

Manifestações dermatológicas da doença enxerto versus hospedeiro em pacientes submetidos a transplante de medula óssea

Dermatologic manifestations of graft-versus-host disease in patients undergoing bone marrow transplantation

Manifestaciones dermatológicas de la enfermedad injerto contra huésped en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea

Recebido: 25/05/2022 | Revisado: 12/06/2022 | Aceito: 12/06/2022 | Publicado: 22/06/2022

Thaís Rodriguez Pontes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9165-9796>

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Brasil

E-mail: rodriguez.thaais@gmail.com

Ester Morais dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1090-927X>

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: stmorais@gmail.com

Rafael Tavares Jomar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4101-7138>

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Brasil

E-mail: rafaeljomar@yahoo.com.br

Resumo

As complicações do transplante de células-tronco hematopoéticas se dão pela histocompatibilidade entre receptor e doador, sendo a mais grave delas a doença enxerto versus hospedeiro (do inglês *graft-versus-host disease* - GVHD) que pode se apresentar de forma aguda (GVHDA) ou crônica (GVHDC) com manifestações dermatológicas observadas em ambas. O objetivo deste estudo foi descrever as manifestações dermatológicas da GVHD em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas. Trata-se de um estudo retrospectivo de caráter descritivo, cuja fonte de dados foram os prontuários dos pacientes que realizaram transplante de células-tronco hematopoéticas do tipo alogênico entre os anos 2015 e 2020 em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia localizado na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. Análises estatísticas simples descreveram as variáveis investigadas. Dos 89 pacientes que desenvolveram GVHD, a maior parte desenvolveu GVHDA, sendo 57 na forma clássica e 14 na forma tardia. O tempo médio entre o transplante e a GVHD foi de 84,19 dias, sendo de 38,03 dias para os casos agudos clássicos, de 235,42 dias para os agudos tardios e de 146,08 dias para os crônicos. Tanto na GVHDA quanto na GVHDC, as manifestações dermatológicas mais frequentes foram eritema, mácula, prurido e descamação e as regiões anatômicas de maior ocorrência foram tórax, face e membros superiores. A oportuna identificação das manifestações dermatológicas da GVHD em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas depende de anamnese detalhada e minucioso exame físico.

Palavras-chave: Transplante de medula óssea; Doença enxerto-hospedeiro; Manifestações cutâneas.

Abstract

Complications of hematopoietic stem cell transplantation are due to the histocompatibility between recipient and donor, the most serious of which is graft-versus-host disease (GVHD), which can present in an acute form (aGVHD) or chronic form (cGVHD) with dermatological manifestations observed in both. The aim of this study was to describe the dermatological manifestations of GVHD in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. This is a retrospective descriptive study, whose data source were the medical records of patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between 2015 and 2020 in a High Complexity Oncology Care Center located in the city from Rio de Janeiro, Brazil. Simple statistical analyzes described the variables investigated. Of the 89 patients who developed GVHD, most developed aGVHD, 57 in the classic form and 14 in the late form. The mean time between transplantation and GVHD was 84.19 days, being 38.03 days for classic acute cases, 235.42 days for late acute cases and 146.08 days for chronic cases. In both aGVHD and cGVHD, the most frequent dermatological manifestations were erythema, macula, pruritus and desquamation, and the most frequent anatomical regions were the chest, face and upper limbs. The timely identification of the dermatological manifestations of GVHD in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation depends on a detailed anamnesis and a thorough physical examination.

Keywords: Bone marrow transplantation; Graft vs host disease; Skin manifestations.

