

CENTRO UNIVERSITARIO UNIGUAIACÁ
GRADUAÇÃO DE ODONTOLOGIA

ANA MARIA DALLA VECCHIA FERTER

MANIFESTAÇÕES ORAIS NA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O
HOSPEDEIRO – REVISÃO DE LITERATURA

GUARAPUAVA

2022

ANA MARIA DALLA VECCHIA FERTER

**MANIFESTAÇÕES ORAIS NA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O
HOSPEDEIRO – REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como pré-requisito para obtenção do título de Cirurgiã-Dentista, pela instituição de ensino Centro Universitário UniGuairacá, em Guarapuava.

Orientadora: Prof^a Liziane Cattelan Donaduzzi

GUARAPUAVA

2022

ANA MARIA DALLA VECCHIA FERTER

**MANIFESTAÇÕES ORAIS NA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O
HOSPEDEIRO – REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como pré-requisito para obtenção do título de Cirurgiã-Dentista, pela instituição de ensino Centro Universitário UniGuairacá, em Guarapuava.

BANCA EXAMINADORA

Titulação e nome completo do docente
(Instituição a que pertence)

Titulação e nome completo do docente
(Instituição a que pertence)

Titulação e nome completo do docente
(Instituição a que pertence)

Guarapuava, ____ de _____ de 2022.

Com gratidão, dedico esse trabalho de conclusão de curso a Deus, e a minha família, devo a eles tudo o que sou.

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus pela vida, e por estar ao meu lado em todas as etapas ao longo do curso. Que me ampara em todos esses anos de estudos.

Aos meus pais e meu irmão pelo apoio e incentivo em todos os momentos. Que contribuíram para realização desse trabalho.

A minha orientadora por compartilhar sua sabedoria e dedicar seu tempo, desempenhar essa função com dedicação e paciência.

Aos meus colegas pelo companheirismo ao longo dessa etapa, por estarem ao meu lado, e pelo apoio durante todo esse período.

RESUMO

Ferter, A. M. D. V. **Manifestações orais na doença do enxerto contra o hospedeiro – revisão de literatura.** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Guarapuava: Centro Universitário UniGuairacá; 2022.

A doença do enxerto contra o hospedeiro é o maior impasse para o transplante de medula óssea, seja ela aguda (DECHa) ou crônica (DECHc). A mesma é decorrente da rejeição da medula doada, trazendo vários sintomas e manifestações em diversas partes do corpo. A boca é uma das áreas mais afetadas com úlceras, hipossalivação, mucocelos, gengivite e eritema. Como esta doença causa muito desconforto oral para o paciente, o presente estudo objetiva citar tais manifestações e falar sobre a importância do manejo e da participação do cirurgião dentista para a melhoria e qualidade de vida de quem sofre da doença do enxerto contra o hospedeiro. Para tanto esse estudo utiliza o método de revisão bibliográfica, onde será usado artigos, livros e revistas.

Palavras-chaves: Medula Óssea; DECH; Transplante; Manifestações Bucais; Rejeição de Enxerto.

ABSTRACT

Ferter, A. M. D. V. **Oral manifestations in graft-vs-host disease – literature review.** [Completion of course work]. Guarapuava: UniGuairacá University Center; 2022.

Graft-versus-host disease is the biggest impasse for bone marrow transplantation, whether acute (GVHD) or chronic (cGVHD). The same is due to the rejection of the donated bone marrow, bringing various symptoms and manifestations in different parts of the body. The mouth is one of the most affected areas with ulcers, hyposalivation, mucocelles, gingivitis and erythema. As this disease causes a lot of oral discomfort for the patient, the present study aims to cite such manifestations and talk about the importance of the management and participation of the dental surgeon for the improvement and quality of life of those who suffer from graft-versus-host disease. For that, this study will use the bibliographic review method, where will it be used articles, books and magazines.

Key words: Bone Marrow; GVHD; Transplant; Oral Manifestations; Graft Rejection.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1 – Gengivite.....	19
Figura 2 – Mucosite.....	19
Figura 3 – Abertura Bucal Limitada.....	20
Figura 4 – Liquenóide, Eritema, Úlceras e Mucocelos.....	21
Figura 5 – Lesões Liquenóides.....	21
Figura 6 – Mucocelos.....	21

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Gravidade Clínica Oral de DECH.....	20
--	----

