



UEPB

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE (CCBS)
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

RAÍSSA CÁSSIA GOMES ACIOLE

**MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DO ENXERTO-VERSUS-HOSPEDEIRO:
RELATO DE DOIS CASOS CLÍNICOS**

**CAMPINA GRANDE
2022**

RAÍSSA CÁSSIA GOMES ACIOLE

**MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DO ENXERTO-VERSUS-HOSPEDEIRO:
RELATO DE DOIS CASOS CLÍNICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião-dentista.

Área de concentração: Diagnóstico Oral.

Orientador: Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves

**CAMPINA GRANDE
2022**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

A181m Aciole, Raissa Cassia Gomes.

Manifestações orais da doença do enxerto-versus-hospedeiro [manuscrito] : relato de dois casos clínicos / Raissa Cassia Gomes Aciole. - 2022.

25 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2022.

"Orientação : Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves , Coordenação do Curso de Odontologia - CCBS."

1. Doença enxerto-Hospedeiro. 2. Manifestações bucais.
3. Diagnóstico bucal. I. Título

21. ed. CDD 616.31

RAÍSSA CÁSSIA GOMES CIOLE

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DO ENXERTO-VERSUS-HOSPEDEIRO:
RELATO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião-dentista.

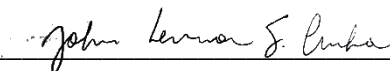
Área de concentração: Diagnóstico Oral.

Aprovada em: 19 / 11 / 2022.


BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Pollianna Muniz Alvez
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Ms. Jonh Lennon Silva Cunha
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Daliana Queiroga Castro Gomes
Instituto Federal da Paraíba (IFPB)

Ao meu pai, meu maior exemplo de dedicação,
perseverança e coragem

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Aspecto clínico de ambas as palmas das mãos, exibindo áreas hiperocrômicas, difusas e de distribuição heterogênea.....11
- Figura 2.** A) Lesão tumoral extensa, medindo aproximadamente 5,0 cm, com crescimento exofítico, contornos irregulares, superfície lisa e avermelhada, com pontos amarelados, localizada na mucosa jugal direita. B) Lesões esbranquiçadas, com aspecto de estrias semelhantes ao líquen plano oral, localizadas na comissura labial. C) Áreas esbranquiçadas, com aspecto de placas e estrias, não removíveis à raspagem, interpostas por áreas despiladas, localizadas em dorso de língua.....12
- Figura 3.** A) Fotomicrografia exibindo lesão reacional com área de ulceração na superfície (H/E, 100X). B) Em maior aumento, observam-se numerosos capilares estando a maioria destes congestionados, bem como moderado infiltrado inflamatório crônico (H/E, 200X).....13
- Figura 4** A) Fotomicrografia de lesão reacional revestida por epitélio pavimentoso estratificado ceratinizado exibindo projeções epiteliais afiladas e moderado infiltrado inflamatório distribuído em banda subepitelial. (H/E, 100x). B) Em maior aumento, pode se observar exocitose (H/E, 400x).....13
- Figura 5.** A) Aspecto clínico pré-operatório da lesão residual, medindo aproximadamente 1,0 cm, localizada na região posterior da mucosa jugal direita. B) Aspecto clínico pós-operatório imediato do leito cirúrgico, evidenciando área incisada sem sangramento.....14
- Figura 6.** A) Área esbranquiçada, localizada em região de dorso lingual, com aspecto de placa, não removível à raspagem, exibindo área central, de aspecto erosivo, coloração avermelhada e superfície lisa e despilada. B) Detalhe da região erosiva central, localizada no terço anterior da região de dorso lingual e medindo aproximadamente 2,0 cm15
- Figura 7.** A) Fotomicrografia de lesão reacional exibindo revestimento epitelial do tipo pavimentoso estratificado paraceratinizado e com moderado infiltrado inflamatório crônico distribuído em faixa subepitelial (H/E, 100x). B) Pode se evidenciar área de ulceração e faixa de intenso infiltrado subjacente (H/E, 100x).....16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Casos de Granuloma Piogênico relatados em pacientes com DEVH.....	17
------------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCE	Carcinoma de Células Escamosas
CONEP	Comissão Nacional de ética em Pesquisa
DEVH	Doença do Enxerto-versus-Hospedeiro
GP	Granuloma Piogênico
GVHD	Do inglês <i>Graft-versus-host Disease</i> , traduzida para o português como Doença do Enxerto-versus-Hospedeiro
H/E	Hematoxilina e Eosina
HLA	Do Inglês <i>Human Leukocyte Antigen</i> , traduzido como Antígeno Leucocitário Humano
NIH	Do Inglês <i>National Health Institute</i> , traduzida para o português como Instituto Nacional de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Alo-TCTH	Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas
TCHT	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
SIC	Segundo Informações Colhidas
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	RELATO DE CASO	10
2.1	Caso clínico 1	11
2.2	Caso clínico 2	14
3	DISCUSSÃO	16
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
	REFERÊNCIAS	20
	ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Caso clínico 1	23
	ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Caso clínico 2	24

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DO ENXERTO-VERSUS-HOSPEDEIRO: RELATO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

ORAL MANIFESTATIONS OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE: REPORT OF TWO CLINICAL CASES

Raíssa Cássia Gomes Aciole¹

RESUMO

A Doença do Enxerto-versus-Hospedeiro (DEVH) é a complicação mais severa observada após diversos tipos de transplantes, afetando múltiplos órgãos e tecidos, incluindo a cavidade oral. O presente trabalho teve o objetivo de relatar dois casos de DEVH, correlacionando e discutindo os achados clínicos da doença, sobretudo, as manifestações orais, com a literatura pesquisada. Caso 1: Paciente do sexo masculino, 58 anos, melanoderma, queixando-se de uma lesão em “bochecha direita que apareceu há aproximadamente seis meses”. Ao exame físico intraoral, constatou-se um tumor localizado em região de mucosa jugal direita. Na região de dorso lingual e comissura labial direita, também se observou placas esbranquiçadas, não removíveis à raspagem, com aspecto estriado. Realizou-se a biópsia incisional, e o exame histopatológico confirmou o diagnóstico, respectivamente, de Granuloma Piogênico (GP) para a lesão tumoral e DEVH na lesão esbranquiçada em comissura labial. Em seguida, realizou-se a biópsia excisional do GP que, posteriormente, apresentou uma lesão residual, removida com laser de diodo de alta potência. Caso 2: Paciente sexo feminino, 29 anos, leucoderma, procurou atendimento queixando-se de uma “mancha vermelha na língua e dente destruído”. Ao exame físico intraoral, observou-se a presença de áreas esbranquiçadas com região central eritematosa e de aspecto erosivo, localizada no terço anterior de dorso lingual. Realizou-se a biópsia incisional e o exame histopatológico revelou o diagnóstico de DEVH. Os casos ora relatados apresentaram manifestações clínicas condizentes com as descritas na literatura científica e diante do risco aumentado para o desenvolvimento de malignidades secundárias, recomenda-se o acompanhamento regular desses pacientes.

Palavras-chave: Doença Enxerto-Hospedeiro; manifestações bucais; diagnóstico bucal.