Resumen

Las complicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas se deben a la histocompatibilidad entre receptor y donante, siendo la más grave la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), que puede presentarse de forma aguda (EICHa) o crónica (EICHc) con manifestaciones dermatológicas observadas en ambos. El objetivo de este estudio fue describir las manifestaciones dermatológicas de la EICH en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas. Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, cuya fuente de datos fueron las historias clínicas de pacientes que se sometieron a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas entre 2015 y 2020 en un Centro de Atención Oncológica de Alta Complejidad ubicado en la ciudad de Río de Janeiro, Brasil. Análisis estadísticos simples describieron las variables investigadas. De los 89 pacientes que desarrollaron EICH, la mayoría desarrolló EICHa, 57 en la forma clásica y 14 en la forma tardía. El tiempo medio entre el trasplante y la EICH fue de 84,19 días, siendo 38,03 días para los casos agudos clásicos, 235,42 días para los casos agudos tardíos y 146,08 días para los casos crónicos. Tanto en la EICHa como en la EICHc, las manifestaciones dermatológicas más frecuentes fueron eritema, mácula, prurito y descamación, y las regiones anatómicas más frecuentes fueron el tórax, la cara y los miembros superiores. La identificación oportuna de las manifestaciones dermatológicas de la EICH en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas depende de una anamnesis detallada y un examen físico completo.

Palabras clave: Trasplante de médula ósea; Enfermedad injerto contra huésped; Manifestaciones cutánea.

1. Introdução

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é utilizado como forma de tratamento de doenças hematológicas malignas e não malignas quando os tratamentos conservadores não obtêm sucesso, consistindo na substituição da medula óssea doente por outra saudável com a finalidade de restaurar suas funções. A obtenção de células-tronco hematopoéticas se dá por meio de punções em ossos longos, aférese de sangue periférico e coleta de sangue de cordão umbilical e placentário (Marques, et al., 2018; Pasquini, et al., 2013).

Para ser submetido ao TCTH é necessário ter a doença de base erradicada. Logo, o receptor deve passar por uma terapêutica de aplasia medular, na qual recebe quimioterapia - associada ou não à radioterapia - com a finalidade de diminuir uma possível rejeição ou reação às células-tronco hematopoéticas transplantadas (Izu, et al., 2021; Kenyon & Babic, 2018; Pasquini, et al., 2013).

Existem duas modalidades de TCTH - autólogo e alogênico - e sua escolha se dá de acordo com a doença de base, condições clínicas e disponibilidade de um doador. No transplante autólogo as células-tronco hematopoéticas são provenientes do próprio receptor e no transplante alogênico, de um doador - parente do receptor ou não. Antes da eleição do transplante alogênico é preciso investigar a histocompatibilidade entre doador e receptor, analisando o antígeno leucocitário humano (HLA) e a compatibilidade do sistema ABO e Rh (Cordeiro, et al., 2021; Izu, et al., 2021; Kenyon & Babic, 2018).

As complicações do TCTH se dão pela histocompatibilidade entre receptor e doador e a mais grave delas é a doença enxerto versus hospedeiro (do inglês *graft-versus-host disease* - GVHD), definida como uma síndrome sistêmica que acomete os sistemas gastrointestinal, hepático e tegumentar, sendo potencialmente fatal em transplantes alogênicos (Kenyon & Babic, 2018; Pasquini, et al., 2013).

A GVHD pode se apresentar de forma aguda (GVHDa) ou crônica (GVHDc). A GVHDa se subdivide em clássica, quando ocorre até 100 dias após o TCTH, e em tardia, quando ocorre após 100 dias do TCTH, mas com manifestações características da forma aguda. A GVHDc não possui tempo para se manifestar como a GVHDa e, por isso, é classificada conforme suas características clínicas. Tanto na GVHDa como na GVHDc são observadas manifestações dermatológicas caracterizadas por, respectivamente, erupções maculopapulares pruriginosas ou eritematosas e líquen plano, vitiligo e esclerodermia (Jagasia, et al., 2015; Kenyon & Babic, 2018; Kunke, et al., 2021; Silva, Bouzas & Filgueira, 2005).