LISTA DE SIGLAS

aPDT – Terapia Fotodinâmica

DECH – Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

DECHa – Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda

DECHc – Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica

HLA – Human Leukocyte Antigen

INCA – Instituto Nacional do Câncer

NIH – National Institute of Health

OMS – Organização Mundial de Saúde

PUVA – Psolareno + UVA

TCTH – Transplante de Células Tronco Hematopoiética

UVA – Raios Ultravioleta A

UVB – Raios Ultravioleta B

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	PROPOSIÇÃO	13
3	METODOLOGIA	14
4	REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1	TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	15
4.1.1	Classificação do transplante de células tronco hematopoiética	15
4.1.2	Complicações do transplante de células tronco hematopoiética	16
4.2	CLASSIFICAÇÃO DA DECH.....	18
4.2.1	DECH aguda	18
4.2.2	DECH crônica	19
4.3	MANIFESTAÇÕES BUCAIS.....	20
4.4	IMPORTÂNCIA DOS CIRURGIÕES DENTISTAS NA DECH.....	22
5	DISCUSSÃO	24
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
	REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea é estudado há décadas e sua função é de tratamento na medicina, para defender o organismo de doenças hematológicas, autoimunes, congênitas e, em muitos casos tumores, restabelecendo assim a medula óssea do paciente.

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), diz respeito a uma síndrome clínica sistêmica, sendo a resposta imunológica entre os linfócitos transplantados e o tecido do hospedeiro, representando uma das maiores razões de mortalidade e morbidade do transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) (SERIGNOLLI, 2016). O trato gastrointestinal, o fígado, a boca e a pele são os órgãos mais afetados pela DECH. Normalmente a pele é o primeiro órgão a apresentar sintomas, no aspecto de erupção maculopulpar na área do pescoço, orelhas, ombros, palma das mãos e plantas do pé. Na sua forma mais grave pode parecer com a síndrome de Stevens-Johnson. Já no trato gastrointestinal seus sintomas clínicos variam em náuseas, vômitos, anorexia, diarreia e dor abdominal (FUNKE et al., 2016).

A doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa) tem chance de acontecer entre 30% até 60%, dependendo do grau de parentesco do receptor e do doador; da quantidade de células T que estão no enxerto, o sexo, a idade, a gestação e o regime de condicionamento em que o receptor foi submetido (ALEIXO; AMORIM, 2010).

Já a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc) tem características de doenças autoimunes e fibróticas, sendo esta classificada de acordo com a sua extensão, quando se localiza em um órgão somente ou tecido, ou quando envolve vários órgãos. Há casos em que DECHa e DECHc coexistem, ocorrendo a síndrome de *overlap*, neste caso há grandes chances de mortalidade (PROENÇA et al., 2016).

Existem ainda sintomas orais da doença do enxerto contra o hospedeiro, em relação aos sintomas clínicos, que são bem parecidos com líquen plano, apresentado em áreas eritematosas com estrias hiperkeratóticas, normalmente encontradas na mucosa jugal e língua. Reações parecidas às encontradas em lesões autoimunes podem prejudicar glândulas salivares. O controle dessas lesões é de suma importância para que o paciente tenha uma sobrevida, com ajuda de uma

equipe, incluindo o cirurgião dentista (ALENCAR et al., 2016a) e (ALENCAR et al., 2016b).

Desta forma o manejo das manifestações orais da DECH é indispensável para o alívio de dor e sintomas, devendo manter as funções orais e restaurar a integridade da mucosa, diminuindo assim as complicações (ALENCAR et al., 2016).

2 PROPOSIÇÃO

Esse estudo teve o propósito de fazer uma revisão de literatura sobre a doença do enxerto contra o hospedeiro e, trazer à tona as manifestações orais em caso de rejeição do hospedeiro e apontar a importância do cirurgião dentista para o manejo dessas manifestações.

3 METODOLOGIA

A metodologia desse estudo foi revisão de literatura, utilizando as bases de dados: Google acadêmico, Scielo e Pubmed. Foi utilizado 22 artigos, destes 8 traduzidos do inglês para o português. As palavras chaves utilizadas foram: Medula óssea; DECH; Transplante; Manifestações Bucais; Rejeição de enxerto.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICA

O transplante de células tronco hematopoiética (TCTH) é uma categoria terapêutica curativa para muitas malignidades hematológicas e distúrbios benignos (SOUTO et al., 2020). É utilizado para tratamento de doenças autoimunes, congênitas e neoplásicas. Trazendo uma esperança para pacientes que não respondem aos tratamentos tradicionais e restaurando a medula óssea defeituosa (VIZONI et al., 2008) e (JAMIL; MINEISHI, 2015). Pois induz reações imunológicas das células do doador contra as células do hospedeiro (ANDO et al., 2020). No Brasil, no ano de 2019 foi estimado 3.805 transplantes de medula óssea, sendo 1.428 alogênico e 2.377 autólogo (SILVA et al., 2020).

A célula tronco hematopoiética vem de um doador com composição genética semelhante. O potencial de cura se baseia nas doenças neoplásicas resistentes a quimioterapia, e na substituição parcial ou completa do sistema imunitário do paciente pelo doador (FARIA et al., 2021). O sucesso depende de vários fatores, entre eles o tipo e estado da doença, a idade, compatibilidade, fonte de células progenitoras, sexo e os cuidados pós-transplante. Levando em consideração que a morbimortalidade é significativa, é de suma importância o máximo de controle dos riscos associados (PEREIRA, 2017).