ABSTRACT

Graft-versus-Host Disease (GVHD) is the most observed after several types of transplants, affecting multiple organs and tissues, including the oral cavity. The present work had as objective to report two cases of GVHD, correlating and discussing the clinical pictures of the disease, mainly, as oral manifestations, with the researched literature. Case 1: Male patient, 58 years old, melanoderma, complaining of a lesion on “the right cheek that appeared approximately six months ago”. On intraoral physical examination, a tumor located in the region of the right buccal mucosa was found. In the region of the lingual dorsum and right labial commissure, whitish plaques are also observed, not removable by scraping, with a striated appearance. An incisional biopsy was performed, and the histopathological examination confirmed the diagnosis, respectively, of Pyogenic Granuloma (GP) for the tumor lesion and GVHD in the whitish lesion in the labial commissure. Then, an excisional biopsy of the GP was performed, which subsequently showed a residual lesion, removed with

¹ Graduanda em Odontologia pela Universidade Estadual da Paraíba; raissaaciole@gmail.com

a high-power diode laser. Case 2: Female patient, 29 years old, Caucasian, came to us complaining of a “red spot on her tongue and a destroyed tooth”. On physical examination, we observed the presence of whitish areas with an erythematous central region with an erosive appearance, located in the anterior third of the tongue dorsum. An incisional biopsy was performed and the histopathological examination revealed a diagnosis of GVHD. The cases reported here presented consistent clinical manifestations as described in the scientific literature and given the increased risk for the development of secondary malignancies, regular follow-up of these patients is recommended.

Keywords: Graft versus Host Disease; oral manifestation; diagnosis, oral.

1. INTRODUÇÃO

A Doença do Enxerto-versus-Hospedeiro (DEVH) é a complicação mais severa observada após vários tipos de transplantes, desenvolvendo-se quando os linfócitos presentes no enxerto reconhecem antígenos do hospedeiro como estranhos, gerando uma resposta inflamatória excessiva e indesejada (MORENO, CID, 2019; RAMACHANDRAN, KOLLI, STROWD, 2019; ELAD, ALJITAWI, ZADIK, 2021).

A DEVH geralmente ocorre após o Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH), apresentando uma incidência alta de 40 a 60% e com índice de mortalidade de aproximadamente 15% nos pacientes que receberam esse tipo de tratamento, embora, mais raramente, também possa ocorrer após transfusões de sangue, transplantes de intestino ou transplantes de face (RAMACHANDRAN, KOLLI, STROWD, 2019; ELAD, ALJITAWI, ZADIK, 2021).

Clinicamente, apresenta-se na forma aguda ou crônica como uma doença complexa, de envolvimento multissistêmico, acometendo diferentes órgãos como a pele, o fígado, os pulmões, os olhos e o trato gastrointestinal (MORENO; CID, 2019). Ambas as entidades clínicas (aguda e crônica) apresentam características clínicas, patogênese e início dos sinais e sintomas distintos (MAWARDI et al., 2019). A manifestação cutânea é a mais precoce e frequente na DEVH aguda, sendo caracterizada, inicialmente, por manchas e pápulas eritematosas que podem ser assintomáticas ou acompanhadas de prurido e dor. À medida que se agrava, pode se estender para outras regiões e assumir diferentes conformações como o eritema folicular, a epidermólise e padrões descamativos, que predizem piores prognósticos (RAMACHANDRAN; KOLLI; STROWD, 2019). Já a DEVH crônica está associada a manifestações de maior morbidade e mortalidade que se devem em parte, respectivamente, à fibrose irreversível na pele, nos olhos e nos pulmões e manifestações gastrointestinais e pulmonares (WOLFF et al., 2021).

O envolvimento oral da DEVH é comum na apresentação crônica, presente em 45% a 83% dos casos, com maior prevalência entre pacientes adultos do que em crianças (FALL-DICKSON et al., 2019) e predileção pelo sexo masculino (TOLLEMAR et al., 2020). As lesões da mucosa oral mostram-se com aspecto clínico semelhante ao Líquen Plano Oral Reticular (estrias esbranquiçadas), ao eritema e às úlceras. Os locais mais envolvidos são a mucosa bucal e borda lateral de língua, com lesões geralmente acompanhadas de sintomatologia dolorosa e sensibilidade a alimentos condimentados e/ou bebidas mais ácidas (ELAD; ALJITAWI; ZADIK, 2021).

Nos tecidos gengivais, pode haver eritema, descamação e/ou alteração de cor branca. A sensibilidade nessa área pode restringir o desempenho da higiene bucal, o que, por sua vez, causa gengivite induzida pelo acúmulo de biofilme (ELAD; ALJITAWI; ZADIK, 2021). Outro alvo comum para DEVH crônica são as glândulas salivares, levando às múltiplas mucoceles localizadas, sobretudo, no palato mole e na mucosa alveolar inferior. As lesões

geralmente não são dolorosas, e quando rompidas, as mucoceles podem causar erosões e tornarem-se sensíveis. A hipossalivação e xerostomia ocorrem diante do acometimento das glândulas salivares maiores e favorecem outras complicações secundárias como a candidíase oral e a cárie dentária (MAWARDI et al., 2019; ELAD, ALJITAWI, ZADIK, 2021). Raramente, alterações escleróticas da mucosa perioral e bucal, pele facial e músculos podem levar ao trismo e dificultar a abertura e fechamento da boca, complicando as funções orais, a higiene bucal e o próprio tratamento odontológico (HAVERMAN et al., 2020).

A cavidade oral pode ser o único local clínico afetado pela DEVH, bem como pode ser um indício altamente preditivo para a presença sistêmica da doença (FALL-DICKSON et al., 2019). Por isso, a avaliação precisa das características clínicas é fundamental para o diagnóstico adequado. Entretanto, lesões inespecíficas – úlceras e eritemas – vistas na apresentação crônica e aguda necessitam de confirmação diagnóstica por meio da biópsia (JAGASIA et al., 2015), assim como áreas liquenoides devem ser diferenciadas de outras lesões esbranquiçadas, a exemplo da hiperqueratose oral (DEAN; SROUSSI, 2022).

Independentemente da sua via de administração, os corticosteroides são considerados a primeira linha de tratamento para esta condição (CONDE; PÉREZ, 2017). Muitas vezes a corticoterapia sistêmica, indicada para o acometimento multiorgânico, é suficiente para o tratamento das lesões orais. No entanto, alguns pacientes exigem uma terapia local adicional, com o uso de corticosteroides tópicos. Além do objetivo de reduzir ou resolver a inflamação para alívio dos sintomas, o manejo da DEVH oral envolve a prevenção e o diagnóstico precoce de complicações secundárias e malignidades, tal como o Carcinoma de Células Escamosas (CCE) oral (HAVERMAN et al., 2020). Dada a complexidade da condição de saúde bucal dos pacientes com DEVH, o cirurgião-dentista tem um papel fundamental na otimização e prevenção de complicações orais mais severas e melhora na qualidade de vida (STOLZE et al., 2021).

Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho foi relatar dois casos de DEVH em boca, correlacionando e discutindo os achados clínicos da doença, sobretudo, as manifestações orais, com a literatura pesquisada.

