

Atualização / Update

## Doença enxerto versus hospedeiro aguda A-GVHD

### *Acute graft-versus-host disease*

Wellington Azevedo

*A doença enxerto contra hospedeiro aguda (A-GVHD) é síndrome sistêmica que acomete pacientes transplantados de medula óssea que recebem linfócitos imunocompetentes. A fisiopatologia do fenômeno é complexa e envolve uma série de respostas de diversos efetores imunológicos a estímulos antigênicos naturais ou que são expressos devido ao dano tecidual provocado pela doença ou pelo condicionamento. A ocorrência desta complicação é frequente em transplantes de medula óssea e determina, em grande parte, a evolução clínica do paciente. Neste capítulo são discutidos aspectos da biologia da doença do enxerto versus hospedeiro aguda, da sua evolução clínica e do manejo profilático e terapêutico deste problema, que pode ser devastador para pacientes submetidos a transplantes alogênicos de medula óssea. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32 (Supl. 1):16-21.*

**Palavras-chave:** Transplante de medula óssea; transplante de células-tronco hematopoiéticas; doença enxerto-hospedeiro.

### Introdução

Barnes e Loutit descreveram pela primeira vez (em camundongos) o que é hoje conhecido como doença do enxerto *versus* hospedeiro (A-GVHD), uma síndrome chamada "secundária" para diferenciá-la da doença "primária" da irradiação corporal. Camundongos receberam células alogênicas de baço e, após irradiação, desenvolveram doença fatal secundária (anormalidades da pele e diarreia), que foi um resultado da introdução de células imunologicamente competentes em um hospedeiro imunossuprimido.<sup>1</sup>

A-GVHD em humanos ocorre após transplante alogênico de células-tronco, com características semelhantes às observadas em estudos com animais. A-GVHD aguda descreve uma síndrome composta por dermatite, hepatite e enterite desenvolvendo dentro de 100 dias do transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas (TCTH alo).

### Fisiopatologia

Vários critérios, como inicialmente descrito por Billingham,<sup>2</sup> em 1966, são tradicionalmente necessários para

diagnosticar A-GVHD, incluindo as seguintes:

- O enxerto deve conter células imunologicamente competentes.
- O receptor deve possuir antígenos que estão faltando no doador do enxerto para que ele pareça estranho ao enxerto e, portanto, estimular antígenoicamente células imonologicamente ativas do enxerto.
- O receptor deve ser incapaz de montar uma reação imunológica eficaz contra o enxerto.

Pacientes com risco de A-GVHD, conforme descrito na Tabela 1.

#### *Mortalidade / Morbidade*

- O grau de A-GVHD aguda é preditivo da evolução do paciente, com as maiores taxas de mortalidade em pessoas com graus III e IV.

A resposta ao tratamento também é preditiva de resultados em A-GVHD dos graus II-IV. Pacientes sem resposta ou com progressão têm uma taxa de mortalidade tão elevada como 75% em comparação com 20%-25% naqueles com uma resposta completa.

Professor associado. Clínica Médica. Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte-MG.

**Correspondência:** Wellington Azevedo

Av. Brasil, 886 - 8º andar – Santa Efigênia

30140-001 – Belo Horizonte-MG – Brasil

Tel.: (55 31) 3274-6343

E-mails: azevedow@hematologia.com.br - azevedow@medicina.ufmg.br

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000060

Tabela 1. Procedimentos associados com um risco elevado de A-GVHD \*

Procedimento	Grupos de Alto Risco
HCT Alogênico	Pacientes recebendo nenhuma A-GVHD profilaxia Pacientes mais idosos Beneficiários do HLA-nonidentical células estaminais Beneficiários do enxerto de doadores— Receptores de transplantes de doadores não relacionados
Transplantes de órgãos sólidos (órgãos contendo tecido linfóide)	Beneficiários do transplante de intestino
Transfusão de produtos sanguíneos irradiados	Neonatos e fetos Pacientes com imunodeficiência congênita síndromes Os pacientes que recebem imunossuppressores Quimiorradioterapia Os pacientes que recebem doações de sangue direcionado parcialmente HLA-idênticos, HLA-homólogo doadores