Como cerca de três mil TCTH são realizados no Brasil anualmente (Associação da Medula Óssea, 2020), a assistência em saúde nessa área especializada requer competências para a identificação oportuna das primeiras manifestações da GVHD bem como oferta de tratamento adequado. Sendo assim, estudos acerca da assistência prestada a pacientes submetidos a TCTH

e, sobretudo, acerca da prevenção, identificação e tratamento de GVHD são de suma importância (Cordeiro, et al., 2021; Pinho, 2020; Registro Brasileiro de Transplantes, 2020) para subsidiar uma prática baseada em evidências. Dado que a extensa revisão de literatura realizada pelos autores revelou que estudos sobre as manifestações dermatológicas da GVHD e as regiões corporais mais afetadas por essa síndrome são escassos na literatura, o presente estudo busca preencher uma lacuna de pesquisa com a pretensão de avançar com o conhecimento acerca do tempo para ocorrência das primeiras manifestações dermatológicas da GVHD em pacientes submetidos a TCTH bem como de suas características.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi descrever as manifestações dermatológicas da GVHD em pacientes submetidos à TCTH.

2. Métodos

Foram empregadas as recomendações constantes na Iniciativa STROBE (Malta, et al., 2010) para guiar o relato deste estudo retrospectivo de caráter descritivo, cuja fonte de dados foram os prontuários dos pacientes de um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia - especializado em transplante de medula óssea e referência na área para o Ministério da Saúde do Brasil - localizado na cidade do Rio de Janeiro. Sua população alvo foram os pacientes submetidos ao TCTH do tipo alogênico no referido centro entre os anos 2015 e 2020: excluíram-se aqueles com idade inferior a 18 anos na data do TCTH e incluíram-se os que desenvolveram GVHD.

Os participantes foram selecionados a partir de uma lista disponibilizada pelo Núcleo de Informação, Ensino e Pesquisa do Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, onde constavam todos os pacientes submetidos ao TCTH no período investigado. Nessa lista foram identificados 141 TCTH do tipo alogênico, dos quais foram analisados 124 prontuários, dado que os 17 restantes não foram disponibilizados pelo Serviço de Arquivo e Documentação Médica, mesmo após três solicitações com intervalo de 15 dias entre elas durante a coleta de dados, que aconteceu ao longo do segundo semestre de 2021. Nos 124 prontuários analisados, identificou-se que 89 pacientes desenvolveram GVHD, os quais, portanto, compuseram a amostra final do estudo.

Coletaram-se as seguintes variáveis referentes ao momento da internação para submissão ao TCTH: sexo, data de nascimento, raça/cor da pele, data do TCTH, diagnóstico clínico e tipo de TCTH (alogênico não aparentado, alogênico aparentado, haploidentítico ou singênico). Variáveis referentes ao acompanhamento após a submissão ao TCTH também foram coletadas: tempo até a ocorrência das primeiras manifestações dermatológicas da GVHD (calculado em dias, a partir da diferença entre a data do TCTH e a data de ocorrência das primeiras manifestações dermatológicas), classificação da GVHD (GVHDa clássica, GVHDa tardia ou GVHDc) e suas primeiras manifestações dermatológicas.

O *software* Stata versão 15.0 foi utilizado para condução das análises estatísticas simples, que consistiram na exploração dos dados por meio da descrição da distribuição das variáveis contínuas (mediana, média, desvio-padrão, mínimo e máximo) e categóricas (frequências absoluta e relativa).

A condução do estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, que não julgou necessária a obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido, em 17 de maio de 2021 sob o número de parecer 4.716.120 e CAAE: 46304821.5.0000.5274.

3. Resultados

A maior parte dos pacientes desenvolveu GVHDa, sendo 57 na forma clássica e 14 na forma tardia. O tempo médio entre o TCTH e o desenvolvimento da GVHD foi de 84,19 dias (desvio-padrão: 103,41; mediana: 44; mínimo: 0; máximo: 556), sendo de 38,03 dias (desvio-padrão: 22,96; mediana: 34; mínimo: 0; máximo: 96) para os casos agudos clássicos, de 235,42 dias (desvio-padrão: 141,21; mediana: 165; mínimo: 118; máximo: 556) para os agudos tardios e de 146,08 dias

(desvio-padrão: 104,3; mediana: 135; mínimo: 9; máximo: 396) para os crônicos.

