniciou-se um dia antes do transplante (dose: 0,4mg/kg/dia IV) e permaneceu por mais 6 meses após. O MTX foi administrado em doses de 15mg/m² no dia 1 e 10mg/m² nos dias 3,6 e 11. **O segundo estudo** também por Nash *et al.* avaliou 180 pacientes entre 03/1995 e 09/1996 comparando a combinação de FK506+MTX e CSP+MTX¹². O regime preparatório foi com TBI ou busulfan. Todos os pacientes receberam FK506 ou CSP um dia antes do transplante. A dose inicial de FK506 foi de 0,03mg/kg e CSP 3mg/kg (24 horas por dia IV). O MTX foi administrado no 1º. dia sob dose de 15mg/m² e nos dias 3, 6 e 11 doses de 10mg/m². O FK506 e a CSP foram mantidos até 6 meses após transplante.

Micofenolato mofetil

A eficácia e segurança do MMF foram avaliadas por dois estudos onde foram realizadas as combinações de CSP e prednisolona com o MMF. O estudo de Bornhäuser *et al.* avaliou 14 pacientes que receberam enxertos de HLA compatível¹³; o regime preparatório foi com TBI, ciclofosfamida, busulfan e etoposídeo. A terapia usada foi administração de 2g de MMF (dias 1 a 14) combinado com CSP IV 4mg/kg iniciando no primeiro dia. O grupo controle foi de 15 pacientes da mesma instituição, usando somente MTX+CSP (10mg/m² + 4mg/kg, respectivamente) nos dias 1, 3 e 6. O estudo de Basara *et al.* avaliou 30 pacientes com regime preparatório incluindo TBI e ciclofosfamida¹⁴. A profilaxia foi feita com a combinação de CSP (5mg/kg/dia) iniciando no 3º. dia pós-transplante e MTX no primeiro dia (15mg/m²) e nos dias 3 e 6 (10mg/m²).

No dia 7, os pacientes receberam prednisolona em dose de 0,5mg/kg/dia e até o dia 14 com dose de 1mg/kg. O tratamento com MMF+CSP+prednisolona foi iniciado no 15º. dia até o 75º. A dose foi de 250mg via oral por 4 dias consecutivos. Após 7 dias, a dose foi aumentada até chegar 2g. O grupo controle recebeu prednisolona em dose de 2mg/kg/dia e a dose de CSP foi aumentada. A tabela 3 descreve os esquemas de profilaxia para DECHa com o uso combinado de CSP+MTX, Corticóides, FK506), MMF.

Esquemas de Tratamento na DECHa

Terapia de primeira linha: Glicocorticóides

O tratamento de malignidades hematológicas por TCTHA pode depender da monitoração e controle da DECH, dado a considerável morbidade e mortalidade associada a esta complicação. Na maioria dos pacientes que apresentam DECHa, os sintomas desenvolvem-se durante a profilaxia com imunossuppressores, e glicocorticóides sistêmicos são utilizados como tratamento de primeira linha¹⁶. Os glicocorticóides controlam efetivamente manifestações inflamatórias associadas a DECH sem a necessidade de interações com drogas imunossupressoras, podendo o tratamento ser eventualmente descontinuado¹⁶.

Diversos estudos prospectivos randomizados identificaram a ausência de benefícios do tratamento da DECHa com metilprednisolona com doses superiores a 2mg/Kg por dia¹⁷. A escolha da terapia inicial para DECHa não é unânime na maioria dos países, e divide-se em duas grandes escolas hipotéticas^{16,17}.

A primeira escola indica que todos os pacientes com o diagnóstico agudo de DECH deveriam receber metilprednisolona ou prednisona em doses de pelo menos 2mg/kg por dia (dose padrão), baseado na hipótese clínica de que sem tratamento agressivo, sintomas brandos da DECH podem inevitavelmente progredir para forma grave da DECH^{16,17}.