Na atualidade estudos revelam, que o “transplante de células progenitoras hematopoiética” é uma nomenclatura mais adequada a ser usada que “transplante de medula óssea”, já que as células estaminais e progenitoras não existem apenas na medula óssea, mas também no sangue periférico ou no cordão umbilical (FARIA et al., 2021).

4.1.1 Classificação do transplante de células tronco hematopoiética

Segundo INCA 2021 (Instituto Nacional do Câncer) o TCTH é dividido em autólogo, singênico e alogênico.

O transplante autólogo, o próprio paciente é o doador. As células progenitoras são retiradas dele mesmo, sendo uma forma mais simples de terapia. Porém antes do transplante é necessário fazer o método de purificação, que são altas doses de

quimioterapia ou radioterapia (KHADDOUR et al., 2021). A coleta é feita antes da terapia e são armazenadas para serem utilizadas após o fim do tratamento. Dessa forma o paciente se recuperará da aplasia medular que é efeito da terapia, sendo uma terapia de resgate (FARIA et al., 2021).

Quando o doador é o irmão gêmeo do paciente, é chamado de TCTH singênico. Os mesmos precisam ser irmãos idênticos. Existindo uma grande vantagem, pois é mínima a chance de rejeição do enxerto, conseqüentemente a ausência da doença do enxerto contra o hospedeiro. Porém apenas um pequeno número de pacientes terá a chance de realizar esse transplante, pois poucas pessoas tem um irmão gêmeo idêntico para ser doador (KHADDOUR et al., 2021).

O transplante alogênico é mais complicado comparado ao autólogo, pois depende de vários fatores (FARIA et al., 2021). Ele é feito com membros da família compatível, ou de um doador que não é familiar, porém compatível. O enxerto tem que ter o máximo possível de compatibilidade para diminuir o risco de rejeição (KHADDOUR et al., 2021). É um procedimento terapêutico que destruirá o sistema hematopoiético através de altas doses de quimioterapia e radioterapia. Após essa etapa serão introduzidas as células estaminais hematopoiéticas do doador. Atualmente 70% dos casos são realizados em pacientes com neoplasias malignas e hematológicas, destacando a leucemia mielóide aguda (FARIA et al., 2021).

Com amplas evidências de quando o doador e o receptor não são imunologicamente idênticos, o TCTH é usado para neoplasias hematopoiéticas malignas, tumores, e doenças autoimunes. Contudo ele apresenta algumas complicações, entre elas a mais frente é a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), sendo o resultado dos linfócitos T do doador reagindo contra os antígenos do receptor (ALBUQUERQUE et al., 2015).

4.1.2 Complicações do transplante de células tronco hematopoiética

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) consiste em uma das principais complicações pós transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas, pois é uma reação imunomediada, onde o enxerto é rejeitado pelo hospedeiro. Podendo afetar de 40 a 70% dos pacientes submetidos ao transplante, dependendo da diferença de idade, tipo de doador e terapia imunossupressora, mesmo sendo raro a DECH pode ocorrer após TCTH autólogo também (STOLZE et

al., 2021) e (RODRIGUES et al., 2017). Ela tem uma reação imunológica consequente do enxerto de células com o sistema imunológico comprometido de um doador para um hospedeiro com sistema imunológico normal (ALENCAR et al., 2016a).

Enquanto as taxas do TCTH alogênico estão melhorando a cada ano e sendo cada vez mais alvo de estudos, a prevalência da doença do enxerto contra o hospedeiro vem aumentando também, podendo ocorrer em cerca de 50 a 80% dos pacientes submetidos ao transplante (STOLZE et al., 2021).

Estudos demonstraram que camundongos criados com células alergênicas de medula e braço, estes conseguiram se recuperar de lesões de radiação e aplasia, porém, tiveram diarreia, perda de peso, alteração na pele e anormalidade hepática, e acabaram morrendo por “doenças secundárias”. Este caso foi nomeado de doença do enxerto contra o hospedeiro (GHIMIRE et al., 2017).

Segundo Ghimire et al. (p. 01, 2017), existem três condições fundamentais para o desenvolvimento de DECH:

1. O enxerto transplantado deve conter células imunologicamente saudáveis,
2. O receptor deve ser incapaz de rejeitar ou eliminar células transplantadas,
3. O receptor deve expressar antígenos teciduais que não estejam presentes no doador de transplante, assim os antígenos receptores são reconhecidos como estrangeiros pelas células doadoras.