\* Modificado de Ferrara e Deeg, 1991  
HLA = O antígeno leucocitário humano

## Clínica

### História

#### *A-GVHD aguda*

- A-GVHD aguda pode inicialmente aparecer como uma erupção cutânea pruriginosa ou dolorosa (mediana de início, dia +19 após o transplante; intervalo, +5-+47 d).<sup>2</sup>
- Uma forma hiperaguda de A-GVHD tem sido descrita, incluindo febre, eritrodermia generalizada e descamação desenvolvendo de 5-14 dias após o transplante.
- Além da pele, o fígado é um alvo dos mais frequentemente envolvidos na A-GVHD aguda, onde a doença provoca elevação da bilirrubinas, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina em níveis semelhantes aos observados em icterícia colestática. Prurido intenso por hiperbilirrubinemia pode complicar as manifestações cutâneas, no entanto coma hepático é raramente observado.
- A-GVHD aguda pode envolver o intestino delgado e cólon distal, resultando em diarreia, sangramento intestinal, dor abdominal e íleo. A diarreia é caracteristicamente esverdeada, mucoide, acuosa, e eliminação de frações exfoliadas de mucosa. Diarreia volumosa pode persistir apesar da cessação da ingestão oral. Aproximadamente 13% dos pacientes que recebem transplantes HLA-idênticos podem apresentar infestações dispépticas ou entéricas, como anorexia e dispepsia sem diarreia. Isto é mais comum em pacientes mais idosos.
- A-GVHD aguda também tem sido associada com aumento do risco de doenças infecciosas e também não infecciosas. Pneumonias,<sup>1</sup> cistite hemorrágica com agentes infecciosos, trombocitopenia e anemia. Síndrome hemolítico-urêmica (microangiopatia trombótica) tem sido observada em pacientes que desenvolveram A-GVHD grave e estão em uso de CSA.

## Causas

Fatores determinantes da ocorrência e gravidade de A-GVHD estão listados a seguir.

#### *Doador-hospedeiro*

- A incidência de A-GVHD aumenta com doadores não aparentados quando comparada com doadores aparentados.
- Com crescente disparidade HLA, a incidência e severidade da A-GVHD aumentam.
- Diferença de sexo, incompatibilidade e o aumento da idade dos doadores e dos receptores tendem a aumentar a frequência de A-GVHD.

#### *Fonte de células-tronco*

- Criopreservação de medula antes da sua infusão aparentemente reduz a taxa de A-GVHD (*T cell depletion?*).
- Uso de sangue de cordão umbilical, em vez de medula, também pode reduzir a incidência de A-GVHD.
- Células-tronco periféricas (PBSC) podem aumentar a incidência de A-GVHD crônica.

#### *Imunomodulação*

- A eficácia da profilaxia para pós-transplantados imunossuppressores afeta o desenvolvimento da A-GVHD.
- Terapêutica tripla com o CSP, (MTX) e prednisona reduz a incidência de A-GVHD em comparação com a terapêutica com CSA e MTX sozinho, mas pode aumentar a incidência de complicações.<sup>1,2</sup>

#### *Altas doses de quimioterapia e radioterapia*

- Após a quimioterapia em altas doses, os níveis circulantes de citocinas aumentam, o que é conhecido como

Tabela 2. Estadiamento clínico da A-GVHD aguda

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

Tabela 3. A classificação clínica da A-GVHD aguda

Grau/ Estágio	Pele	Fígado	Intestino	Distúrbio funcional
0 (nenhum)	0	0	0	0
I (leve)	+ a ++	0	0	0
II (Moderado)	+ a +++	+	+	+
III (grave)	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++
IV (com risco de vida)	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	+++

uma tempestade de citocina. Essas citocinas são capazes de aumentar a capacidade do enxerto de reconhecer e reagir contra antígenos dos receptores.

- Altas doses de quimioterapia também podem levar a lesão tecidual, expondo antígenos crípticos em certos órgãos (por exemplo, pele, fígado, intestino).