Tabela 3 – Esquemas de profilaxia para DECH: Uso combinado de CSP+MTX, Corticóides, FK506 e MMF.

Métodos profiláticos	Regime de condicionamento	Forma de administração	Referência
Metotrexato (MTX) + Ciclosporina (CSP)	TBI e ciclofosfamida intravenosa (60 mg/kg) por dois dias sucessivos	1,5 mg/kg de CSP intravenosa durante 12 horas um dia antes do TCTHA. 15 mg/m ² de MTX no 1º dia e 10 mg/m ² , no 3º, 6º e 11º dias.	Nash <i>et al.</i> , 1992
	TBI e etoposídeo (60 mg/kg) como preparo para o TCTHA.	CSP administrada 2 dias antes do TCTHA. Doses reduzidas de MTX 0,5 mg/kg de metilprednisolona no 7º dia e 1,0 mg/kg, após o 15º dia.	Chao <i>et al.</i> , 1993
	TBI e ciclofosfamida (120 mg/kg) como preparo para o TCTHA.	CSP (1,0 mg/kg/dia) do dia anterior ao TCTHA até o 20º dia. Ou, baixas doses de CSP e MTX (10 mg/m ²) nos 3º, 6º e 11º dias.	Zikos <i>et al.</i> , 1998.
Corticóides	TBI, ciclofosfamida e busulfan	5 mg/kg/dia de CSP do dia anterior ao TCTHA até o 3º dia pós TCTHA, e 3 mg/kg/dia de CSP até o 14º dia. 0,25 mg/kg de metilprednisolona (MP) duas vezes ao dia, do 7º ao 14º dias. 0,5 mg/kg de MP a partir do 15º dia, diminuindo gradativamente até o cessar do tratamento (72º dia).	Deeg <i>et al.</i> , 1997.
	TBI, ciclofosfamida e busulfan	Em pacientes que já manifestavam claramente o DECH grau I, 0,5 mg/kg/dia IV de MP por 2 dias consecutivos. Em pacientes que não manifestavam claramente o DECH grau II, 2 mg/kg/dia IV entre o 1º ao 5º dias; ou 10 mg/kg/dia IV entre o 1º ao 5º dias.	Lint <i>et al.</i> , 1998.
Tacrolimus (FK506)	TBI, ciclofosfamida e busulfan	0,4 mg/kg/dia IV de FK506 um dia antes do TCTHA até 6 meses após. 15 mg/m ² de MTX no 1º dia após do TCTHA e 10 mg/m ² nos 3º, 6º e 11º dias.	Nash <i>et al.</i> , 1996.
	TBI ou busulfan	0,03 mg/kg de FK506 e 3 mg/kg de CSP um dia antes do TCTHA até 6 meses após.	Nash <i>et al.</i> , 2000.
Micofenolato mofetil (MMF)	TBI, ciclofosfamida, busulfan e etoposídeo	2 mg de MMF combinado a 4 mg/kg de CSP IV entre o 1º ao 4º dia após o TCTHA.	Bornhäuser <i>et al.</i> , 1999.
	TBI e ciclofosfamida	5 mg/kg/dia de CSP a partir do 3º dia após o TCTHA, associado a MTX com dose de 15 mg/m ² no 1º dia e 10 mg/m ² nos 3º e 6º dias. A partir do 7º dia fora administrado 0,5 mg/kg/dia de prednisolona até o 14º dia. No 15º dia iniciou a administração de MMF+CSP+prednisolona até o 75º dia após o TCTHA.	Basara <i>et al.</i> , 1998.

A segunda escola sugere que doses menores de glicocorticóides podem assegurar efetivamente o controle clínico de formas mais brandas da DECH.