Nos dias atuais, conforme estudos, as células imunocompetentes são linfócitos T que fazem parte do cultivo das células tronco, onde essas células são indispensáveis para formar uma resposta imune válida. Um sistema imune não submetido à quimioterapia e/ou radioterapia é apto a rejeitar células T de um doador estrangeiro (FARIA et al., 2021). Visto que quando um paciente necessita de TCTH ele é levado a imunodepressão, o receptor é incapaz de rejeitar as células que foram transplantadas, então o receptor é preparado para receber a medula doada, e as células que foram doadas se multiplicam e atingem a medula do receptor. Os antígenos de leucócitos humanos maiores e menores são antígenos teciduais, que diferenciam no doador e no receptor sua ação, sendo essencial para ativação de células T e para indicar DECH (GHIMIRE et al., 2017).

O Instituto Nacional de Saúde de 2005, em uma conferência de consenso, propôs que fossem realizados novos critérios para diagnósticos de DECH e uma pontuação de gravidade (ALBUQUERQUE et al., 2015).

4.2 CLASSIFICAÇÃO DA DECH

Antigamente a classificação de DECH era diferenciada da seguinte forma: quando as características clínicas apareciam dentro dos 100 dias após o TCTH, eram classificadas como “doença do enxerto contra hospedeiro aguda” e aquelas que ocorriam após os 100 dias eram classificadas como “doença do enxerto contra o hospedeiro crônica”. Porém para o Instituto Nacional de Saúde (NIH) essa classificação foi bastante insatisfatória, pois usavam apenas critérios temporais. Então em 2005 foi acrescentada uma nova classificação, onde a DECH não está associada somente ao tempo de início, mas também às suas características clínicas, dependendo de uma série de sintomas (JAGASIA et al., 2015).

Rodrigue et al. (2017) e Aladağ et al. (2019) falam sobre as classificações de DECH. Além do tempo do início dos sintomas, também as suas características histopatológicas alteram a classificação. Acrescentam também subcategorias: DECH clássica, onde os critérios de diagnósticos da DECHc estão ausentes e distintos, e suas características clínicas estão presentes dentro dos 100 dias pós transplante. A DECHa é de início tardio ou persistente, e suas características consistem nas mesmas de DECHa clássica porém após os 100 dias pós transplante. DECHc clássico, onde as suas características clínicas são distintas da DECHa e está presente após os 100 dias de transplante. E por último a síndrome de sobreposição, onde as características são tanto da DECha como da DEChc.

4.2.1 DECH aguda

A DECH pode ser classificada como doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa) e crônica (DECHc). Isso vai depender das características clínicas e sinais patológicos (ALENCAR et al., 2016b).

A ordem patológica da DECHa inclui três fases (FALL-DICKSON et al., p. 03 2019):

1. Ativação das células apresentadoras de antígeno,
2. Ativação, proliferação, diferenciação e tráfico de células efectoras,
3. Destruição do tecido alvo que ativa um ciclo de feedback positivo para perpetuar o processo.

A DECHa ocorre classicamente no período imediato pós transplante, junto com a elevação das contagens leucocitárias pós aplasia, podendo se apresentar até 14 dias após o transplante (FALL-DICKSON et al., 2019). A pele, trato gastrointestinal e fígado são os principais órgãos afetados pela DECHa. O diagnóstico se baseia em uma combinação de achados clínicos e biópsia. Os sintomas comuns da forma aguda são: gengivite (figura 1), mucosite (figura 2), eritema e dor (ALENCAR et al., 2016b):

Figura 1 – Gengivite



Figura 2 - Mucosite



Fonte: ALENCAR et al., 2016b.

4.2.2 DECH crônica

Já a DECHc é a maior causa de morbidade e mortalidade tardia do TCTH alogênico. As manifestações clínicas podem ser restritas a um único órgão ou local ou pode ser disseminada, com um declínio na qualidade de vida. Esta complicação imunológica se assemelha às doenças autoimunes com manifestações clínicas de doenças vasculares do colágeno. A maioria dos casos de DECHc é diagnosticada no primeiro ano após o TCTH, mas alguns casos podem se desenvolver anos após o transplante, normalmente após os 100 primeiros dias de transplante (FARIA et al., 2021) (SOUTO et al., 2020). Normalmente ela já esteve em sua fase aguda e se desenvolveu para crônica (SILVA; SOUZA, 2020).

Estudos mostram a relação da mucosa em DECHc, lesões, disfunção salivar e abertura bucal limitada (figura 3). Uma pesquisa feita com 212 pacientes que se

candidataram no *National Institutes of Health (NIH)*, classificaram a DECHc em três doenças: lesões da mucosa, disfunção das glândulas salivares e esclerose bucal, com o objetivo de melhorar o diagnóstico clínico. Sendo que a prevalência se deu na intensidade de dor e xerostomia (FALL-DICKSON et al., 2019):

Figura 3 – Abertura bucal limitada



Fonte: ELAD et al., 2021.

4.3 MANIFESTAÇÕES BUCAIS

Para uma avaliação da gravidade de DECHc o NIH e a OMS ponderam a extensão e a gravidade das lesões, sendo os eritemas, as lesões liquenóides, as úlceras e a mucosite. Sendo que estas tem uma pontuação de 0 (sem alteração na mucosa) a 15 (alterações graves) (STOLZE et al., 2021).