- Regimes de condicionamento incluindo irradiação corporal total estão associados com um aumento na incidência e gravidade da A-GVHD em comparação com quimioterapia isoladamente.

- Administração de quimioterapia não mieloblátiva, mas imunossupressora, seguida de transplante alogênico (minidose de transplantes, ou transplante não mieloablativo) diminui a tempestade de citocina e reduz o dano tecidual imediato. Esta estratégia reduz a incidência de A-GVHD e destina-se à obtenção de um efeito enxerto *versus* tumor para o controle da doença.<sup>3</sup>

### Diagnósticos diferenciais<sup>2</sup>

- Eritema multiforme (Síndrome de Stevens-Johnson)
- Gastroenterite, bacteriana
- Gastroenterite viral
- Hepatite viral

*Outros problemas a serem considerados:*

- Toxicidade aguda da pele da radiação (irradiação corporal total)

- Toxicidade hepatobiliar da quimioterapia ou da radioterapia (doença veno-oclusiva do fígado)
- Diarreias inflamatórias ou infecciosas

### Workup

#### Avaliação laboratorial<sup>2</sup>

##### *Hemograma completo*

- A-GVHD aguda costuma não ocorrer antes da pega do transplante.

- Função deficiente do enxerto pode ser um sinal de citopenias imunologicamente determinadas (por exemplo, trombocitopenia, anemia, leucopenia), que pode ser observado com A-GVHD.

- Testes de função hepática (Bilirrubinas, AST, ALT, fosfatase alcalina, proteínas totais, albumina e provas de coagulação)

- Hipoalbuminemia é geralmente devida à A-GVHD intestinal, proteína associada a perdas e ao balanço nitrogenado negativo.

Eletrólitos e exames bioquímicos (Potássio, magnésio, bicarbonato, sódio) podem se alterar.

Diarreia e pouca ingestão de líquidos podem provocar graves anomalias eletrolíticas.

## Estudos de Imagem<sup>2</sup>

Ultrassonografia hepática e Doppler podem ser usados para distinguir A-GVHD de outras causas de icterícia colestática ou anomalias da função hepática, tais como colestite e doença veno-oclusiva do fígado.

Exames contrastados podem auxiliar, assim como procedimentos endoscópicos.

## Tratamento<sup>1,2,8</sup>

### Cuidados médicos

#### *Profilaxia primária*

- O padrão de profilaxia para A-GVHD é a utilização de CSA/MTX por seis meses em transplantes alogênicos de medula óssea. Níveis CSA devem ser mantidos acima de 200 ng/mL.<sup>1,2,8</sup>

- A substituição de CSP A pelo tacrolimus tem sido frequentemente utilizada, especialmente em transplantes de doadores não aparentados, pois isso pode melhorar o controle da A-GVHD, apesar de não aumentar a sobrevida. A adição de prednisona ao esquema profilático reduz também a incidência de A-GVHD, mas não altera sobrevida global e aumenta a incidência de complicações, principalmente infecciosas.

- Globulina antitimocítica (ATG) administrada antes do TMO, no condicionamento, reduz significativamente o risco de A-GVHD aguda grau III ou IV e A-GVHD crônica extensa, mas não altera a sobrevida, possivelmente devido ao aumento do risco de infecção. Depleção de células T também foi tentada (na década de 1980), reduzindo a incidência de A-GVHD, mas as complicações são, em geral, graves e pioram a sobrevida dos pacientes.<sup>4</sup>

- Outros agentes que foram estudados para a profilaxia de A-GVHD incluem combinações ou substituições por outros agentes, como micofenolato mofetil, sirolimus, pentostatin, Campath-1H®, fator de crescimento queratinócitos (KGF), etc. No entanto, destas, a utilização de MMF é a única alternativa que tem sido utilizada ao MTX, mas mesmo assim sem comprovação da sua eficiência em estudos humanos.<sup>1</sup>

#### *Terapia primária*

- Para o A-GVHD na pele, de grau I, a observação ou uso de corticosteroides tópicos (por exemplo, triancinolona 0,1%) pode ser utilizado.