2. RELATO DE CASO

2.1 Caso clínico 1

Paciente do sexo masculino, 58 anos, melanoderma, procurou atendimento na Clínica de Diagnóstico Oral no Departamento de Odontologia, da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campus I, em Campina Grande/PB, queixando-se de uma lesão localizada na “bochecha direita que apareceu há aproximadamente seis meses” (SIC). Ao exame físico extraoral pode-se notar a presença de áreas de hiperpigmentação, com tamanhos e aspectos irregulares, em ambas as palmas das mãos, não sendo relatado dor ou prurido associados (Figura 1).

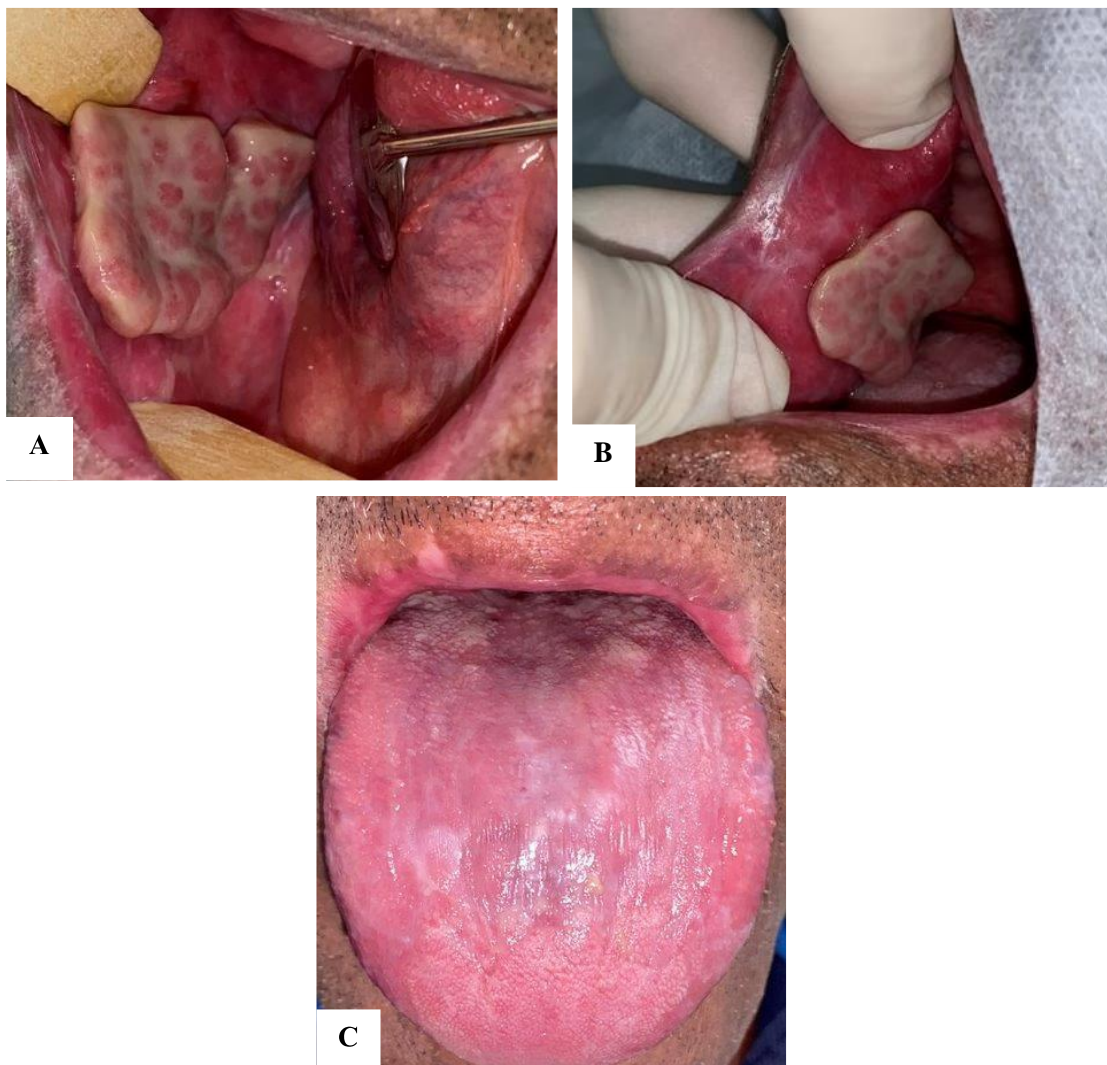
Figura 1. Aspecto clínico de ambas as palmas das mãos, exibindo áreas hiperocrômicas, difusas e de distribuição heterogênea



Fonte: Pesquisa direta, 2022.

Durante o exame físico intraoral, observou-se a presença de um tumor, localizado em região de mucosa jugal direita e estendendo-se posteriormente, medindo aproximadamente 5,0 cm, com consistência firme à palpação, sem sintomatologia dolorosa, com crescimento exofítico, implantação pediculada, contornos irregulares, superfície lisa e avermelhada, com pontos amarelados (Figura 2A). Na região de dorso lingual e comissura labial direita, também pode se observar áreas esbranquiçadas, não removíveis a raspagem, com aspectos de placas e estrias em sua superfície, semelhante ao Líquen Plano Oral Reticular (Figura 2B e 2C). Ao se questionar informações sobre o histórico médico-odontológico do paciente, constatou-se que o mesmo fez transplante de medula óssea há quatro anos, em decorrência de uma Leucemia Mieloide Aguda, diagnosticada há cinco anos.

Figura 2. A) Lesão tumoral extensa, medindo aproximadamente 5,0 cm, com crescimento exofítico, contornos irregulares, superfície lisa e avermelhada, com pontos amarelados, localizada na mucosa jugal direita. B) Lesões esbranquiçadas, com aspecto de estrias, localizadas na comissura labial. C) Áreas esbranquiçadas, com aspecto de placas e estrias, não removíveis à raspagem, interpostas por áreas despiladas, localizadas em dorso de língua.



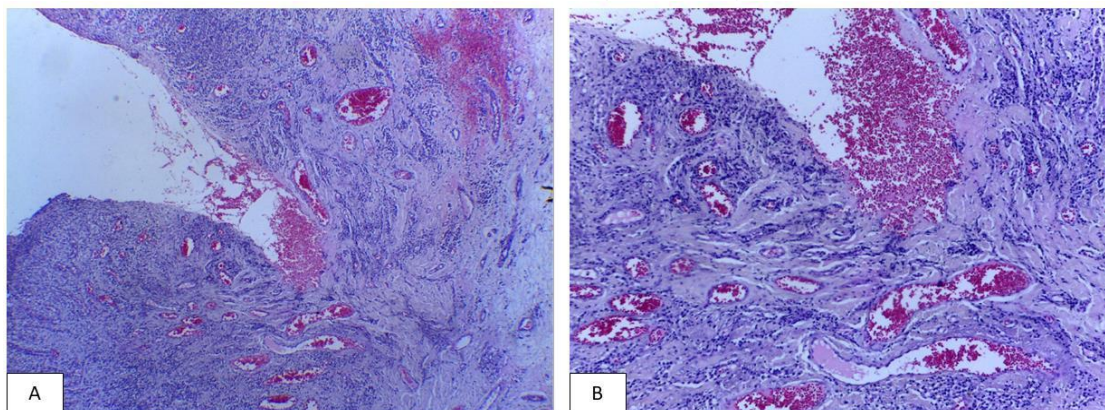
Fonte: Pesquisa direta, 2022.