Nestes estudos, pacientes com variações de formas brandas à formas graves de DECHa (*rash* envolvendo $\leq 50\%$ da superfície corporal e com volumes de diarreia $\leq 1,0\text{L}/\text{dia}$ com ou sem anorexia, náusea e episódios de vômitos) que foram inicialmente tratados com doses baixas de glicocorticóides sistêmicos (prednisolona com doses equivalentes de $1\text{mg}/\text{Kg}$ por dia) em combinação com diprionato de beclometasona (BDP), apresentaram níveis baixos de falha no tratamento e níveis superiores de sobrevivência do que aqueles que receberam doses baixas de glicocorticóides de forma isolada. Em estudo do grupo de Mielcarek (2009) foram analisados os achados clínicos de 733 pacientes que receberam transplantes no período de 2000 à 2005, de acordo com um tratamento inicial com dose baixa ($n= 347$) contra tratamento dose-padrão ($n= 386$) de glicocorticóides sistêmicos.

A média cumulativa de doses equivalentes de prednisolona ao centésimo dia após o tratamento inicial foi de 44 e 87 mg/Kg para pacientes que receberam doses baixas e doses-padrão de glicocorticóides, respectivamente. Resultados observados entre estes grupos não foram estatisticamente significativos diferentes: índice geral de mortalidade (hazard ratio [HR], 1.10; 95% [IC], 0.9 – 1.4), recaída (HR, 1.22; 95% IC, 0.8 – 1.5). Contudo, em função do pequeno número de pacientes apresentando DECHa inicial com graus III/IV impossibilitou conclusões definitivas para este subgrupo. Em análises multivariáveis, os riscos de infecções por fungos (HR, 0.59; 95% IC, 0.3 – 1.0) e a duração de hospitalização (odds ratio, 0.62; 95% IC, 0.4 – 0.9) foram reduzidas no grupo de baixa-dose de prednisolona. As conclusões observadas foram que o tratamento inicial com doses baixas de glicocorticóides para pacientes com DECH – graus I-II não comprometeram o controle da doença ou

mortalidade, sendo associados com decréscimo de toxicidade.

A tabela 4 descreve os esquemas de tratamento para DECHa com o uso de Glicocorticóides (primeira linha) e Anticorpos Monoclonais (segunda linha).

Terapia de segunda linha: Anticorpos monoclonais

Campath-I é um anticorpo monoclonal dirigido contra o antígeno CD52, encontrado com abundância em linfócitos T e B e nas células apresentadoras de antígenos (APC) de origem hematopoética⁵. O uso do Campath-IM (IgM) e *in vitro* para a depleção do enxerto e o uso do Campath-IG (IgG2b) *in vivo* para a depleção do receptor foram avaliados, pelo estudo de Bruner *et al.*, em 70 pacientes com LMA submetidos a transplante alogênico com HLA idêntico de irmão. Nenhuma outra profilaxia foi usada. Os resultados foram comparados com dois grupos controles, incluindo 50 pacientes que receberam Campath-IM somente depletando o enxerto sem uso do Campath-IG, e 459 pacientes do "International Bone Marrow Transplantation Registry" (IBMTR) que receberam enxertos não manipulados e a profilaxia com CSP+MTX.

O Daclizumab (anti - Tac humano, HAT) é um anticorpo monoclonal de origem humana, IgG1, que, incorporado a regiões complementares determinantes de anticorpos monoclonais murinos, aumenta o efeito contra a cadeia da IL-2R α humana. *In vitro*, o daclizumab demonstra uma ligação específica a células IL-2R α positivas (CD25) e inibe a resposta da proliferação de células T a aloantígenos no modelamento dose-dependente, porém sem fixação do complemento¹⁵. Um estudo conduzido por Przepiorcka *et al.* avaliou 43 pacientes com DECHa refratária a esteróides usando Daclizumab, sendo usada nos dias 1, 8, 15, 22 e 29 a dose de $1\text{mg}/\text{kg}$ pós-transplante.

Tabela 4 – Esquemas de tratamento para DECH: Uso de Glicocorticóides e Anticorpos Monoclonais.