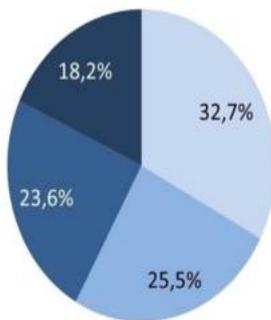
Tabela 1 – Avaliação da gravidade clínica oral de DECH

Mudança na mucosa	Sem evidência de DECH	Suave	Moderada	Grave
Eritema	0	Eritema leve ou moderado (pontuação 1 a 3)	Moderado ou eritema grave (pontuação 4 a 9)	Eritema grave (pontuação 10 a 15)
Liquenóide	0	Alterações semelhantes a líquen (pontuação 1 a 3)	Alterações semelhantes a líquen (pontuação 4 a 9)	Alterações semelhantes a líquen (pontuação 10 a 15)
Úlceras	0	0	Começando lesões com úlceras (pontuação 4 a 9)	Úlceras graves (pontuação 10 a 15)

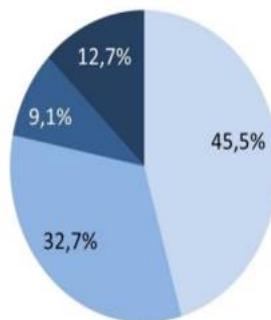
Fonte: STOLZE et al., 2021 e FALL-DICKSON et al., 2019.

Segundo o *National Institutes of Health (NIH)*, as manifestações de DECHc podem ser classificadas em diagnósticas, e ela é demonstrada pelas lesões liquenóides (figura 5). As distintivas são representadas por xerostomia, mucocelos (figura 6), atrofia da mucosa, pseudomembrana e úlceras (ALENCAR, et al., 2016b). As manifestações orais estão diretamente ligadas a DECHc. Os primeiros sintomas apresentam erupção cutânea inflamatória, sensibilidades orais ou secura, olhos secos e irritados. Essas manifestações iniciais são mais fáceis de controlar com imunossupressão, mas normalmente voltam quando a esta é reduzida (FALL-DICKSON et al., 2019) (figura 4):

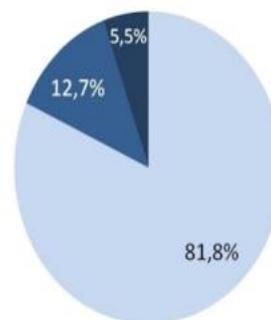
Figura 4 - Liquenóide



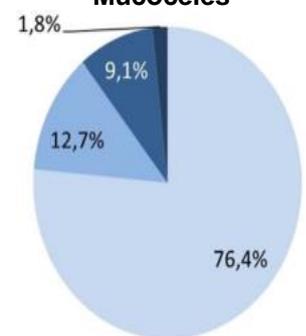
Eritema



Úlceras



Mucocelos



● Sem DECHc
● Suave
● Moderado
● Severa

Fonte: FALL-DICKSON et al., 2019.

Figura 5 – Lesões liquenóides



Figura 6 – Mucocelos



Fonte: ELAD et al., 2021.

4.4 A IMPORTÂNCIA DOS CIRURGIÕES DENTISTAS NA DECH

O que se observa é que uma das localizações mais atingidas pode DECHc é a cavidade oral.

Normalmente os primeiros sintomas apresentam lesões liquenóides, superfícies eritematosas, com estrias hiperkeratóticas, encontradas normalmente na mucosa jugal ou na língua, mas também podem envolver os lábios (FALL-DICKSON et al., 2019).

A DECHc tem a capacidade de prejudicar as glândulas salivares de 55% até 90% da atividade salivar, originando-se a hipossalivação, e modificando a qualidade da saliva (STOLZE et al., 2021).

Isso faz com que tenha alterações imunológicas, lesões químicas e mecânicas, induzindo à falta de resistência durante a desmineralização dentária e o aumento de microrganismos cariogênicos, ocasionando a redução da proteção dos tecidos orais. Essas lesões normalmente afetam as regiões cervicais e proximais dos dentes. Os cuidados para diminuir a hipossalivação seria ingerir muita água, uso de gomas ou balas sem açúcar, gel bucal e aplicação de fluoreto de sódio (SOUTO et al., 2020).

Estudos mostram que além da hipossalivação, também é muito comum pacientes com DECHc sentirem sensibilidade a alimentos picantes, ácidos e salgados; bebidas alcoólicas e bochechos com álcool e agentes aromatizantes. Os sintomas relatados incluem dificuldade de falar, engolir, mastigar e mudanças no sabor. Esses pacientes relatam diversos sintomas simultâneos envolvendo a cavidade oral, entre esses sintomas, observam-se os níveis de citocinas e baixa qualidade de vida (FALL-DICKSON et al., 2019).