Frente às manifestações clínicas encontradas, unidas à história médica do paciente, chegou-se à hipótese diagnóstica de Granuloma Piogênico (GP) para lesão em mucosa jugal e Doença do Enxerto-versus-Hospedeiro (DEVH) para a lesão em comissura labial. Para um diagnóstico conclusivo, optou-se pela realização de uma biópsia incisional em ambas lesões. O material biopsiado, fixado em formol à 10%, foi encaminhado para análise histopatológica no Laboratório de Histopatologia Oral da UEP

Ao exame microscópico, os cortes histológicos corados em H/E referente à lesão em mucosa jugal direita, evidenciou ausência de atipias celulares e presença de um intenso processo inflamatório inespecífico. Diante disso, indicou-se a realização de uma biópsia excisional, no qual o exame histopatológico revelou fragmento de lesão reacional revestido por epitélio pavimentoso estratificado exibindo acantose, intensa exocitose e extensa área de ulceração. O tecido conjuntivo subjacente demonstrou marcante proliferação de vasos sanguíneos congestionados, revestidos por células endoteliais, com núcleos volumosos, paredes delgadas e calibres variados. Tais estruturas vasculares encontravam-se dispostas em meio a fibras colágenas

arranjadas ora frouxamente, ora de forma predominantemente densa e envoltas por um infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear, rico em plasmócitos (Figura 3). Com base nesses achados, foi estabelecido o diagnóstico de Granuloma Piogênico (GP).

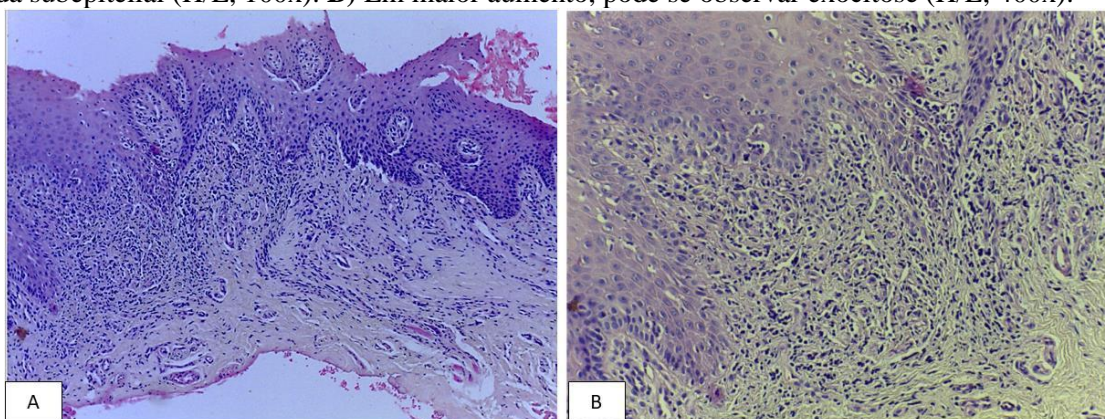
Figura 3. **A)** Fotomicrografia exibindo lesão reacional com área de ulceração na superfície (H/E, 100X). **(B)** Em maior aumento, observam-se numerosos capilares estando a maioria destes congestionados, bem como moderado infiltrado inflamatório crônico (H/E, 200X).



Fonte: Pesquisa direta, 2022.

O exame histopatológico referente a lesão da comissura labial, revelou fragmento de mucosa oral revestido por epitélio pavimentoso estratificado paraqueratinizado, com presença de acantose, hiperplasia, espongirose e exocitose, exibindo discreta vacuolização em queratinócitos basais. Na região subepitelial, a lâmina própria está representada por tecido conjuntivo denso, com presença de moderado infiltrado inflamatório crônico, predominantemente linfocítico e disposto em banda (Figura 4). Baseado nesses achados foi estabelecido o diagnóstico de DEVH. Ressalta-se que apesar de haver critérios morfológicos para caracterizar a DEVH oral, estabelecer o diagnóstico histopatológico é desafiador diante da sobreposição de achados, vistos em outras condições – Líquen Plano Oral e Reação Liquenoide. Por isso, correlacionou-se os achados microscópicos às manifestações clínicas e à história médica do paciente para se estabelecer um diagnóstico adequado.

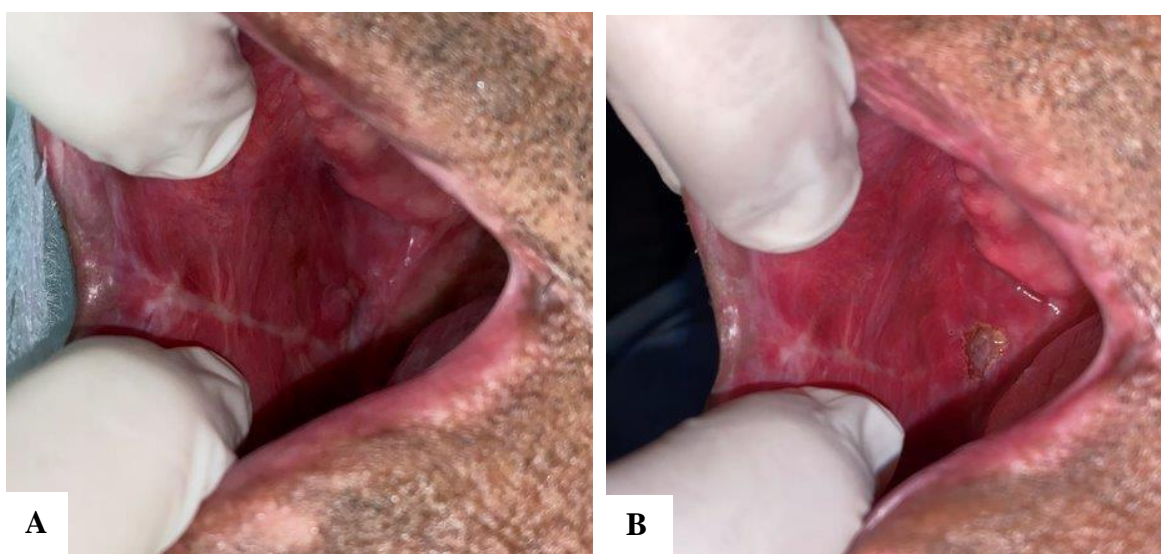
Figura 4. **A)** Fotomicrografia de lesão reacional revestida por epitélio pavimentoso estratificado ceratinizado exibindo projeções epiteliais afiladas e moderado infiltrado inflamatório distribuído em banda subepitelial (H/E, 100x). **(B)** Em maior aumento, pode se observar exocitose (H/E, 400x).



Fonte: Pesquisa direta, 2022.

Cinco semanas depois, o paciente retornou apresentando lesão residual na mucosa jugal direita, medindo aproximadamente 1,0 cm (Figura 5) e queixa de ardência. Ao exame físico, notou-se hiperemia difusa por toda a cavidade oral. Diante disso, prescreveu-se bochechos diários com Nistatina, durante 15 dias. Após 15 dias, o paciente retornou para remoção da lesão residual com o laser de diodo de alta potência (Thera Lase Surgery® - DMC Equipamentos, São Carlos, Brasil), com comprimento de onda de 980 nm e potência de 1,8 W, em modo contínuo, sob constante aspiração, com duração de 1min e 26s. Não foi observado sangramento durante o procedimento, bem como, não houve necessidade de sutura (Figura 5A e 5B).