- Tratamento sistêmico é indicado em pacientes com grau II-IV A-GVHD aguda. O tratamento consiste na continuação da profilaxia CSA (tacrolimus ou MMF) e adicionando metilprednisolona. Doses variadas foram utilizadas (faixa de 1-60 mg/kg), mas a dose mais comumente utilizada é a dose de 2 mg/kg/d, dada em duas doses divididas. O tempo médio de resolução de A-GVHD aguda é de 30-42 dias. Nos pacientes

que respondem à terapia inicial, a redução das doses de corticoide pode ser progredida, minimizando os efeitos colaterais de curto prazo.

- Outras terapias são ATG, CSP sozinho, micofenolato mofetil, daclizumab, anti-receptor de IL-2, a imunotoxina anti-CD5-I específica e uma imunotoxina (ricina) ligada a anticorpos monoclonais (“pan” T) têm sido utilizadas. Estes agentes podem ser usados sozinhos ou em combinação. Não há dados de ensaios controlados bem conduzidos que demonstrem a eficiência e eficácia destes procedimentos.<sup>1</sup>

- Novas terapias como a adição de células mesenquimais derivadas de doadores aparentados ou não utilizadas em pacientes refratários a tratamento com corticosteroides mostram taxas de resposta inicial de 90%, embora 31% dos pacientes necessitaram de uma segunda linha de agente de controle da doença. Esta estratégia é promissora e deve ser testada em ensaios clínicos controlados.<sup>5,6,7</sup>

#### *Terapia secundária<sup>1</sup>*

- O fracasso da terapia inicial é definido como a progressão da A-GVHD aguda após três dias, ausência de resposta após sete dias, ou resposta incompleta após 14 dias de tratamento com metilprednisolona. A terapia secundária é geralmente iniciada nestes casos de A-GVHD “esteroide-refratária”.

- ATG ou múltiplos pulsos de metilprednisolona (em doses mais elevadas do que as utilizadas na terapia inicial) têm uma taxa de resposta de cerca de 40%.

- Micofenolato mofetil (MMF), dose de 2 g por dia, quando adicionados ao regime de esteroide, pode produzir resposta global de até 62%.

- Anticorpo monoclonal Muromomab-CD3 (Orthoclone OKT3) tem mostrado uma certa vantagem, mas é associado com um aumento de 24% da incidência de vírus Epstein-Barr linfoproliferativo associado à síndrome.

- Anticorpo anti-Tac para o receptor de IL-2 humanizado mostra uma taxa de 40% de resposta clínica em ensaios clínicos. Os anticorpos monoclonais contra o braço eferente da A-GVHD, tais como os de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), têm produzido respostas parciais.

- Psoralênicos e irradiação ultravioleta A (PUVA), podem ser benéficos para lesões cutâneas da A-GVHD e podem melhorar a sobrevida em alguns pacientes com A-GVHD esteroide-resistente. ECP, em um estudo fase II, atingiu uma resposta em 60% esteroide-refratária A-GVHD três meses após o início do tratamento. Melhores respostas são observadas em pacientes com envolvimento da pele apenas.<sup>8</sup>

- Aproximadamente 12% dos pacientes com A-GVHD resistente a CSA podem responder a uma conversão para o tacrolimus. Nos pacientes que desenvolvem neurotoxicidade pela CSA, o tratamento pode ser mudado e mantido com tacrolimus.

### Novas terapias

Novas drogas, incluindo anticorpos monoclonais e imunotoxinas (visilizumab, daclizumab, infliximab, denileukin difitox) têm sido testadas para tratamento de A-GVHD aguda, mas os resultados ainda são prematuros para definir o uso destes agentes na prática clínica.

A pentostatina em 1,5 mg/m<sup>2</sup> produz taxa de resposta parcial e completa de 64% e 14%, respectivamente, e também foi eficaz em pacientes que foram retratados em progressão.<sup>1,2</sup>

### Cuidados de suporte

- O controle da dor com analgésicos para pacientes com úlceras dolorosas da boca pode facilitar a ingestão oral. Beclometasona oral pode melhorar a ingestão oral, náuseas e diarreia sem causar toxicidade local ou sistêmica.