Métodos de tratamento	Formas de administração	Referência
Glicocorticóides	1mg/kg/dia de Prednisolona em combinação com beclometasona (BDP)	Couriel <i>et al.</i> , 2004
	Média cumulativa de 44 mg/kg de Prednisolona (baixas doses)	Mielcarek <i>et al.</i> , 2009.
Anticorpos monoclonais	Campath-IM (IgM) <i>in vitro</i> para depleção do enxerto e Campath-IG (IgG2b) <i>in vivo</i> para depleção do receptor.	Bruner <i>et al.</i> , 2003.
	1 mg/kg de Daclizumab no 1º, 8º, 15º, 22º e 29º dias após o TCTHA.	Przepiorcka <i>et al.</i> , 2000.
	10 mg/kg de Infliximab por semana, fornecendo em média quatro doses	Couriel <i>et al.</i> , 2004.

O Infliximab é uma IgG1 quimérica humana-murina que une a parte solúvel transmembrana do TNF- α , bloqueando a interação com receptores e causando a lise de células produtoras de TNF- α ¹⁶. Couriel *et al.* avaliaram 134 pacientes que tiveram DECHa refratária a esteróides usando Infliximab (dose de $10\text{mg}/\text{kg}$ por semana, fornecendo uma média de 4 doses).

De acordo com Nash *et al.*, doses elevadas de MTX e CSP diminuem relativamente o risco da DECHa quando comparados com um grupo controle que recebeu doses reduzidas. O risco reduzido da DECHa associada à dose elevada de CSP (maior ou igual a 80%) foi observada até 2 semanas após o período de tratamento. Porém, doses reduzidas de MTX e CSP foram necessárias para muitos pacientes devido à toxicidade de ambas as drogas. Pelo estudo mais recente de Zikos *et al.*, doses combinadas diminuídas de CSP e MTX reduzem o risco da GVHD ag DECHa uma quando comparadas somente com doses reduzidas de CSP. Pacientes usando CSP+MTX tiveram uma significativa redução da GVHD aguda quando comparados com o controle (uso somente de CSP), sugerindo um papel fundamental

do MTX no primeiro dia pós-transplante. Ambos os estudos confirmam que o regime de condicionamento e o "status" da doença antes do TCTH agem sobre o risco de desenvolvimento da DECHa. As análises sugerem que a intensidade do regime e o nivelamento da doença possuem um efeito independente a mais ao risco associado com doses reduzidas de CSP. O estudo de Chao *et al.* adicionou a CSP e MTX o uso da prednisolona. Uma tentativa para a redução da incidência da DECHa foi adicionando-se três doses de MTX a CSP combinados a prednisolona. Os pacientes que receberam CSP+MTX+prednisolona tiveram uma significativa redução da incidência de DECHa de graus II a IV quando comparados aos pacientes que receberam CSP+prednisolona.

Para Deeg *et al.* o uso da CSP acrescido da MP (CSP versus CSP+MP) demonstrou que a incidência de DECHa foi menor no grupo da MP. Deeg *et al.* discutiram estudos anteriores que sugeriram que o uso de MP concomitantemente com CSP+MTX aumenta a incidência de DECHa, levando a especulação que a MP interfere no antimetabólito MTX, assim reduzindo ou neutralizando o efeito imunossupressivo. Mas há severas razões para a discrepância entre

o prévio e o presente estudo: 1º.) no presente estudo a dose da MP foi baixa; 2º.) o uso do MTX no estudo prévio pode prejudicar a integridade da mucosa, facilitando o desenvolvimento de infecções invasivas. Lint *et al.* sugerem pelo seu estudo que o tratamento precoce da DECHa com 6-MP com doses de 10mg/kg não previne a progressão da doença nos graus III-IV, e que o tratamento com 6-MP sob dose de 2mg/kg por 5 dias identifica 2 subgrupos de pacientes: os responsivos e não responsivos. Os resultados sugerem que doses de 2mg/kg e 10mg/kg de 6-MP possuem efeitos comparáveis.