Figura 5. **A)** Aspecto clínico pré-operatório da lesão residual, medindo aproximadamente 1 cm, localizada na região posterior da mucosa jugal direita. **B)** Aspecto clínico pós-operatório imediato do leito cirúrgico, evidenciando área incisada sem sangramento.



Fonte: Pesquisa direta, 2022.

À avaliação pós-operatória de 15 dias, notou-se boa cicatrização do leito cirúrgico. Frente à ausência de sintomatologia dolorosa, não houve necessidade de intervenção farmacológica e o paciente segue em proservação por sete meses na Clínica de Diagnóstico Oral no Departamento de Odontologia, da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campus I, em Campina Grande/PB, sem sinais de recidiva do GP.

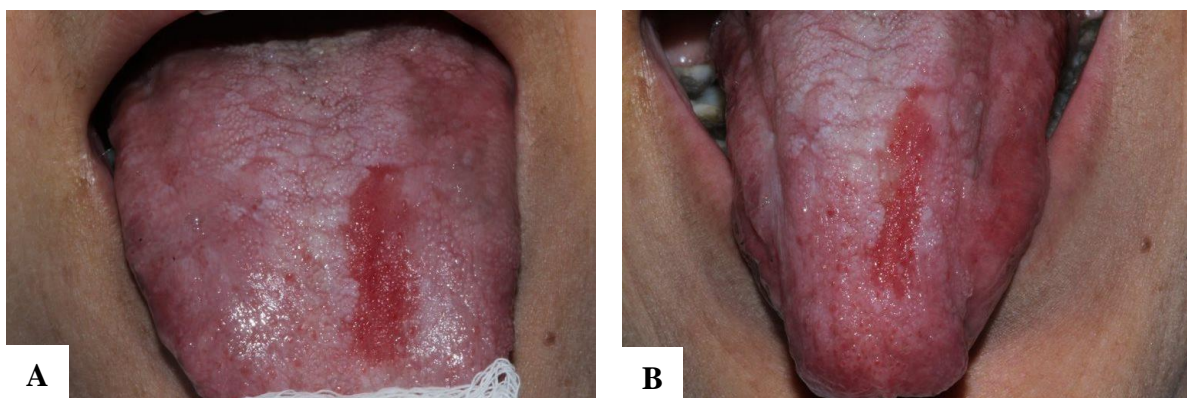
2.2 Caso clínico 2

Paciente do sexo feminino, 29 anos, leucoderma, procurou atendimento na Clínica de Diagnóstico Oral no Departamento de Odontologia, da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campus I, em Campina Grande/PB, queixando-se de uma “mancha vermelha na língua e dente destruído” (SIC). Não foram observadas alterações durante o exame físico extraoral.

Ao exame físico intraoral observou-se a presença de uma área eritematosa, de aspecto erosivo, localizada em região de dorso lingual (terço anterior) e estendendo-se posteriormente medindo aproximadamente 2,0 cm, sem sintomatologia dolorosa, com crescimento lento (aproximadamente um ano), contornos bem definidos, superfície lisa e avermelhada (Figura 6A e 6B). Na região de mucosa jugal, próximo à comissura labial direita, também pode se observar uma lesão circunscrita, com aspecto de ulceração, medindo aproximadamente 1,0 cm, com desenvolvimento rápido (poucos dias), superfície lisa e esbranquiçada, envolta por

um halo eritematoso circunferencial. Ao se questionar informações sobre o histórico médico-odontológico da paciente, constatou-se que a mesma fez transplante de medula óssea há três anos, em decorrência de uma Leucemia, diagnosticada há cinco anos.

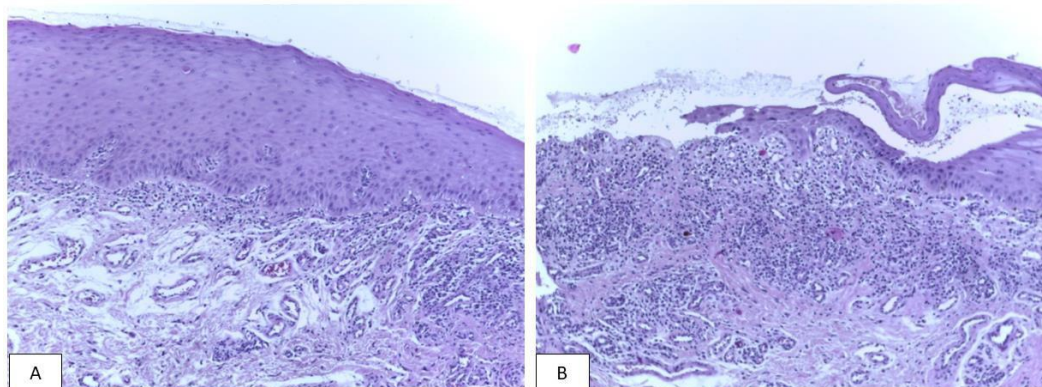
Figura 6. **A)** Área esbranquiçada, localizada em região de dorso lingual, com aspecto de placa, não removível à raspagem, exibindo área central, de aspecto erosivo, coloração avermelhada e superfície lisa e despilada. **B)** Detalhe da região erosiva central, localizada no terço anterior da região de dorso lingual e medindo aproximadamente 2,0 cm.



Fonte: Pesquisa direta, 2022.

Frente às manifestações clínicas encontradas, chegou-se à hipótese diagnóstica de Ulceração Aftosa Recorrente (lesão em mucosa jugal) e Líquen Plano Erosivo (lesão em dorso de língua), e ao diagnóstico diferencial de Doença do Enxerto-versus-Hospedeiro. Para um diagnóstico conclusivo, optou-se pela realização de uma biópsia incisional em região de dorso lingual. O material coletado foi armazenado em um recipiente de plástico contendo formol (10%) e encaminhado para análise histopatológica no laboratório de Histopatologia da UEPB. O corte histológico, corado em H/E, evidenciou fragmento de mucosa oral revestido por epitélio pavimentoso estratificado, predominantemente paraceratinizado, exibindo áreas de hiperplasia, degeneração hidrópica, espongirose e exocitose, com focos de degeneração das células da camada basal e ocasionais corpos apoptóticos. O tecido conjuntivo subjacente, de densidade variável, revela fibras colágenas entremeadas por fibroblastos e vasos sanguíneos de calibres diversos, alguns dos quais ingurgitados. Ao longo da interface com o tecido epitelial, evidencia-se infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear de intensidade variável (Figura 7). Com base nesses achados, foi estabelecido o diagnóstico de DEVH. Ressalta-se que para orientar o diagnóstico morfológico, houve a correlação entre este e as manifestações clínicas encontradas, bem como com a história médica da paciente. Não houve necessidade de intervenção farmacológica diante da ausência de sintomatologia dolorosa e a paciente segue em proervação há oito meses, sem sinais clínicos de recidiva da lesão.