No tocante às características sociodemográficas, 58,43% dos indivíduos eram do sexo masculino, 53,93% de raça/cor da pele branca, com média de idade igual a 38,83 anos (desvio-padrão: 12,44; mediana: 38; mínima: 18; máxima: 68). Os diagnósticos clínicos que mais indicaram a submissão ao TCTH foram leucemia mieloide aguda (31,46%), leucemia linfóide aguda (23,59%) e leucemia mielóide crônica (14,60%), sendo que metade dos pacientes foi submetida a TCTH do tipo haploidentico (50,56%) (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização dos pacientes que desenvolveram a doença enxerto versus hospedeiro. Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, 2015-2020 (N = 89).

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	52	58,43
Feminino	37	41,57
Idade		
≤ 38 anos	45	50,56
> 38 anos	44	49,44
Raça/cor da pele		
Branca	48	53,93
Parda	20	22,47
Preta	19	21,35
Sem informação	02	2,25
Diagnóstico clínico		
Leucemia mieloide aguda	28	31,46
Leucemia linfóide aguda	21	23,59
Leucemia mieloide crônica	13	14,60
Síndromes mielodisplásicas	11	12,35
Anemia aplásica	08	8,98
Linfoma não Hodgkin	04	4,49
Linfoma de Hodgkin	02	2,24
Outros	02	2,24
Tipo de transplante		
Haploidentico	45	50,56
Alogênico não aparentado	24	26,97
Alogênico aparentado	19	21,35
Singênico	01	1,12

Fonte: Autores.

As manifestações dermatológicas mais frequentes da GVHD variaram de acordo com sua classificação, mas eritema, mácula, prurido e descamação foram comuns às GVHDa clássica, GVHDa tardia e GVHDc (Tabela 2).

Tabela 2. Manifestações dermatológicas da doença enxerto versus hospedeiro. Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, 2015-2020 (N = 89).

Manifestações dermatológicas	Doença enxerto versus hospedeiro		
	Aguda clássica n (%)	Aguda tardia n (%)	Crônica n (%)
Eritema	40 (70,17)	09 (64,28)	05 (27,77)
Exantema	22 (38,59)	07 (50,00)	-
Pápula	21 (36,84)	04 (28,57)	-
Mácula	13 (22,80)	03 (21,42)	02 (11,11)
Prurido	16 (28,07)	06 (42,85)	02 (11,11)
Descamação	14 (24,56)	01 (7,14)	03 (16,66)
Hipercromia	-	01 (7,14)	04 (22,22)
Hipocromia	-	-	03 (16,66)
Discromia	-	-	03 (16,66)
Foliculite	02 (3,50)	-	-
Vesícula	02 (3,50)	01 (7,14)	-
Vitiligo	-	-	03 (16,66)
Líquen plano	-	-	07 (38,88)
Eczema	01 (1,75)	-	01 (5,55)
Eritrodermia	01 (1,75)	-	-
Acne	-	01 (7,14)	-
Ressecamento	01 (1,75)	-	-

Fonte: Autores.

As regiões anatômicas mais frequentes das manifestações dermatológicas da GVHD foram tórax, face e membros superiores (Tabela 3).

Tabela 3. Regiões anatômicas das manifestações dermatológicas da doença enxerto versus hospedeiro. Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, 2015-2020 (N = 89).

Região anatômica	Doença enxerto versus hospedeiro		
	Aguda clássica n (%)	Aguda tardia n (%)	Crônica n (%)
Tórax	29 (50,87)	09 (64,28)	05 (27,77)
Face	26 (45,61)	03 (21,42)	07 (38,88)
Membros superiores	24 (42,10)	08 (57,14)	04 (22,22)
Palmas das mãos	16 (28,07)	05 (35,71)	02 (11,11)
Plantas dos pés	11 (19,29)	02 (14,28)	-
Membros inferiores	08 (14,03)	05 (35,71)	03 (16,66)
Pescoço	06 (10,52)	01 (7,14)	02 (11,11)
Abdome	04 (7,01)	01 (7,14)	02 (11,11)
Orelhas	05 (8,77)	02 (14,28)	-
Lábios	-	-	04 (22,22)
Corpo todo	03 (5,26)	-	-
Axila	01 (1,75)	-	01 (5,55)
Virilha	01 (1,75)	-	01 (5,55)
Couro cabeludo	-	-	03 (16,66)

Fonte: Autores.