Nash *et al.* avaliaram o uso do FK506+MTX. A base deste estudo foi determinar os efeitos tóxicos do FK506 e a incidência da DECHa. O efeito adverso mais notado foi a nefrotoxicidade. Outras complicações foram hipertensão e hiperglicemia. Ao que se refere à incidência da DECHa, os graus II-IV foram observados em 42% dos pacientes, favoravelmente contra os 78% reportados em estudos anteriores. Nash *et al.* desenvolveram outro estudo comparando o FK506+MTX e CSP+MTX. Nesse estudo, o FK506+MTX reduziram a incidência dos graus II-IV da DECHa sem comprometer resultados. Uma redução no uso de altas doses de corticóides também foi observada no uso do FK506+MTX.

Bornhäuser *et al.* e Basara *et al.* avaliaram o MMF na profilaxia e tratamento, respectivamente, da DECHa. Basara *et al.* mostraram que o MMF pode ser seguro no tratamento da DECHa. A frequência de efeitos adversos observados nesse estudo foi similar aos dados já reportados e não requer descontinuação do uso de MMF. As vantagens do MMF quando comparado com outras drogas imunossupressoras são os efeitos adversos relativamente diminuídos. O uso do MMF permitiu que houvesse uma redução das doses de prednisolona (quando comparado ao grupo controle que recebeu altas doses de CSP+prednisolona). Bornhäuser *et al.* avaliaram a profilaxia para a DECHa usando o MMF. Particularmente, o perfil favorável da toxicidade e a profunda potência imunossupressiva fazem do MMF uma alternativa atrativa a outros antimetabólitos como o MTX. Esse estudo mostrou o lado dos efeitos pouco severos e eventos adversos durante o período de observação. Após transplante de células tronco hematopoiéticas ou de medula óssea, os pacientes sofrem de mucostomatite significante devido ao regime de condicionamento. Então, a toxicidade gastrointestinal causada pelo MMF em estudo é difícil de se separar da mucosite ou diarreia no caso da DECH intestinal. Não houve diferenças significativas nas toxicidades da mucosa e intestino nos primeiros 28 dias comparado ao grupo controle que recebeu MTX+CSP. Em contraste, pacientes que receberam MMF+CSP apresentaram menos episódios de estomatite tardia e o mesmo grau de toxicidade intestinal. Ambas as toxicidades e os efeitos anti-DECH dependem dos níveis do metabólito ativo do MMF (ácido micofenólico).

Mielcarek *et al.* avaliaram o uso de glicocorticóides para o tratamento da DECHa a partir de doses baixas (prednisolona: 1mg/Kg por dia) ao invés da dose padrão de glicocorticóides (prednisolona: 2mg/Kg por dia), onde os resultados não comprometessem os resultados principais do transplante. Neste estudo a conclusão inicial foi que o uso de glicocorticóides com doses equivalentes a 1mg/Kg/dia (dose baixa), direcionado para pacientes com DECH e graus I-II não comprometeram o controle da doença ou a mortalidade e os resultados estavam relacionados a níveis decrescentes de toxicidade e também de infecções oportunistas, em especial por fungos.

Bruner *et al.* avaliaram o uso de anticorpo monoclonal Campath-I. Houve redução do risco da DECHa no grupo do tratamento se comparado ao padrão MTX+CSP, resultando em redução da mortalidade relacionada à terapia. Além disso, a adição do Campath-IG superou o problema da fa-