Figura 7. A) Fotomicrografia de lesão reacional exibindo revestimento epitelial do tipo pavimentoso estratificado paraceratinizado e com moderado infiltrado inflamatório crônico distribuído em faixa subepitelial (H/E, 100x). **B)** Pode se evidenciar área de ulceração e faixa de intenso infiltrado subjacente (H/E, 100x).



Fonte: Pesquisa direta, 2022.

3. DISCUSSÃO

As manifestações orais da DEVH são caracterizadas por mucosite liquenoide, disfunção salivar imunomediada e esclerose tecidual, que, isoladamente, não está associada à mortalidade, mas pode causar morbidade significativa, tornando a terapia oral um componente importante para o manejo adequado (DEAN; SROUSSI, 2022). Nos casos ora relatados, ambos os pacientes apresentaram histórico de transplante de medula óssea em decorrência de uma leucemia, que corresponde a doença primária mais frequente, segundo Pengpis, Prueksrisakul e Chanswangphuwana (2022) e Tollemar et al. (2020). Aproximadamente 40-60% dos pacientes manifestam a DEVH após o Transplante Alogênico de Células Hematopoiéticas (Alo- TCTH) (RAMACHANDRAN; KOLLI; STROWD, 2019). Segundo Mawardi et al. (2019) a incidência varia de acordo com múltiplos fatores incluindo a origem do TCTH, o tipo de doador e a terapia imunossupressiva após o transplante.

Em se tratando do TCTH alogênico, a incompatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA) é o determinante mais forte para a ocorrência dessa doença, apesar dos antígenos de histocompatibilidade menores também atuarem em sua fisiopatologia (STRONG RODRIGUES et al., 2018). Outros fatores de risco incluem regimes de condicionamento mieloablativo, origem das células progenitoras hematopoiéticas (maior risco com o sangue periférico como fonte de enxerto), idade avançada, disparidade de sexo entre hospedeiro e doador (especificamente um doador do sexo feminino para um receptor do sexo masculino) e multiparidade de doadores (MORENO, CID, 2019; STRONG RODRIGUES et al., 2018).

Quanto às manifestações clínicas do caso 1, verificou-se a presença de um tumor com diagnóstico de GP. Lesões benignas, como o GP e xantoma verruciforme foram relatadas pós-TCTH em pacientes com DEVH crônica. Acredita-se que a inflamação crônica desencadeia uma resposta tecidual excessiva que forma hiperplasia epitelial papilar e macrófagos espumosos no tecido conjuntivo (ELAD; ALJITAWI; ZADIK, 2021). Entretanto, Uesugi et al. (2020) e Cheney-Peters et al. (2016) sugerem que os inibidores de calcineurina usados para Doença do Enxerto-versus-Hospedeiro podem estar relacionados ao surgimento do GP. Poucos relatos dessa associação do GP foram descritos na literatura, sobretudo, com aspecto tumoral, por isso este processo proliferativo não neoplásico é considerado um achado incomum em pacientes com DEVH (Tabela 1).

Conforme mostra a literatura, a excisão cirúrgica convencional é o tratamento de escolha do GP (Al-Noaman et al., 2020), diferentemente de Adennis-Lamarre et al. (2009), os quais trataram o GP com injeções intralesionais de corticosteroides. Em relação as recorrências do GP associado a DEVH, foram observadas recorrência das lesões nos estudos de Bachmeyer et al. (1996) e Cheney-Peters et al. (2016). O que pode estar relacionado a uma higienização precária e/ou trauma de mucosa. Embora não tenha sido utilizado nos casos anteriormente mencionados para a remoção do GP, o laser de diodo de alta potência é considerado uma alternativa eficaz, apresentando vantagens em relação ao tempo cirúrgico, menor sangramento intraoperatório e melhor cicatrização, com menor desconforto e dor pós-operatória (ISOLA et al., 2018).

Tabela 1. Casos de Granuloma Piogênico relatados em pacientes com DEVH

Autor	Sexo	Idade (em anos)	Localização	Aspecto	Tempo de Evolução
Lee et al. (1994)	M	19	Mucosa Bucal	Nodular	6 meses
Lee et al. (1994)	M	45	Mucosa Bucal	Nodular	4 meses
Lee et al. (1994)	F	36	Mucosa Bucal e lábio	Tumoral	11 meses
Bachmeyer et al. (1996)	F	5	Língua	NI	7 meses
Kanda et al. (2000)	F	52	Língua	Nodular	2 semanas
De La Rosa García, Bologna Molina e Vega González (2006)	M	21	Língua e mucosa bucal	NI	2 meses
Adenis-Lamarre et al. (2009)	M	57	Mucosa Bucal	Tumoral	2 anos
Suh et al. (2009)	M	46	Língua	Tumoral	4 meses
Cheney-Peters et al. (2016)	M	9 anos e 11 meses	Língua	Nodular	3 anos
Cheney-Peters et al. (2016)	M	19	Mucosa Bucal	Nodular	1 ano
Uesugi et al. (2020)	F	1 ano e 5 meses	Língua	Nodular	1 mês
Presente estudo	M	56	Mucosa Jugal	Tumoral	6 meses

Legenda: NI- Não informado

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Além do GP foram observadas áreas esbranquiçadas com aspecto rendilhado semelhantes ao Líquen Plano Oral Reticular, não removíveis à raspagem, localizadas na comissura labial direita e em dorso de língua, em ambos os pacientes. Tais aspectos fazem parte das características diagnósticas da DEVH crônica, estabelecidas em 2014 pelo *National Health Institute* (NHI) (JAGASIA et al., 2015). Quanto à localização, segundo Haverman et al. (2020) as lesões comumente manifestam-se na mucosa labial, mucosa bucal e a língua é afetada, mas a gengiva, palato e lábios também podem estar envolvidos. De acordo com Elad, Aljitiawi e Zadik (2021) a mucosa bucal e a borda lateral de língua são os locais mais comumente envolvidos. As lesões do caso em questão estão em consonância com estes autores, uma vez que a língua estava afetada em ambos os casos.

O diagnóstico diferencial dessas lesões é a hiperqueratose oral, que pode ser reativa (fricção ou induzida por produtos químicos), infecciosa (candidíase pseudomembranosa e hiperplásica) ou potencialmente maligna (Leucoplasia). Distinguir a DEVH crônica da Leucoplasia é especialmente importante devido ao risco de malignidade oral após o Alo-

TCTH (DEAN; SROUSSI, 2022). Estudos como o de Baker et al. (2019) analisaram o risco de neoplasias malignas subsequentes ao regime de condicionamento prévio do TCTH de acordo com a dose de irradiação utilizada, identificando, em segundo lugar, o risco maior absoluto para desenvolvimento do câncer de cavidade oral. Corroborando com esses achados, outras pesquisas como a de Schaar et al. (2021) e Ruben et al. (2021) indicam que recidivas de malignidade ainda são um grande desafio para o atendimento de pacientes após o Alo-THCT e que parâmetros relacionados à gravidade e atividade do DEVH crônico estão associados ao risco de desenvolver um segundo câncer primário, em particular o CCE oral.