Mesmo após a resolução da DECHc as lesões orais podem persistir em outros órgãos, principalmente as úlceras, servindo como porta de entrada para microrganismos presentes na microbiota oral alcançarem a corrente sanguínea, aumentando o risco de o paciente ter infecções. Pacientes com DECHc tem o risco aumentando para o desenvolvimento de uma segunda neoplasia, inclusive os carcinomas de células escamosas de mucosa oral (ALENCAR et al., 2016b).

Alterações orais estão presentes frequentemente nos casos de DECHc, considerando-se uma das causas importantes da morbidade e perda de qualidade de vida desses pacientes sobreviventes ao longo prazo (SILVA; SOUZA, 2020). A

qualidade de vida dos pacientes com DECH está totalmente ligada ao tratamento odontológico. Estudos mostram que a maior dificuldade e reclamação, estão relacionadas às lesões orais. Pacientes relatam dor física, desconforto psicológico, deficiência física, psicológica e social (STOLZE et al., 2021).

Mesmo com avanços nos estudos de DECHc, não teve muitos avanços no manejo clínico dessa doença.

Os corticosteroides são anti-inflamatórios e imunossupressores, que interferem na imunidade inata e na adaptativa, podendo causar alterações na mucosa oral e confundindo os médicos para diferenciar os sintomas relacionados a DECH ou outros efeitos colaterais (ALBUQUERQUE et al., 2015).

A soma de um inibidor da calcineurina aos corticosteroides não vão aumentar a taxa de respostas, porém podem diminuir a dosagem de esteroides que podem reduzir as sequelas da corticoterapia crônica. Alternar os dias que o paciente vai tomar os corticosteroides pode reduzir a toxicidade, todavia essa técnica não é muito praticada. Administrar outros agentes junto com os corticosteroides não demonstrou melhorias. A terapia de DECHc resistente a corticosteroides tem como base agentes com abundância de imunossupressores e inibidores específicos da sinalização de células T (FALL-DICKSON et al., 2019).

A DECH oral pode ser tratada com tópicos sozinhos ou em conjunto para controlar a dor e a fornecer palição no local. A imunossupressão também pode ajudar a controlar algumas lesões (ALBUQUERQUE et al., 2015).

A laserterapia de baixa potência é um dos tratamentos mais utilizados nessas lesões. Ela tem o objetivo de promover a biomodulação, agentes cicatrizantes e analgésicos. Fazendo com que estimule a cicatrização, reduza a dor e a inflamação. (RAMOS et al., 2021).

Quando essas lesões estão com alguma infecção apenas a laserterapia não é suficiente. Então é realizado uma terapia aPDT (terapia fotodinâmica). Nessa terapia é utilizado o azul de metileno (fotossensível) e a laserterapia de baixa potência. (RAMOS et al., 2021).

5 DISCUSSÃO

O TCTH evoluiu para uma terapia com sucesso, pois aumentou sobrevida de pacientes oncológicos (FARIA et al., 2021).

Alencar et al. (2016a) e Souto et al. (2020) em concordância com Faria et al. (2021), no contexto citado acima, mostram que a principal causa de insucesso no TCTH alogênico é a DECH, que ocorre entre 30% a 70% dos casos. É a principal causa de morbimortalidade a longo prazo. A DECH é uma relação imunológica do enxerto de células imunocompetentes de um doador para células imunocomprometidas de um receptor.

A fisiopatologia da DECH ainda não está totalmente esclarecida segundo Alencar et al. (2016b).

Faria et al. (2021) diferencia a fisiopatologia da DECh e da DECHc, discordando com o autor citado acima, e confirmando a fisiopatologia da DECH, que acontece em razão da ativação dos linfócitos T do doador por antígenos de histocompatibilidade do hospedeiro, por meio disso os diferentes mecanismos imunológicos originam-se lesões agudas ou crônicas no hospedeiro. Subjetivamente para ter uma resposta imunológica da DECh os linfócitos T são ativados no enxerto, já na DECHc além dos mecanismos alo-reativos que ativam os linfócitos T. Existem também os auto-reativos que são adquiridos pelos linfócitos T a capacidade de não responder ao funcionamento de antígenos próprios.

Rodrigues et al. (2017) e Ghimire et al. (2017) complementam que o receptor sendo submetido a imunossupressão (quimioterapia e/ou radioterapia) se torna incapaz de rejeitar as células transplantadas. Porém os antígenos teciduais que diferenciam o doador do receptor são *Human Leukocyte Antigen* (HLA) e sua manifestação na superfície celular é de suma importância para ativação de células T, então há iniciação da DECH.

Segundo Elad et al. (2021) as lesões clínicas de DECHc na mucosa oral apresentam-se como estrias brancas, eritema e úlceras. As lesões estão associadas a incomodo na ingestão de alimentos ácidos.

A pesquisa realizada por Souto et al. (2020) cita DECHc como uma síndrome de manifestações clínicas semelhante a doenças autoimunes, que interferem no funcionamento das glândulas salivares, tornando o paciente mais vulnerável à doença cárie.

Fall-Dickson et al. (2019) em concordância com os autores referidos, citam manifestações relacionadas às glândulas salivares, como mucocelas, que é a marca registrada de DECHc. É comum também a disfunção e a diminuição da produção salivar (hipossalivação), boca seca (xerostomia), e alteração na qualidade da saliva.

Essas manifestações podem levar ao inchaço das glândulas salivares, dificuldade em falar, engolir e alterações nos sabores.

Alencar et al. (2016b) diferem a ideia que a mucocela é a marca registrada da DECHc. Falam sobre as lesões liquenóides e a alta frequência dos resultados na literatura, relatadas em 82,5% das publicações. Citam que o NIH inclui essa manifestação como critério suficiente para o diagnóstico de DECHc.

Souto et al. (2020) confirmam o estudo de Alencar et al. (2016b) sobre a hipossalivação, cáries rampantes, xerostomia, trismo e esclerose de áreas periorais, que estas são lesões secundárias. Com altos índices de reclamações de pacientes. Portanto, profissionais da área de odontologia devem ter total conhecimento de como diminuir essas manifestações. Desse modo para a hipossalivação é indicado que o paciente faça uso de estimuladores salivares, como goma de mascar sem açúcar e agentes enzimáticos em forma de colutórios. Para xerostomia pode ser usado fluoretos em gel, para prevenir as cáries rampantes.

Os estudos de Rodrigues et al. (2017) e Alencar et al. (2016b) convergem sobre que as opções terapêuticas de DECH serão selecionadas por diferentes fatores relevantes, como a classificação da doença, classificação geral, órgãos envolvidos, e sintomas associados. Caso a doença afete três ou mais órgãos ou gravidade maior que 02 para um órgão, é recomendado um tratamento sistêmico. Porém o NIH recomenda que lesões afetando a mucosa oral, olhos e trato genital, são aptas de terapia local, relacionadas ou não a terapia sistêmica.

Alencar et al. (2016b) e Fall-Dickson et al. (2019) afirmam a importância do manejo para aliviar os sinais e sintomas dessa doença, minimizando as complicações, e principalmente ajudando a manter as funções orais, restaurando a mucosa. Dando uma sobrevida para o paciente. Os autores fazem relação sobre cada medicamento, destacando a dexametasona, PUVA, UVB, tacrolimus monohidratado mais terapia periodontal e talidomida, como tratamentos mais eficientes e sem efeitos colaterais, todos na via de utilização tópica.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes que necessitam de tratamento com transplantes de células hematopoiéticas apresentam vulnerabilidade devido a enfermidade, além da necessidade de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia que afetam as condições físicas e psicológicas.

A rejeição da medula é um risco inerente ao tratamento, sendo que a DECH pode estar presente em 30% até 70% dos casos de TCTH. As manifestações clínicas dessa doença são bastante agressivas e dolorosas, onde o paciente precisa de auxílio médico e odontológico para controle das lesões, impedindo a evolução e maior desconforto.

Entretanto, a participação do cirurgião dentista é de suma importância para diagnóstico o manejo das complicações bucais decorrente do tratamento, proporcionando o suporte básico à saúde bucal antes, durante e depois do mesmo, favorecendo adesão da terapia pelo paciente.

REFERÊNCIAS

ALADAG, Elifcan et al. Doença aguda do enxerto versus hospedeiro: uma breve revisão. **Turk J Haematol.** v.37 (1), mar/2019. Disponível em: 10.4274 / tjh.galenos.2019.2019.0157. Acesso em: 02 Out. 2021.

ALBUQUERQUE, Rui et al. Management of oral graft versus host disease with topical agents: a systematic review. **Journal section: Medically compromised patients in Dentistry.** Reino Unido. Ago/2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4317/medoral.20968>. Acesso em: 14 Set. 2021.

ALEIXO, José Augusto Gonçalves; AMORIM, Claudio Luiz Castro Gomes de. O papel dos mediadores inflamatórios na doença do enxerto contra o hospedeiro: the role of inflammatory mediators in graft-versus-host-disease. **AC&T Científica.** São Paulo, v. 1, n. 1, p. 1-9, abr./2010. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/imunologia/artigoaleixo.pdf. Acesso em: 17 Abr. 2021.

ALENCAR, Felipe Souza Lima et al. Manifestações orais da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica: revisão sistemática de literatura. **Revista Brasileira de Odontologia.** Rio de Janeiro, v. 73, n. 2, p. 157-64, jun./2016a. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722016000200014. Acesso em: 13 Mai. 2021.