lência do enxerto comparado ao histórico Campath-IM. Contudo, o risco foi maior quando comparado ao grupo MTX+CSP. Também importante foi que o risco de recaída leucêmica até 5 anos não foi aumentado com o uso do Campath-I. Pelo estudo de Przepiorka *et al.* avaliou-se o tratamento da DECHa usando o Daclizumab. O Daclizumab possui uma meia-vida de 3,5 dias e é muito menos imunogênico que o homólogo murino (que possui meia-vida curta). Com o uso do programa multidose, 29% dos pacientes atingiram uma resposta completa usando o Daclizumab por 5 semanas; 47% de resposta dos pacientes do grupo que usou o Daclizumab nos dias 1, 4, 8, 15 e 22. Por causa da atividade do Daclizumab para o tratamento da DECH ser desconhecida no início do estudo, permitiu-se uma recuperação precoce com globulina antitimócito (ATG). A resposta à recuperação secundária com ATG foi de 41%, incluindo pacientes com envolvimento cutâneo somente e 33% com DECH visceral. Essas respostas são similares àquelas reportadas na primeira recuperação com ATG, sugerindo que o tratamento com Daclizumab não elimina o uso da ATG. Couriel *et al.* usaram o Infliximab no tratamento da DECHa. Foi usado inicialmente no tratamento da DECH intestinal devido à sua atividade na doença inflamatória do intestino. Sessenta e sete por cento de resposta ao Infliximab foram encontrados. Somente três pacientes necessitaram de terapia imunossupressiva adicional. O Infliximab foi bem tolerado e nenhuma reação adversa foi observada durante ou após as infusões. O bloqueio do TNF- α teve bons resultados e foi ativo na resistência à esteróides na DECHa.

Conclusões

Diversos progressos têm sido realizados no que diz respeito à evolução clínica e principalmente na profilaxia e tratamento da DECH. A combinação imunossupressiva profilática já provou ser mais eficaz que os regimes monoterápicos. As combinações MTX+CSP ou com corticóides ainda são comumente administradas para a prevenção da DECH. Porém, instituições realizaram seus próprios estudos avaliando não só o regime padrão profilático, mas sim testando outras combinações, como a FK506+MTX, demonstrando que, dependendo da dose, essa profilaxia pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes e simplificar a administração de medicamentos pós TCTH. Além dessa combinação tão eficaz, o uso do MMF também demonstra ser uma alternativa atrativa à profilaxia devido ao seu perfil favorável de baixa toxicidade e alta potência imunossupressiva.

Para o tratamento de primeira linha da DECHa ainda persiste o uso de glicocorticóides, conforme a maioria dos protocolos internacionais, contudo não há unanimidade quanto ao uso de doses protocolares destas drogas. Estudos recentes indicam resultados interessantes quanto ao uso de glicocorticóides (baixa dose) em tratamento inicial da DECHa quando associados a baixa toxicidade e baixos indicadores de infecções por oportunistas e sobrevida de pacientes, indicando possivelmente um potencial esquema de tratamento a ser adotado em estudos clínicos prospectivos. Anticorpos monoclonais estão sendo desenvolvidos contra importantes partes da patogênese da DECH.

Muitos desses agentes mostram uma mínima toxicidade e uma ótima eficácia quando em combinação com um ou mais agentes, apresentando-se como um futuro promissor para a profilaxia e tratamento da DECH. A depleção de células T é mais uma vertente em estudo para ser usada na profilaxia da DECHa. Apesar de os estudos já estarem na casa dos vinte anos, o papel da depleção das células T ainda não está bem estabelecido no transplante alogênico de medula óssea, isso porque a rejeição do enxerto e a recidiva de doenças neoplásicas pós-transplante limita o uso dessa técnica a situações com risco elevado de DECH.