- Octreotida pode controlar a diarreia em A-GVHD intestinal.<sup>1,2</sup>

- Profilaxia antiviral (por exemplo, para herpes simples, citomegalovírus [CMV]) pode impedir infecção orofaríngea e pneumonia intersticial em pacientes com A-GVHD refratária.

- Antifúngicos (por exemplo, novos triazóis, anfotericina B liposomal) podem ser úteis para prevenir e tratar infecções fúngicas. Posaconazol é aprovado para a profilaxia contra a aspergilose invasiva em pacientes em tratamento para A-GVHD crônica.

- O ácido retinoico é utilizado para a síndrome sicca ocular, e pilocarpina (Salagen®) para manifestações orais.

- Clonazepam é usado para tratar manifestações neuromusculares (por exemplo, dores musculares, cólicas e espasmos).

- Pacientes com estágio IV pele A-GVHD podem ser mais bem tratados na unidade de queimados, onde o pessoal deve prestar meticulosa atenção para a pele e cuidados de nutrição e controle das infecções.

### Dieta<sup>1,2</sup>

Trato intestinal em repouso e hiperalimentação parenteral para pacientes com A-GVHD aguda e diarreia severa.

Os doentes devem avançar lentamente para uma dieta branda como tolerado.

### Follow-up

#### Outros cuidados hospitalares

Tratar a diarreia grave com octreotide, IV hidratação para evitar a desidratação, e nutrição parenteral total em pacientes com severa má absorção.

Tratar infecções e prescrever antibióticos profiláticos, antivirais e antifúngicos.

Os pacientes podem precisar de cuidados intensivos, principalmente os com A-GVHD de grau IV lesões da pele

(ou seja, bolhas, vesículas), que pode ser semelhante ao atendimento de queimaduras de segundo grau.

### Prevenção tardia<sup>1,2,9</sup>

Fatores relacionados a doadores e receptores a serem abordados:

- Aperfeiçoamento de métodos para selecionar o doador com base na caracterização molecular de HLA classe I e II antígenos HLA pode minimizar a disparidade entre doador e receptor e, portanto, diminuir a incidência de A-GVHD.

- Uso de produtos sanguíneos CMV-soronegativos para um receptor de células de doador CMV-soronegativo parece reduzir o risco de infecção por CMV e DECH no receptor.

Fluxo laminar protetor com isolamento e descontaminação intestinal pode diminuir a incidência de A-GVHD e melhorar a sobrevida em pacientes com anemia aplásica em TMO.

#### Profilaxia imunossupressora pós-transplante utilizada

- Agente imunossupressor único ou combinações de agentes têm sido utilizados para impedir a DECH aguda. O mais comum eficaz regime consiste em CSA administrado por 180 dias, combinado com MTX administrada nos dias 1, 3, 6 e 11. A combinação é melhor do que qualquer agente administrado sozinho. No estudo 1, a adição de prednisona em dias 7-180 reduziu mais a incidência de A-GVHD aguda de 23% para 9%.

- FK506, um dos mais potentes imunossupressores, como a CSA, também está sendo usado em combinação com MTX e parece ser mais eficaz do que o CSA para evitar A-GVHD aguda, especialmente em pacientes que receberam transplante de um doador não aparentado. A incidência acumulada de A-GVHD crônica também parece ser menor com a combinação FK506-MTX (48%) do que com a combinação CSP-MTX (64%). Imunossupressão prolongada (que se estende para além dos habituais 180 dias) pode ser indicada para pacientes com alto risco para A-GVHD crônica (ou seja, pacientes que tiveram A-GVHD aguda).

Ig IV profilática, quando administrada semanalmente por 90 dias após o transplante, reduz a incidência e mortalidade de A-GVHD aguda.

Depleção de células T por métodos *in vitro* (por exemplo, aglutinação com soja-lecitina, contracentrifugação, utilização de anticorpos contra linfócitos T ou dos seus subgrupos) pode reduzir substancialmente a incidência e gravidade da A-GVHD aguda e crônica. No entanto, a taxa de sobrevida global não é melhorada devido a um aumento da incidência de falha do enxerto e de recidiva das leucemias.

Outros tratamentos para evitar tanto a A-GVHD aguda quanto a crônica estão sendo testados. Exemplos incluem

rapamicina, micofenolato mofetil, trimetrexato, fludarabina, e radiação UV.

### Prognóstico

O grau de DECH aguda correlaciona bem com o desfecho, bem como a resposta ao tratamento.

- Pacientes que alcançam uma resposta completa têm cerca de 22% de mortalidade em comparação com uma taxa de 75% de pacientes que tenham A-GVHD progressiva ou que não responderam ao tratamento inicial.
- Fatores associados à sobrevivência de pacientes com A-GVHD crônica são relacionados à ocorrência e ao sucesso do tratamento da forma aguda da doença.

### Orientações ao paciente<sup>1,2,3</sup>

Prevenção da exposição excessiva ao sol, usando protetor solar, uso de sombrinhas/guarda-chuva e vestuário adequado, pode reduzir a incidência de queimaduras solares, o que pode exacerbar as reações de A-GVHD.

Os pacientes devem prestar atenção ao bom cuidado da pele, usando cremes ou loções hidratantes para evitar a ruptura da pele. Evitar banhos quentes e uso exagerado de sabonetes.

Enquanto recebendo corticoterapia, os pacientes devem ser encorajados a manter o tônus muscular, evitando atividade sedentária e fazer exercício regularmente.

Os pacientes devem evitar a exposição desnecessária às infecções potencialmente perigosas enquanto estiverem recebendo tratamento altamente imunossupressor para A-GVHD. Exemplos de exposição desnecessária é a inalação de esporos de fungos do solo, enquanto jardinagem, trabalhando em fazendas, e trabalhando ou convivendo com animais, etc.

A dieta deve ser "pobre em bactérias"

### Abstract

*Graft versus host disease (A-GVHD) is a systemic disease that affects bone marrow transplant patients receiving immunocompetent lymphocytes. The pathophysiology of this phenomenon is complex and involves a number of different effector immune responses to antigenic stimuli that are expressed due to tissue damage caused by disease or conditioning. This complication is frequent in bone marrow transplants and often determines the clinical outcome. In this chapter we discuss aspects of the biology of chronic graft versus host disease, its clinical evolution and the prophylactic and therapeutic management of this problem which can be devastating for patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):16-21.*

**Key words:** Bone marrow transplantation; graft vs host disease; hematopoietic stem cell transplantation.

### Referências Bibliográficas

1. Chao NJ, Chen BJ. Prophylaxis and treatment of acute graft-versus-host disease. *Semin Hematol.* 2006;43(1):32-41.
2. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood.* 2007;109(10):4119-26.
3. Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, Milligan DW, Kottaridis PD, Verfuert S, *et al.* Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. *Blood.* 99(1);2002:1071-8.
4. Lu DP, Dong L, Wu T, Huang XJ, Zhang MJ, Han W, *et al.* Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood.* 2006;107(8):3065-73.
5. Taylor PA, Lees CJ, Blazar BR. The infusion of ex vivo activated and expanded CD4(+)/CD25(+) immune regulatory cells inhibits graft-versus-host disease lethality. *Blood.* 2002;99(10):3493-9.
6. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, *et al.* Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet.* 2008;371(9624):1579-86.
7. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood.* 2005;105(4):1815-22.
8. Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, Fischer G, Rosenmayr A, Keil F, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood.* 2000;96(7):2426-2431.
9. Solomon SR, Mielke S, Savani BN, Montero A, Wisch L, Childs R, *et al.* Selective depletion of alloreactive donor lymphocytes: a novel method to reduce the severity of graft-versus-host disease in older patients undergoing matched sibling donor stem cell transplantation. *Blood.* 2005;106(3):1123-9.

Este artigo foi avaliado pelos coordenadores das Diretrizes do Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Luis Fernando Bouzas, Prof. Julio Cesar Voltarelli e Nelson Hamerschlak, e publicado após avaliação e revisão do editor, Milton Artur Ruiz.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 05/11/2009

Aceito: 23/11/2009