Quanto às manifestações clínicas do Caso 2, observou-se a presença de áreas esbranquiçadas e com área erosiva central, em região de dorso lingual, compatível com características da DEVH crônica (JAGASIA et al., 2015), mas que é importante a diferenciação de outras condições comuns em pacientes Alo-TCTH, incluindo candidíase, infecção herpética recorrente, reação a drogas, trauma de mucosa, malignidade recorrente ou primária e disfunção salivar secundária a medicamentos xerógenos e/ou polifarmácia (DEAN; SROUSSI, 2022). De acordo com Elad, Aljitiawi e Zadik (2021) o espectro de danos a mucosa varia de eritema e erosão até a perda da continuidade epitelial e a formação de úlceras cobertas por pseudomembranas fibrinosas amareladas. Quanto à localização, segundo Piccin et al. (2018), a língua é um sítio frequentemente acometido, sendo visto em 40% dos pacientes analisados em seu estudo, semelhantemente ao que pode ser observado nos casos aqui apresentados.

Para um diagnóstico conclusivo destas lesões, deve-se, além das características clínicas, observar as microscópicas. Os critérios histológicos mínimos de DEVH oral segundo o Consenso Internacional do *National Health Institute* (NIH) incluem inflamação liquenoide, exocitose e apoptose, e as recomendações para as categorias diagnósticas histológicas finais foram simplificadas de quatro categorias para três: sem DEVH, DEVH possível e DEVH provável. (SHULMAN et al., 2015). O modelo fisiopatológico da DEVH oral não é tão bem esclarecido e estudos como o de Tollemar et al. (2020) e Fall-Dickson et al. (2019) têm investigado a relação entre as características histopatológicas com a atividade clínica real da doença, correlacionando, respectivamente, aspectos histológicos como a apoptose de células basais ao desenvolvimento de ulcerações pseudomembranosas e a presença de alterações histopatológicas diagnósticas de DEVH diante de alterações semelhantes a líquen plano na mucosa ativa. Desta forma, os casos clínicos ora relatados apresentaram aspectos histopatológicos condizentes com os caracterizados na literatura.

A DEVH oral deve ser tratada quando há perda de função de barreira e/ou quando a sensibilidade oral está impactando negativamente na qualidade de vida. Dessa forma, alterações liquenoides assintomáticas não requerem intervenção, pois o tratamento implicaria em benefícios clínicos limitados (DEAN; SROUSSI, 2022). Ambos os casos clínicos do presente relato se enquadram nesse último cenário, e, portanto, não necessitaram de tratamento com corticosteróides tópicos. Entretanto, recomenda-se o acompanhamento e preservação desses pacientes (WENG, XING, CHENG, 2017; KATZ et al., 2022). Uma recente revisão sistemática com meta-análise concluiu que pacientes com DEVH crônica resultante de Transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas apresentam risco aumentado para o câncer oral, recomendando-se, portanto, o monitoramento desses pacientes com o objetivo de garantir a detecção precoce e o tratamento da doença maligna secundária (GERVAZIO et al., 2022).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, pode se observar que além das manifestações clínicas clássicas da DEVH condizentes com as descritas na literatura científica, o GP pode ser considerado um achado

incomum nessa condição, e, dessa forma, é importante se ter esse conhecimento do diagnóstico, para assim, optar por uma conduta adequada das lesões. Além disso, diante do risco aumentado para o desenvolvimento de malignidades secundárias, recomenda-se o acompanhamento regular desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- ADENIS-LAMARRE, E. Volumineux granulome pyogenique oral au cours de la maladie chronique du greffon contre l'hôte: tratamento por injeções intralésionnelles de corticóides. In: *Annales de dermatologie et de vénéréologie*.
- AL-NOAMAN, A. S. Pyogenic granuloma: Clinicopathological and treatment scenario. *Journal of Indian Society of Periodontology*, v. 24, n. 3, p. 233, 2020.
- BACHMEYER, C. et al. Botriomycome de la langue au cours de la maladie chronique du greffon contre l'hôte. In: *Annales de dermatologie et de venereologie*. 1996. p. 552-554.
- BAKER, K. S. et al. Total body irradiation dose and risk of subsequent neoplasms following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 133, n. 26, p. 2790-2799, 2019.
- CHENEY-PETERS, D.; LUND, T. C. Oral pyogenic granuloma after bone marrow transplant in the pediatric/adolescent population: Report of 5 Cases. *Journal of pediatric hematology/oncology*, v. 38, n. 7, p. 570-573, 2016.
- CONDE, E.; PÉREZ, J. A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Moraldea JM. Pregrado de hematología*. 4ª ed. Madrid (España): Luzán, v. 5, p. 511-557, 2017.
- DEAN, D.; SROUSSI, H. Oral Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Frontiers in Oral Health*, v. 3, p. 903154, 2022.
- DE LA ROSA GARCÍA, E.; BOLOGNA MOLINA, R.; VEGA GONZÁLEZ, M. T. D. J. Graft-versus-host disease: an eight case report and literature review. 2006.
- ELAD, S.; ALJITAWI, O.; ZADIK, Y. Oral graft-versus-host disease: a pictorial review and a guide for dental practitioners. *International dental journal*, v. 71, n. 1, p. 9-20, 2021.
- FALL-DICKSON, J. M. et al. Oral complications of chronic graft-versus-host disease. *JNCI Monographs*, v. 2019, n. 53, p. lgz007, 2019.
- GERVAZIO, T. C. et al. Risk of oral cancer in patients with Graft-versus-Host disease: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2022.
- HAVERMAN, T. M. et al. Oral chronic graft-versus-host disease: what the general dental practitioner needs to know. *The Journal of the American Dental Association*, v. 151, n. 11, p. 846-856, 2020.
- ISOLA, G. et al. Clinical efficacy and patient perceptions of pyogenic granuloma excision using diode laser versus conventional surgical techniques. *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 29, n. 8, p. 2160-2163, 2018.
- JAGASIA, M. H. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and

Staging Working Group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 21, n. 3, p. 389-401. e1, 2015.

JOHNSON, L. B. et al. A Review of Oral Chronic Graft-Versus-Host Disease: Considerations for dental hygiene practice. *American Dental Hygienists' Association*, v. 96, n. 2, p. 6-17, 2022.

KANDA, Y. et al. Pyogenic granuloma of the tongue early after allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*, v. 37, n. 3-4, p. 445-449, 2000.

KATZ, J. et al. Multiple oral squamous cell carcinoma 6 years after allogeneic stem cell transplantation complicated with chronic graft-versus-host disease: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports*, v. 10, p. 2050313X221118203, 2022.

LEE, L. et al. Intraoral pyogenic granuloma after allogeneic bone marrow transplant: Report of three cases. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, v. 78, n. 5, p. 607-610, 1994.
MAWARDI, H. et al. Chronic graft-versus-host disease: Current management paradigm and future perspectives. *Oral diseases*, v. 25, n. 4, p. 931-948, 2019.

MORENO, D. F.; CID, J. Enfermedad del injerto contra el receptor. *Medicina Clínica*, v. 152, n. 1, p. 22-28, 2019.

PENGPIS, N.; PRUEKSRISAKUL, T.; CHANSWANGPHUWANA, C. Clinical characteristics of oral chronic graft-versus-host disease according to the 2014 National Institutes of Health (USA) consensus criteria. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, p. 25629-25629, 2022.