Referências

- Moore T. Bone marrow transplantation. Disponível: <http://www.emedicine.com/ped/topic2909.htm> Acessado em 19/09/2005.
- Schwinghammer TL, Bloom EJ. Pharmacologic prophylaxis of acute graft versus host disease after allogeneic marrow transplantation. *Clin.Pharm.* 1993 Out; 12 (10): 736-61.
- Paton EJA, Coutinho MA, Voltarelli JC. Diagnóstico e tratamento de complicações agudas do transplante de células progenitoras hematopoiéticas. *Medicina Ribeirão Preto.* 2000 Jul/Set; 33: 264-77.
- Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, Khouri I, Ueno NT, Mehra R *et al.* Risk factors for acute graft versus host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood.* 1999 Ago 15; 94 (4):1465-70.
- Bruner RJ, Farag SS. Monoclonal antibodies for the prevention and treatment of graft versus host disease. *Semin Oncol.* 2003 Ago; 30 (4):509-19.
- Nash A, Pepe MS, Storb R, Longton G, Pettinger M, Anasetti C *et al.* Acute graft versus host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood.* 1992 Out 1; 80 (7): 1838-45.
- Chao NJ, Schmidt GM, Niland JC, Amylon MD, Dagus AC, Long GD *et al.* Cyclosporine, methotrexate and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft versus host disease. *The New England Journal.* 1993 Out 21; 329 (17): 1225-30.
- Zikos P, Lint MTV, Frassoni F, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D *et al.* Low transplant mortality in allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia: a randomized study of low-dose cyclosporin versus low-dose cyclosporin and low-dose methotrexate. *Blood.* 1998 Mai 13; 91 (9): 3503-08.
- Deeg JH, Lin D, Leisenring W, Boeckh M, Anasetti C, Appelbaum FR *et al.* Cyclosporine or cyclosporine plus methylprednisolone for prophylaxis of graft versus host disease: a prospective, randomized trial. *Blood.* 1997 Mai 15; 89 (10): 3880-87.
- Lint MTV, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scimé R, Locatelli F *et al.* Early treatment of acute graft versus host disease with high- or low- dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the italian group for bone marrow transplantation. *Blood.* 1998 Out 1; 92 (7): 2288-93.
- Nash RA, Piñeiro LA, Storb R, Deeg HJ, Fitzsimmons WE, Furlong T *et al.* FK 506 in combination with methotrexate for the prevention of graft versus host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors. *Blood.* 1996 Nov 1; 88 (9): 3634-41.
- Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM *et al.* Phase 3 study comparing methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood.* 2000 Set 15; 96 (6): 2062-68.
- Bornhäuser M, Schüller U, Porksen G, Naumann R, Geissler G, Thiede C *et al.* Mycophenolate mofetil and cyclosporine as graft versus host disease prophylaxis after allogeneic blood stem cell transplantation. *Transplantation.* 1999 Fev 27; 67 (4): 499-504.
- Basara N, Blau WI, Kiehl MG, Römer E, Rudolphi M, Bischoff M *et al.* Efficacy and safety of Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplantation recipient. *Transplant Proc.* 1998 Dez; 30 (8): 4087-89.
- Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti C, Papadopoulos EB, Giralt S, Khouri I *et al.* Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft versus host disease. *Blood.* 2000 Jan 1; 95 (1): 83-89.
- Couriel D, Saliba R, Hicks K, Ippoliti C, Lima M, Hosing C *et al.* Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood.* 2004 Ago 1; 104 (3): 649-54
- Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, Carpenter PA, McDonald GB, Deeg HJ, Nash RA, Flowers MED, Doney K, Lee S, Marr KA, Furlong T, Storb R, Appelbaum FR and Martin PJ. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood,* 2009 March 26; 113(13): 2888-94.

Acknowledgments

We would like to thank to all clinical, technical personnel and the directive board of the Bone Marrow Transplantation Unit of Hospital Evangélico and also the Coordination of Post-graduation Studies in Clinical Immunology of Universidade Positivo - Curitiba - Paraná to support this research throughout the years of 2006 to 2007. This research project was financially supported by the Scientific Committee of the Universidade Positivo,

Correspondência:

Rogério Saad Vaz, BMD, PhD
 Clinical immunology Research Group (NFARBIO)
 Biomedical Sciences Undergraduate Program Coordinator
 Faculdades Pequeno Príncipe – FPP & Instituto Pelé Pequeno Príncipe - IPPP
 Av. Iguazú, nº. 333
 80230-020 – Curitiba - PR – Brazil
 Fone: +55-41-3310.1500 Ext: 1521
 E-mail: rogeriovaz@fpp.edu.br