4. Discussão

Descrever as manifestações dermatológicas da GVHD foi o principal objetivo do estudo. Sendo assim, seus resultados mostraram que eritema e exantema foram as mais incidentes nos casos de GVHDa e, em casos de GVHDC, foram líquen plano e hipercromia, o que está de acordo com a literatura (Bouzas, et al., 2010; Jagasia, et al., 2015; Murata, 2018). Entretanto, eritema, mácula, prurido e descamação foram comuns tanto na GVHDa como na GVHDC.

Dessa forma, o eritema é um sinal de alerta para os profissionais de saúde que assistem o paciente submetido a TCTH, principalmente nos três primeiros meses, visto que o tempo médio para o desenvolvimento de GVHD encontrado foi de 84

dias. Portanto, é fundamental que os profissionais realizem uma avaliação minuciosa da pele e registrem concisamente os achados dessa avaliação, posto que a GVHDa é a maior causa de morbimortalidade em pacientes submetidos a TCTH (Azevedo, 2010; Cordeiro, et al., 2021; Murata, 2018).

Nos casos de GVHDc a ocorrência de eritema e de descamação demonstra que houve uma sobreposição de sinais de GVHDa, visto que os sinais clássicos de GVHDc são líquen plano e hiperchromia (Bouzas, et al., 2010; Jagasia, et al., 2015). A sobreposição é um subtipo de GVHDc na qual podem ser encontrados tanto sinais clássicos da GVHDa quanto da GVHDc. Isto posto, sublinha-se a ocorrência de eritema em cinco casos e de descamação em três casos de GVHDc aqui investigados, configurando, assim, a síndrome de sobreposição (Bouzas, et al., 2010; Pasquini, et al., 2013). Isto reforça a importância de os profissionais realizarem um minucioso exame físico e possuírem conhecimento prévio das manifestações dermatológicas da GVHD em pacientes submetidos a TCTH a fim de investigá-las durante a inspeção.

A média de tempo de desenvolvimento de GVHD foi de 84 dias. Contudo, avaliando separadamente seus subtipos, observa-se que as médias estão num intervalo de um ano após a submissão ao TCTH. Logo, recomendamos que os pacientes sejam regularmente acompanhados por profissionais treinados no primeiro ano após a submissão ao TCTH a fim de que a investigação das primeiras manifestações de GVHD seja frequentemente realizada com o intuito de identificar oportunamente sua ocorrência e oferecer tratamento o mais precocemente possível.

Não foram encontrados na literatura a média de tempo em que as primeiras manifestações de GVHD surgem, tampouco o tempo em que o paciente deve ser acompanhado após submissão ao TCTH. Porém, Flowers e Martin (2015) apontam que a GVHDc pode se desenvolver até sete anos após o TCTH. Diante disso, é aconselhável acompanhar periodicamente os pacientes submetidos a TCTH por vários anos.

As regiões anatômicas de maior ocorrência de manifestações dermatológicas, tanto na GVHDa quanto na GVHDc, foram tórax, face e membros superiores. Na literatura o tórax aparece como a região corporal de maior acometimento, seguido por palmas das mãos, plantas dos pés e orelhas (Kenyon & Babic, 2018). Neste estudo a palma das mãos foi a única região anatômica presente nos três tipos de GVHD em comparação às outras apontadas pela literatura como as mais incidentes, ocorrendo mais na GVHDa, com 28,07% na forma clássica e 35,71% na forma tardia.

Ao serem avaliadas as regiões acometidas pela GVHD percebe-se que é de suma importância a realização de uma anamnese e de um exame físico completos, visto que algumas delas foram tórax, membros inferiores, plantas dos pés, axilas e virilhas. Em vista disso, a realização de registros concisos dos achados da anamnese e do exame físico e a documentação criteriosa da classificação da GVHD deve ser privilegiada (Bouzas, et al., 2010; Cordeiro, et al., 2021; Kenyon & Babic, 2018).