PICCIN, A. et al. Graft-versus-host disease (GvHD) of the tongue and of the oral cavity: a large retrospective study. *International Journal of Hematology*, v. 108, n. 6, p. 615-621, 2018.

RAMACHANDRAN, V.; KOLLI, S. S.; STROWD, L. C. Review of graft-versus-host disease. *Dermatologic Clinics*, v. 37, n. 4, p. 569-582, 2019.

RUBEN, C. L. et al. Predictors of hematologic malignancy relapse in patients with advanced chronic graft-versus-host disease. *Bone marrow transplantation*, v. 56, n. 7, p. 1584-1592, 2021.

SCHAAR, D. A. et al. Subsequent cancers in patients affected with moderate or severe chronic graft-versus-host disease. *Transplantation and Cellular Therapy*, v. 27, n. 11, p. 937. e1-937. e7, 2021.

SHULMAN, H. M. et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 21, n. 4, p. 589-603, 2015.

STOLZE, J. et al. Oral health-related quality of life of patients with oral chronic graft-versus-host disease. *Supportive Care in Cancer*, v. 29, n. 11, p. 6353-6360, 2021.

STRONG RODRIGUES, K. et al. Cutaneous graft-versus-host disease: diagnosis and treatment. *American journal of clinical dermatology*, v. 19, n. 1, p. 33-50, 2018.

SUH, Jeffrey D.; BLACKWELL, Keith E.; NABILI, Vishad. Graft-versus-host disease of the tongue. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, v. 140, n. 2, p. 272-273, 2009.

TOLLEMAR, V. et al. Histopathological Grading of Oral Mucosal Chronic Graft-versus-Host Disease: Large Cohort Analysis. *Biology of blood and marrow transplantation*, v. 26, n. 10, p. 1971-1979, 2020.

UESUGI, A. et al. Oral granuloma in a pediatric patient with chronic graft-versus-host disease: A case report. *World Journal of Clinical Cases*, v. 8, n. 22, p. 5663, 2020.

WENG, X.; XING, Y.; CHENG, B. Multiple and recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity after graft-versus-host disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 75, n. 9, p. 1899-1905, 2017.

WOLFF, D. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2020 Highly morbid forms report. *Transplantation and cellular therapy*, v. 27, n. 10, p. 817–835, 2021.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Caso clínico 1

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
ESTOMATOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Por este instrumento, eu _____
doou pleno consentimento para realização dos exames necessários ao diagnóstico e tratamento das patologias bucais. Declaro que recebi esclarecimento sobre o estudo e os exames realizados dentro dos princípios éticos e científicos da Odontologia e, ainda, concedo o direito da utilização do meu histórico de antecedentes pessoal e familiar, bem como da retenção e do uso de radiografias, fotografias e resultados de exames clínicos e laboratoriais, além de quaisquer outros documentos e informações contidas neste prontuário, referentes inclusive ao meu estado de saúde bucal e sistêmico, para fins de ensino e divulgação (dentro das normas vigentes), em congressos, jornais, revistas científicas nacionais e internacionais.

Declaro ainda que concordo com a não finalização do meu tratamento e subsequente substituição da minha pessoa, enquanto paciente, por outro indivíduo, que se encontre na lista de espera, para atendimento, mediante a ocorrência de duas faltas, consecutivas ou não, sem justificativa e aviso prévio.

Campina Grande, _____ de _____ de _____

Assinatura do paciente
RG: _____

Assinatura do Responsável
RG: _____

Testemunha 1
RG: _____


Testemunha 2
RG: _____

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Caso clínico 2
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Por esse instrumento, dou pleno consentimento, para realização dos exames necessários para o tratamento odontológico.

Declaro que recebi esclarecimento sobre o estudo e exames que serão realizados dentro dos princípios éticos e científicos da Odontologia e, ainda, concedo o direito de retenção e uso de radiografias, fotografias, resultados de exames clínicos e/ou laboratoriais e outras informações contidas nesta ficha clínica, para fins de ensino e divulgação (dentro das normas vigentes), em congressos, jornais e/ou revistas científicas do país e do exterior.

Campina Grande, 04/10/2020.


Assinatura do Paciente ou responsável
NOME:
RG:
CPF:

AGRADECIMENTOS

À Deus. Sempre me considerei uma pessoa de pouca fé, mas ao longo da vida, e, principalmente, nesses últimos 5 anos, Ele se fez presente através de amigos e familiares, me fortalecendo e acalentando nos momentos de dificuldade.

Aos meus pais, Carmen Aciole e Robson Aciole, minhas inesgotáveis fontes de amor e inspiração. Sou grata por abraçarem meus sonhos, me incentivarem a alcançá-los e vibrarem todas as minhas pequenas conquistas. Agradeço por todas as abdições que tiveram de fazer para eu estar aqui hoje. Essa conquista é nossa, sem vocês nada disso seria possível.

À minha irmã, Rayane Aciole, a feia da minha vida. Sou grata por ter alguém tão iluminada por perto, você transborda amor e alegria por onde passa! Obrigada por todo auxílio e incentivo, você tornou tudo mais leve.

Aos meus avós maternos, Maria do Carmo e Orlando, e paternos, Maria Auxiliadora e Valdomiro, por serem sinônimo de cuidado, humildade e perseverança, enfrentando desde cedo tantas adversidades, e que, infelizmente, não tiveram acesso aos estudos, mas são meus maiores exemplos de inteligência, sabedoria e fé. Amo muito vocês!

Às minhas amigas de infância, Mylena, Isabele, Ialline e Iasmim, e do ensino médio, Laila e Rony. Sou grata por nossa amizade e companheirismo! É um privilégio compartilhar tantas fases distintas da minha vida com vocês e acompanhar suas conquistas!

Às minhas amigas da graduação, Flávia, Sarah, Larissa, Myrelle, Isabela e Marina. Entre os vários motivos que me fazem amar Campina Grande, sem dúvidas vocês são o principal. Sou imensamente feliz por conhecê-las e por ter vivido esses 5 cinco anos ao lado de vocês. Obrigada por tornarem a rotina de estudos mais leve e feliz!

Em especial, à Flavia, por todas as conversas, fofocas e por me incentivar em todos os momentos! Você foi essencial esse ano! Vou sentir saudade de ser confundida com você, gêmea.

À minha orientadora, Pollianna Muniz, por ter me acolhido nessa reta final e orientado esse trabalho com tanta paciência e zelo. A admiro muito! Obrigada por todo carinho!

À minha banca, Daliana Queiroga e Jonh Lennon, por aceitarem participar desse momento tão especial e por todas as contribuições feitas. Sou grata também a todos os ensinamentos e palavras de incentivo repassados.

Aos demais professores que também fizeram parte dessa trajetória acadêmica, em especial à professora Carmen, por todo cuidado e acolhimento no projeto de extensão, tornando-se uma verdadeira mãe, e à professora Ana Isabella, por todo cuidado e acolhimento no projeto de pesquisa, sempre mostrando-se tão solícita. Gratidão também aos demais profissionais que me ensinaram tanto nos estágios.

Por fim, agradeço à Universidade Estadual da Paraíba por me proporcionar toda essa vivência e realização desse sonho que é a odontologia.