ALENCAR, Felipe Souza Lima et al. Tratamento das manifestações orais da doença enxerto contra hospedeiro crônica: revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileira de Odontologia.** Rio de Janeiro, v. 73, n. 2, p. 165-172, jun./2016b. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722016000200015. Acesso em: 14 Mai. 2021.

ANDO, Taiki et al. Impacto das fontes de enxerto na reconstituição imune e nos resultados de sobrevivência após o transplante alogênico de células-tronco. **Avanços de sangue.** vol. 4,2 jan/2020. Disponível em: 408-419. doi:10.1182/bloodvances.2019001021. Acesso em: 05 Jun. 2021.

ELAD, Sharon et al. Oral graft-versus-host disease: a pictorial review and a guide for dental practitioners. **International Dental Journal.** Jerusalém, jan./2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616057/>. Acesso em: 08 Mar. 2022.

FALL-DICKSON, Jane M. et al. Complicações bucais da doença crônica do enxerto versus hospedeiro. **JNCI Monographs.** Oxford, Ago/2019. Disponível em: 10.1093/jncimonographs/lgz007. Acesso em: 03 Mar. 2022.

FARIA, Mariana Soares et al. Prevalência das complicações no transplante de células-tronco hematopoiéticas (tct): uma revisão sistemática. **Associação Médica de Brasília.** Brasília, v 58, jan. 2021. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/aop2196.pdf>. Acesso em: 11 Set. 2021.

FUNKE, Vaneuza Araújo Moreira et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 62, supl. 1, p. 44-50, Oct. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.suppl1.44>. Acesso em: 08 Ab. 2021.

GHIMIRE, Sakhila et al. A fisiopatologia do GvHD e outras complicações graves relacionadas ao HSCT. **Frontiers em imunologia**. Alemanha, vol. 8 79. 20 de março de 2017. Disponível em: [10.3389/fimmu.2017.00079](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00079). Acesso em: 03 Fev. 2022.

JAGASIA, Madan 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. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 21, mar 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>. Acesso em: 14 Fev. 2022.

JAMIL, Muhammad Omer; MINEISHI, Shin. Tratamento de última geração de GVHD agudo e crônico. **Int J Hematol**, 101, 452-466. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1785-1>. Acesso em: 25 Jun. 2021.

KHADDOUR, Karam et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas. **National library of medicine**. Ilha do Tesouro, Abr/2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/> Acesso em: 18 Ago. 2021.

PEREIRA, Ana Sofia Figueiredo. Transplante alogênico de progenitores hematopoiéticos em hemato-oncologia. **Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**. Fev/2017. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/82376/1/TESE%20FINAL%2001%20FEV.pdf> Acesso em: 14 Jul. 2021.

PROENÇA, Sibéli de Fátima Ferraz Simão et al. Quality of life of patients with graft-versus-host disease (GvHD) post-hematopoietic stem cell transplantation. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. São Paulo, v. 50, n. 6, p. 953-960, Dec. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0080-623420160000700011>. Acesso em: 03 Mai. 2021.

RAMOS, Gabriela de Assis et al. Tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica na cavidade oral com laserterapia e terapia fotodinâmica – relato de caso. **Instituto Nacional de Câncer (INCA)**. Rio de Janeiro, Out/21. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921009287#!>. Acesso em: 05 Jul. de 2022.

RODRIGUES, Karla Forte et al. Cutaneous graft-versus-host disease: diagnosis and treatment. **Review Article**. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0306-9>. Acesso em: 02 Out. 2021.

SERIGNOLLI, Ana Letícia. Doença do enxerto contra o hospedeiro cutânea aguda: incidência e impacto na mortalidade. **Universidade Estadual Paulista**. Botucatu, Novem/2016. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/144495>. Acesso em: 05 Abr. de 2021.

SILVA, Maria Jaenny Siqueira; SOUZA, Pâmella Grasielle Vital Dias de. Desenvolvimento de doenças e complicações após transplante de medula óssea. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, v. 6, n.12, p.98279-98294, dec. 2020. Disponível em: DOI:10.34117/bjdv6n12-354. Acesso em: 01 Jul. 2021.

SOUTO, Ana Carolina Silva et al. Manejo terapêutico das lesões cariosas em pacientes com a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica: relato de caso. **Revista Brasileira de Cancerologia**. Rio de Janeiro. Mai/2020. Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Desktop/artigos%20tcc/932-Texto%20do%20artigo-7510-1-10-20200623.pdf. Acesso em: 02 Jun. 2021.

STOLZE, Juliette et al. Oral health–related quality of life of patients with oral chronic graft-versus-host disease. **Supportive Care in Cancer**. Abr/2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06197-7>. Acesso em: 17 Nov. 2021.

VIZONI, Silvana Lorenzi et al. Papel das citocinas na imunopatogênese da doença do enxerto contra o hospedeiro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto, v. 30, n. 2, p. 142-152, abr. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/Pf9ZYs6GRSpZQLSRRDZVLjq/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 05 Jun. 2021.