Diante disso, a oportuna identificação das manifestações dermatológicas da GVHD depende tanto do relato do paciente como do bom exercício das propedêuticas de cada profissional envolvido na assistência a pacientes submetidos a TCTH. Daí a importância de realizar o exame físico num ambiente adequado, conforme recomenda a Teoria Ambientalista de Florence Nightingale, na qual o ambiente em que se presta assistência ao paciente deve possuir uma boa iluminação, estar desprovida de sujidades, odores e ruídos (Nightingale, 1989). Dessa forma, é possível realizar uma anamnese completa e um minucioso exame físico (George, 2000; Porto, 2012), o que, consequentemente, levará a uma avaliação adequada das manifestações dermatológicas da GVHD e a sua correta classificação.

Os diagnósticos clínicos de maior indicação para o TCTH, segundo a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, são leucemia mieloide aguda e leucemia linfóide aguda (Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, 2020). No presente estudo, esses mesmos tipos de leucemia foram as maiores responsáveis por indicar a submissão ao TCTH, estando, desse modo, em consonância com a literatura.

Vale mencionar que a não disponibilização de 17 prontuários pelo Serviço de Arquivo e Documentação Médica do

Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia é uma limitação do presente estudo, pois impossibilitou a avaliação da ocorrência de GVHD entre esses pacientes e, consequentemente, impediu a generalização dos seus resultados para a população alvo. Além disso, seu desenvolvimento com dados secundários pode não ter sido capaz de descrever todas as manifestações dermatológicas da GVHD, uma vez que cada profissional de saúde as registrava no prontuário sem o auxílio de um instrumento de avaliação padronizado, o que acreditamos ser recomendável.

Por outro lado, o estudo preenche uma lacuna de pesquisa e aponta para a necessidade de condução de novos estudos a fim de melhor conhecer o tempo até a ocorrência das primeiras manifestações dermatológicas da GVHD em pacientes submetidos a TCTH. Além disso, contribui para ressaltar a importância de a equipe multidisciplinar investigar regularmente a ocorrência da GVHD, a partir de suas primeiras manifestações dermatológicas, a fim de identificar essa síndrome oportunamente e, dessa forma, oferecer tratamento imediato e reduzir complicações.

5. Conclusão

O presente estudo constatou que o tempo médio entre o TCTH e a GVHD foi de 84,19 dias, que as manifestações dermatológicas mais frequentes desta síndrome foram eritema, mácula, prurido e descamação e que as regiões anatômicas de maior ocorrência foram tórax, face e membros superiores. À vista disso, a oportuna identificação das manifestações dermatológicas da GVHD em pacientes submetidos a TCTH depende de anamnese detalhada e minucioso exame físico.

Agradecimentos

Agradecemos aos profissionais do Núcleo de Informação, Ensino e Pesquisa e do Registro Hospitalar de Câncer do cenário de estudo pela importante colaboração nas etapas de seleção de pacientes e de coleta de dados.

Referências

- Associação da Medula Óssea. (2020). *Número de transplantes de medula óssea diminui cerca de 20% no Brasil durante o primeiro semestre de 2020*. <https://ameo.org.br/numero-de-transplantes-de-medula-ossea-diminui-cerca-de-20-no-brasil-durante-o-primeiro-semester-de-2020/>
- Azevedo, W. Doença enxerto versus hospedeiro aguda A-GVHD. (2010). *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32(Supl. 1): 16-21. doi:10.1590/S1516-84842010005000060
- Bouzas, L. F. S., Silva, M. M., Tavares, R. C. B. S., Moreira, M. C. R., Correa, M. E. P., Funke, V. A. M., Valdetaro, J., Souza, M. P., Colturato, V. A. R., Vigorito, A. C., Mauad, M. A., & Mauad, L. M. Q. (2010). Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32(Supl. 1): 22-39. 10.1590/S1516-84842010005000029
- Cordeiro, I. R. R., Rodrigues, J. A. P., Piubello, S. M. N., & Niero, A. C. (2021). Nursing care for patients with graft-versus-host disease. *Revista de Enferm UFPE On Line*, 15(1), e245778. 10.5205/1981-8963.2021.245778
- Flowers, M. E. D., Martin, P. J. (2015). How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 125(4), 606-615. 10.1182/blood-2014-08-551994
- Funke, V., Moreira, M. C. R., de Macedo, A. V., Melo, A., Schmidt Filho, J., Fatobene, G., Tavares, R. C. B. S., Silva, M. M., Macedo, M. C. M. A., Colella, M. P., Colturato, V., de Souza, M. P., Rodrigues, M., Feliciano, J. V. P., Bouzas, L. F. S., Vigorito, A., & Alves, M. (2021). Diagnosis and treatment of GVHD. *Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy*, 2(1), 164-173. doi:10.46765/2675-374X.2021v4n1p164-173
- George, J.B. (2000). *Teorias de enfermagem: os fundamentos para a prática profissional* (4a ed.). Artmed.
- Izu M., Silvino, Z. R., Santos, L. M., & Balbino, C. M. (2021). Nursing care for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Paulista de Enfermagem*, 34, eAPE02892. 10.37689/acta-ape/2021AR02892
- Jagasia, M. H., Greinix, H. T., Arora, M., Williams, K. M., Wolff, D., Cowen, E. W., Palmer, J., Weisdorf, D., Treister, N. S., Cheng, G. S., Kerr, H., Stratton, P., Duarte, R. F., McDonald, G. B., Inamoto, Y., Vigorito, A., Arai, S., Datile, M. B., Jacobsohn, D., Heller, T., Kitko, C. L., Mitchell, S. A., Martin, P. J., Shulman, H., Wu, R. S., Cutler, C. S., Vogelsang, G. B., Lee, S. J., Pavletic, S. Z., & Flowers, M. E. D. (2015). 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(3), 389-401.e1. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.001
- Kenyon, M., & Babic, A. (2018). *The European blood and marrow transplantation textbook for nurses*. London: Springer.
- Malta, M., Cardoso, L. O., Bastos, F. I., Magnanini, M. M. F., & Silva, C. M. F. P. (2010). STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Revista de Saúde Pública*, 44(3), 559-565. doi:10.1590/S0034-89102010000300021

- Marques, A. C. B., Szczepanik, A. P., Machado, C. A. M., Santos, P. N. D., Guimarães, P. R. B., & Kalinke, L. P. (2018). Hematopoietic stem cell transplantation and quality of life during the first year of treatment. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 26, e3065. doi:10.1590/1518-8345.2474.3065
- Murata, M. (2018). Acute graft-versus-host disease: diagnosis and treatment. *Rinshō ketsueki*, 59(5), 540-548. doi:10.11406/rinketsu.59.540
- Nakamura, R., & Forman, S. J. (2014). Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation: considerations for evidence-based GVHD prophylaxis. *Expert Review Hematology*, 7(3), 407-421. doi:10.1586/17474086.2014.898561
- Nightingale, F. (1989). *Notas sobre enfermagem: o que é e o que não é*. Cortez.
- Nunes, S. S., Siqueira, H. C. H., da Silva, D. N., Sampaio, A. D., Medeiros, A. C., Rodrigues, S. T., & Thurow, M. R. B. (2020). Perfil sociodemográfico e clínico de transplantados de medula óssea: centros de referências no Brasil e Espanha. *Research, Society and Development*, 9(5), e19952931. 10.33448/rsd-v9i5.2931
- Pasquini, R. & Coutinho, E. (2013). Fundamentos e Biologia do Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas. In Zago, M.A., Falcão, R., Covas, D.T. & Pasquini, R. (Orgs.), *Tratado de Hematologia* (1a ed., pp. 711-729). Atheneu.
- Pinho, V. F. S. (2020). Clinical characteristics and complications of the haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide: implications for nursing. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 66(1), e-01361. 10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.361
- Porto, C. C. (2012). *Exame Clínico* (7a ed.). Guanabara-Koogan.
- Registro Brasileiro de Transplantes. (2020). *Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2013-2020)*. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.
- Silva, M. M., Bouzas, L. F. S., & Filgueira, A. L. (2005). Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 80(1), 69-80. doi:10.1590/S0365-05962005000100010
- Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. (2020). *Dados TCTH no Brasil (2008-2019)*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea.