

O PAPEL DA ODONTOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA ENXERTO-CONTRA-HOSPEDEIRO

The role of dentistry in the diagnosis of Graft-versus-host disease

 Camila Scopel^a,  Christian Zamberlan Angheben^{a,b}

RESUMO

Objetivo: Elucidar quais as formas mais adequadas de se proceder para que haja um efetivo diagnóstico da Doença Enxerto-Contra-Hospedeiro pelo cirurgião-dentista. **Revisão de literatura:** A Doença Enxerto Contra Hospedeiro acomete diversos pacientes que realizam transplante de células tronco hematopoiéticas. Os sinais clínicos muitas vezes são manifestados apenas na cavidade bucal e, por isso, é importante que o cirurgião-dentista tenha conhecimento. Esta patologia é proveniente de uma complicação do TCTH (Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas) alogênico, onde ocorre uma resposta de ativação de linfócitos T do doador e um reconhecimento de antígenos contra o receptor. **Discussão:** As alterações mais evidentes são lesões ulceradas, estrias brancas, mucocoele, leucoedema, lesões bolhosas, ardência, dor e xerostomia. Estes aspectos tendem a corresponder a um diagnóstico de lesões malignas, síndrome de Sjogren, lúpus e líquen plano. A biópsia é fundamental para o diagnóstico, assim como para graduar a severidade da Doença Enxerto Contra Hospedeiro. **Conclusão:** Caso o cirurgião-dentista identifique algum dos sinais, deverá alertar à equipe médica do paciente para iniciar o tratamento e evitar a recidiva da doença original.

Palavras-chaves: Doença enxerto-hospedeiro. Transplante de medula óssea. Odontologia.

ABSTRACT

Aim: elucidate which are the most appropriate ways to proceed so that there is an effective diagnosis of Graft-versus-Host Disease by the dentist. **Literature review:** Graft-versus-host disease affects several patients who undergo hematopoietic stem cell transplantation. Clinical signs are often manifested in the oral cavity only, reason why it is important the dentist to be aware of them. This pathology is caused by a complication of allogeneic HSCT, in which there is an activation response of donor T lymphocytes and a recognition of antigens against the recipient. **Discussion:** The most evident changes are ulcerated lesions, white streaks, mucocoele, leukedema, bullous lesions, burning, pain and Xerostomia. These aspects tend to correspond to a diagnosis of malignant lesions, Sjogren's syndrome, lupus and lichen planus. A biopsy is essential for diagnosis as well as for grading the severity of Graft versus Host Disease. **Conclusion:** If the dental surgeon identifies any of the mentioned signs, he must alert the patient's medical team to start treatment to prevent the recurrence of the original disease.

Keywords: Graft vs host disease. Bone marrow transplantation. Dentistry.

^a Uningá, São Leopoldo, RS, Brazil.

^b Facesc, Chapecó, SC, Brazil.

Autor de correspondência: Christian Zamberlan Angheben - E-mail: dr.christian@ortodontista.com.br

Data de envio: 01/08/2020 **Data de aceite:** 15/12/2020



INTRODUÇÃO

O tratamento de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é um viés terapêutico utilizado quando da dissolução de distúrbios hematopoiéticos como forma mais eficaz de tratamento. Um exemplo é a Leucemia, que tem um expressivo número de acometimentos de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA). Foram notificadas 7.218 mortes em 2018, sendo que a estimativa de novos casos para 2020 foi de 10.810. O TCTH pode gerar uma série de transtornos. Um deles é a Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH), tratando-se da maior causa de morbidade e mortalidade do paciente pós-TCTH¹.

Atualmente, há um grande progresso na área dos transplantes (tanto de técnicas cirúrgicas quanto de tecnologias). Há, também, uma elevada evolução em relação aos fármacos imunossuppressores, o que torna mais corriqueiro encontrar pacientes transplantados frequentando os consultórios dentários. O cirurgião-dentista torna-se parte integrante da equipe multidisciplinar que fornece assistência e acompanhamento a esses pacientes².

A DECH é uma possibilidade de ocorrência pós-transplante que apresenta manifestações orais cruentas, podendo ser relevante na terapia médica a ser instaurada. Tendo em vista todas as morbidades, complicações sistêmicas, internações e mortalidade decorrente de uma manifestação de DECH, optou-se por esclarecer a respeito da doença e evidenciar observações mostrando qual papel é desempenhado pelo cirurgião-dentista¹.

Este trabalho teve como objetivo, por meio de uma revisão de literatura, esclarecer quais as formas mais adequadas de se proceder para que haja um efetivo diagnóstico e um correto manejo quando deparado ao caso pelo cirurgião-dentista.

REVISÃO DE LITERATURA

O TCTH é uma forma de tratamento para diversas enfermidades que atingem a fabricação da célula-mãe hematopoiética (Stem cells) e componentes do sistema imunológico, sendo uma forma de tratamento para os casos de Leucemia. Pacientes que recebem o TCTH são submetidos a uma altíssima imunodepressão para evitar a rejeição do transplante efetuado. A devida imunodepressão é realizada por quimioterapia e/ou radioterapia, porém também é responsável por inúmeras alterações indesejáveis, uma delas é a DECH¹.

Dependendo das dosagens e frequências das terapias envolvidas no TCTH, pode haver o desencadeamento de severas sequelas bucais: 40% dos casos apresentarão mucosite, xerostomia, hipossalivação, disgeusia (efeito da Radiação), trismo (devido ao edema), sangramentos gengivais (em razão da plaquetopenia), osteorradionecrose, lesões cariosas (muito associadas à falta de defesa devido à hipossalivação), doenças oportunistas (infecções fúngicas, bacterianas e virais) e a Doença Enxerto Contra Hospedeiro. Alterações que se referem normalmente à intensidade com que se administra o metatrexato (droga comumente utilizada). Torna-se importante estabelecer medidas preventivas durante o tratamento com uma assistência odontológica periódica para a manutenção da saúde²⁻⁵.

A DECH tem alta incidência em transplantes e é a quarta maior causadora de morte pós-TCTH. É mais comum em pacientes que passam por TCTH (entre 40% e 70%), mas deve ser considerada a possibilidade de ocorrer em indivíduos que transplantam órgãos sólidos⁶. Mensura-se que a DECH está associada entre 15% e 30% das causas de morte pós-transplantes alogênicos, estabelecendo morbidades em mais de 50% dos indivíduos que passam pelo procedimento^{7,8}. É possível efetuar uma divisão entre a DECH aguda (DECHa) e a crônica (DECHc). A aguda acontece nos primeiros 100 dias após o transplante e a crônica após esse período¹. Sabe-se que a DECHc acomete de 30% a 80% dos pacientes que ultrapassaram os 100 dias pós-transplante alogênico^{9,10}. Quanto à DECHa, sua prevalência está entre 35% e

45% em indivíduos totalmente compatíveis ao seu doador aparentado. Já em casos nos quais haja um antígeno incompatível em relação ao doador não aparentado, a incidência eleva-se para entre 60% e 80%⁷. Pode-se agregar ainda um estabelecimento diferencial entre DECHa e DECHc, em que existe um mecanismo distinto de quando da ativação do sistema imune. Na DECHa como produto final, tem-se a ativação integral dos linfócitos T alorreativos, enquanto na DECHc ocorre uma atuação de linfócitos T auto e alorreativos com fabricação de anticorpos; portanto, com um papel desempenhado por linfócitos B¹¹⁻¹³.

Segundo uma pesquisa feita por Schubert et al.¹⁴ em 1992, 30 dias depois do transplante, vê-se o maior platô de surgimento de DECH aguda oral. Porém, pacientes condicionados apenas com quimioterapia têm normalmente menos mucosite oral neste dado momento, tornando-se mais evidentes as urgências relacionadas à DECH aguda oral.

Sabe-se, ainda, que as alterações bucais da DECH podem se manifestar em 30% a 80% dos casos¹⁵.

Os pacientes que recebem transplante HLA (Human Leukocyte Antigen) não idênticos apresentam uma elevada incidência de DECH, aumentada à medida em que o grau de disparidade do hospedeiro e do doador aumenta. Há cerca de 50 antígenos menores que são transmitidos através da genitora (como exemplo, os epidérmicos), antígenos masculinos específicos e virais. Quanto aos antígenos virais, indivíduos portadores de citomegalovírus (CMV) ou herpes possuem um risco aumentado na ocorrência de DECH. A idade também se torna um componente relevante. Existe uma maior incidência de DECH em indivíduos idosos em decorrência do sistema imunológico mais comprometido, com a elevação de antígenos sensibilizados, e pelo fato de que o timo já está menos evoluído¹.

DECH é um problema decorrente da ativação de células T em resposta a moléculas do complexo de genes de histocompatibilidade principal (MHC – Major Histocompatibility Complex) alogênico em consequência de um TCTH histocompatível. Os linfócitos T doados reconhecem os antígenos do hospedeiro como estranhos. Ocorrendo uma fase aferente da estimulação das células T (apresentação de antígenos, ativação e proliferação) e de uma fase que provém uma resposta dos linfócitos T e células efetoras secundárias (secretores de citocinas, linfócitos T citotóxicos e macrófagos). Há uma forma de prevenção da DECH na qual se removem os linfócitos T da medula do doador. Porém, é considerada uma execução arriscada, podendo levar a falência do enxerto e recidiva da doença de origem. Devido a isso, não é uma manobra muito usada¹.

Na DECHa, os órgãos mais afetados são: sistema imune, pele, fígado, trato gastrointestinal e pulmões. O primeiro sinal da doença normalmente se manifesta com alterações cutâneas, em que serão observados eritemas nas palmas e plantas, podendo haver sensação de queimação ou prurido¹⁶.

Ainda que existam poucos estudos sobre a DECHa oral, estima-se que em torno de 35% a 60% dos pacientes apresentarão alterações em decorrência da DECHa¹⁷.

A DECHc apresenta-se com atrofia e fibrose do enxerto, ocasionando sua disfunção⁶, e é classificada de acordo com sua extensão: localizada ou extensa. A primeira ocorre quando há afecção de pele e/ou hepática. Já a segunda ocorre quando há envolvimento de outros órgãos¹⁸. Quanto à DECHc oral, existe uma frequência de manifestação entre 72% e 83% dos indivíduos transplantados, trazendo como uma das realidades mais comuns entre a DECHc¹⁷.

No meio oral, costuma atingir as seguintes regiões: mucosa, tecidos periorais, musculoesqueléticos e glândulas salivares. Tem um bom prognóstico não necessitando de procedimento terapêutico. Pacientes que apresentarem alteração em diversos órgãos (incluindo glândulas salivares menores e mucosa bucal) possuem um prognóstico sombrio. O cirurgião-dentista tem um papel importantíssimo no sentido de manter o sucesso do TCTH, pois uma saúde bucal favorável reduz os riscos de infecções secundárias que se dão em consequência das lesões da DECH^{1,19}. As alterações orais indicativas de DECH exibem aspecto eritematoso e

liquenoide e estão localizadas principalmente na mucosa jugal, labial e na língua. Consistem em perda muscular, câimbras, fibrose esclerótica perioral e perda da mobilidade da articulação, comprometendo as funções como mastigação, nutrição e fonação. Existe também uma maior probabilidade de ocorrer alterações como Candidíase e Queilite angular. Faz-se muito importante o acompanhamento do fisioterapeuta para que haja uma menor morbidade musculoesquelética²⁰. Segundo Soares et al.²¹, lesões liquenoides encontram-se normalmente em mucosa jugal (69,6%). A segunda região mais afetada é o lábio (52,2%) e, depois, a língua (39,1%). O eritema é mais visto em mucosa jugal (34,8%) e as úlceras aparecem tanto em mucosa jugal quanto na língua em 30,4%. A xerostomia é o sintoma mais relatado (80%), assim como a dor é bastante descrita (48,5%) e apenas 2,8% dos pacientes reclamam de sensação de enrijecimento de língua e boca, sensibilidade nos dentes e aumento da sede²¹.

Há uma possível associação de DECH com granuloma piogênico, cuja origem ainda é desconhecida, mas acredita-se que esteja relacionada à terapia com Ciclosporina A em função de seu efeito proliferativo sobre fibroblastos. Nesse caso, desenvolvem-se na língua lesões granulomatosas avermelhadas, ulcerativas e firmes, associadas a lesões reticulares esbranquiçadas. O diagnóstico de granuloma piogênico é confirmado por biópsia e exame anatomopatológico. Frequentemente, as lesões bucais são acompanhadas de infecções fúngicas ou virais, sendo mandatório o controle rigoroso dessas infecções por intermédio de citologia esfoliativa e cultura²².

Quando atinge a área labial, a DECH se manifesta na forma de manchas maculopapulares. Quando severo, lesões bolhosas, tendo em vista que há necrose da epiderme. Os estágios leve, moderado e severo são determinados de acordo com parâmetros clínicos. Executa-se uma análise histológica como auxiliar para determinar o estágio e o diagnóstico final da DECH. Faz-se necessária a execução de diagnóstico diferencial com as seguintes doenças: carcinoma espinocelular e demais lesões malignas, lúpus eritematoso, Síndrome de Sjogren e líquen plano. Por isso, é importante realizar biópsia no sentido de confirmação diagnóstica^{11,23,24}.

As manifestações orais relacionadas à DECH geralmente são classificadas das três seguintes formas apresentadas no Quadro 1. Quanto às alterações da DECH sistêmica, podem ter como primeira forma de pronúncia alterações bucais (Figura 1). Por isso, as equipes multiprofissionais, incluindo o cirurgião-dentista, devem estar aptas para diagnosticar a DECH e encaminhar ao oncologista quando essas alterações forem identificadas¹¹.

Quadro 1: Manifestações orais relacionadas à Doença Enxerto Contra Hospedeiro.

LEVE	MODERADA	GRAVE
Leucoedema	Maculopápulas	Lesões bolhosas
Estrias brancas	Erupções cutâneas	
	Microstomia	
	Úlceras dolorosas	
	Mucocele	



Figura 1: Aspectos clínicos das principais lesões encontradas em pacientes portadores de DECH: (A) Lesão liquenoide localizada em mucosa jugal, (B) Mucocele localizado em lábio inferior e (na referência de onde foi retirada consta como lábio inferior), (C) Mucosite localizada em borda lateral de língua²¹.

Deparando-se com um quadro clínico suspeito de DECH, uma biópsia se torna um manejo adequado para que se confirme a suspeita. Quando da sua confirmação, a biópsia se apresentará com epitélio atrofiado, fendas subepiteliais, corpos celulares apoptóticos, hiperqueratose, deterioração da camada basal, lâmina própria fibrótica e região intraepitelial com infiltrado linfocitário (Figura 2)^{12, 23}.

No meio bucal, classifica-se histologicamente, de acordo com Arosa et al.⁶ e Santos¹: grau I – encontra-se vacuolização das células basais, moderado infiltrado de linfócitos, moderada exocitose epitelial e por glândulas salivares com moderado infiltrado intersticial; grau II – há vacuolização basal, células epiteliais disceratóticas, necrose de ceratinócitos com satelitose, moderado a intenso infiltrado de linfócitos na submucosa e moderada exocitose epitelial, por glândulas salivares com moderada deterioração de ácinos, dilatação de ducto, metaplasia escamosa, acúmulo de muco, fibrose moderada, proliferação de células ductais e infiltrado de linfócitos periductais; grau III – ocorre clivagem focal entre epitélio e conjuntivo, células epiteliais disceratóticas e exocitose de linfócitos e por glândulas salivares com proeminente infiltrado de linfócitos intersticiais com deterioração difusa de ductos e acinar; e grau IV – a mucosa encontra-se separada entre epitélio e conjuntivo, por glândulas salivares com total perda acinar, ductos bastante dilatados e fibrose intersticial podendo haver ou não infiltrado linfocitário. Embora não haja lesões aparentes de DECH, existem protocolos (no dia D+100) que consistem nos 100 dias posteriores à infusão de celular (TCTH), biópsias executadas para controlar mucosa bucal, pele e medula óssea. Na mucosa bucal, a DECH pode ou não estar associada ao aparecimento em outras regiões como dermatite (rash), hepatite e gastroenterite (diarreia e dores no abdômen). A avaliação periódica e minuciosa da boca tem muita importância para um correto diagnóstico e prognóstico. Quando manifestada de forma crônica, a DECH é de fundamento muito relevante na questão de qualidade de vida pós-transplante^{1,11}.

A Figura 2 exemplifica a DECH crônica. Observa-se um quadro típico de infiltrado inflamatório linfocítico e seus corpos apoptóticos.

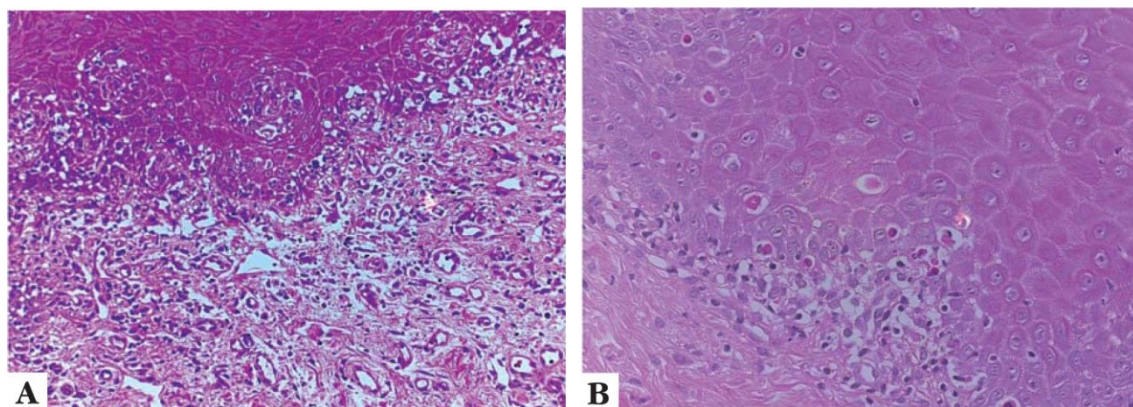


Figura 2: (A) Mucosa oral do paciente após TCTH com DECH crônica. (B) Áreas apoptóticas (HE, magnificação de 40 vezes)²⁵.

Torna-se necessário delinear um plano de tratamento em diversos momentos (antes, durante e depois da terapia oncológica), dando a mesma continuidade para que sejam evitadas e amenizadas quaisquer alterações bucais provenientes de uma terapia envolvida no TCTH. É possível, ainda, atenuar as sequelas secundárias a ela, podendo então proporcionar uma melhora na qualidade de vida do indivíduo que se encontra debilitado, tanto em nível físico quanto psíquico³.

De acordo com a National Institute of Health (NIH)¹⁹, a eleição da forma de tratamento sistêmico ou tópico para DECH será segundo a quantidade de órgãos acometidos e sua gravidade. Quando afetados três ou mais órgãos ou então com gravidade maior que 2 para um único órgão, realiza-se o tratamento sistêmico. Porém, é determinado que o tratamento unicamente local é realizado em caso de afetar regiões de mucosa oral, olhos e genitália. Caso haja associação com terapia sistêmica, o tratamento tende a lograr êxito. Segundo Schubert e Correa¹⁷, não tendo estudos específicos avaliando o tratamento sistêmico nas lesões orais da Doença Enxerto Contra Hospedeiro, observa-se clinicamente que, em um alto número de pacientes que têm comprometimento bucal, há uma resposta positiva quando do tratamento sistêmico estabelecido. A terapia local instaurada auxilia no reparo de ulcerações, no alívio de dor e de sensibilidade. A terapia tópica oral é a mesma tanto para DECH aguda quanto para crônica.

Acrescenta-se o fato de a sintomatologia de dor estar relacionada com disfagia, xerostomia e sensação de boca queimada, gerando uma grande dificuldade em se alimentar. Por isso, a DECH, muitas vezes, está acompanhada de déficits nutricionais. Frente ao quadro de alterações orais, serão tomadas condutas de instruções de higiene oral (importantes na prevenção de infecções secundárias), uso de analgésicos e, se necessário quando diante de alguma infecção, uso de antibioticoterapia (como a aplicação da solução de tetraciclina). Procura-se ainda evitar lesões cariosas por radiação com a fluorterapia (flúor tópico) assim como prevenir lesões cariosas consequentes da hipossalivação. Utilizam-se antifúngicos (muito comum ser acometido por Candidíase), antissépticos bucais livres de álcool, imunossupressor tópico (Esteroides, Ciclosporina e Azatioprina) e saliva artificial para suprir alterações como xerostomia e hipossalivação, etc^{3,13,23,26}.

Os tratamentos tópicos (Quadro 2) se dividem em duas categorias: (1) as de baixa absorção pela mucosa (Ciclosporina, Tacrolimus, Azatioprina e Budesonida) e (2) as que agem nos fatores de crescimento teciduais (Fototerapia local e gel de plaquetas)¹¹.

Quadro 2: Tratamentos tópicos instaurados^{2,3,12,14,26}.

MEDICAÇÕES	FOTOTERAPIA
Lidocaína gel 2% Enxaguatórios bucais Imunossupressores (esteroides, ciclosporina, azatioprina) Saliva Artificial Flúor Soluções antibióticas Gel de plaquetas	Luz ultravioleta A Com PUVA Com UVB

Em contraposição, a utilização concomitante de agentes imunossupressores na forma tópica tende a elevar o risco de o paciente ser acometido por infecções na mucosa bucal, tendo como maior ocorrência a Candidíase. Quando afetados mais órgãos além do meio oral, faz-se indispensável o uso sistêmico de imunossupressores. Tratam-se as úlceras com a administração intralésão ou sistêmica de corticosteroides²⁷.

A administração de corticoides como terapia após aparecimento de DECH (embora seja comum) deve receber especial atenção quanto aos seus malefícios se utilizados por longos períodos ou em altas dosagens, pois pode levar a uma crise adrenal no decorrer do tratamento. Esta procede de uma insuficiência adrenal apresentando-se da seguinte forma: perda de consciência, hipotensão, hipoglicemia, febre, náuseas e distúrbios de eletrólitos de forma severa^{19,28}.

As portarias 1217 de 13 de outubro de 1999 e a 1316-GM de 30 de novembro de 2000 obrigam que haja uma equipe multidisciplinar nos casos de TCTH. Visando uma pré-TCTH, realiza-se uma reunião na qual participam paciente e familiares e é elucidado todo o procedimento em questão assim como suas intercorrências. Cada profissional da saúde esclarece o que lhe corresponde diante do tratamento. Diante dessa interdisciplinaridade, o principal objetivo é atingir um ideal auxílio entre os profissionais de saúde, logrando um atendimento mais seguro com uma vasta compreensão do paciente²⁹.

É primordial que se tenha uma estreita relação e um diálogo frequente com o médico responsável pelo paciente, tendo em vista conhecer suas patologias e terapias para que então seja delineado um plano de tratamento e programado seu acompanhamento condizente às condições de saúde do paciente³⁰. Sempre deve ser comunicado ao médico do paciente toda vez que o cirurgião-dentista for iniciar um novo tratamento, efetuar alguma intervenção ou administração medicamentosa (antibióticos, anticoagulantes e corticosteroides). Qualquer que seja a decisão tomada pelo cirurgião-dentista, deve haver o devido consentimento do médico responsável^{19,28}.

Estabelece-se um protocolo particular de monitoramento da DECH oral, instaurado pela equipe médica responsável pelo tratamento, em que o cirurgião-dentista deve realizar biópsias da mucosa oral e de glândulas salivares menores normalmente no D+28, D+100, D+180 após o TCTH ou, então, quando apresentar algum sinal clínico da doença¹.

O período mínimo para a realização de procedimentos odontológicos não invasivos é de 3 meses após o transplante. O ideal seriam 6 meses para que os atendimentos tenham mais segurança. Contudo, o tempo de imunossupressão acentuado pode se estender se assim o caso exigir, principalmente se houver o aparecimento de sinais de DECH^{2,19}.

DISCUSSÃO

Conceitualmente, corrobora-se que a DECH atinge o tecido conjuntivo e provoca alterações referentes à imunodeficiência e à autoimunidade com manifestações e morbidades sistêmicas hepáticas, trato digestivo e pele, sendo que a maior parte dos pacientes que apresentam DECH concomitantemente manifesta afecção bucal (80% dos casos). Há uma similitude entre a DECH e as doenças autoimunes, devido ao desenvolvimento do mesmo mecanismo de falta de reconhecimento do que é próprio ou não do organismo (comportamento este advindo dos linfócitos T). Consequentemente, provoca-se a fabricação de mais células do sistema imunitário, que também terminam atingindo as células do próprio corpo^{20,23,31,32}.

De um modo geral, observa-se que eleger a medicação mais adequada como profilaxia imunossupressora irá depender do grau de incidência de DECH. Ainda que exista uma grande variedade na eleição da droga a ser administrada na profilaxia, o fármaco mais usado nestes casos até então é o quimioterápico metotrexato. Fatores relevantes como realizar transplante em ambiente estéril (principalmente em anemia aplásica), transplante de doador neutro ou com sorologia negativa para vírus do herpes simples estão associados a baixos índices de ocorrência de DECH^{1,23}.

Há um consenso de que o exame clínico oral associado a uma biópsia de mucosa oral e/ou unicamente labial após 3 meses ao TCTH desempenham um fundamental valor preditivo para o diagnóstico de DECH. Porém, não há protocolos bem estabelecidos quanto à periodicidade ideal para a realização das biópsias, variando de acordo com sua aparente necessidade e com o protocolo instaurado pela equipe médica responsável pelo paciente^{1,3,12,17,33}.

São realizados diagnósticos diferenciais de outras doenças como Carcinoma Espinocelular (CEC), Lúpus, líquen plano, etc^{3,12,26}, porém segundo Wilson e Lockman³⁴ e Santos et al.³⁵, a DECH tem uma similitude mais fiel no que diz respeito às características apenas de líquen plano.

Elad et al.³⁶ abordam a questão do atendimento odontológico de uma forma diferente de Fabuel² e National Institute of Health (NIH)¹⁹, estabelecendo uma regra clara para que haja qualquer intervenção dentária pós-TCTH: é necessário que o sistema imune do paciente esteja bem restabelecido e sua saúde sistêmica esteja plenamente íntegra. Por isso, não seria possível estipular que em 3 ou 6 meses após a TCTH seria o período correto para uma intervenção, pois dependeria da resposta de cada indivíduo³⁶.

Há um consenso de que tanto o diagnóstico precoce de DECH quanto a adequada manutenção oral pós-TCTH desempenham um papel importante no que diz respeito à saúde geral do paciente^{17,37}.

CONCLUSÃO

Neste estudo de revisão literária, constatou-se que lesões de DECH em boca, tanto na aguda quanto na crônica, podem ser o único manifesto aparente da enfermidade. Por isso, torna-se importante:

- Uma anamnese detalhada é uma poderosa ferramenta a cada abordagem ao paciente (todas as consultas), na qual se solicita que relate se há existência de alguns sintomas que podem ajudar o profissional a um suposto diagnóstico e então delinear uma conduta frente ao caso. O paciente será questionado a respeito de sensações orais e periorais dolorosas, xerostomia, aumento de sede, enrijecimento de língua e boca, câimbras, dificuldade na motilidade articular, sensibilidade nos dentes, alterações na fonação, mastigação e nutrição, mudanças medicamentosas, se há algum outro sinal ou sintoma sistêmico que possa ser relatado, etc.

- Inspeção minuciosa pelo cirurgião-dentista tanto na região intraoral quanto extra-oral, incluindo pele da face, pescoço e mãos;
- A periodicidade dos exames clínicos e de biópsia para o controle de DECH é delineada pela equipe médica e deve ser seguida corretamente pelo cirurgião-dentista responsável;
- Em relação à mucosa oral, atenta-se a presença de lesões ulceradas, estrias brancas, mucocele, leucoedema, lesões bolhosas, ardência, dor e xerostomia;
- Identificada a suposta DECH oral ou em pele, o cirurgião-dentista deverá comunicar o médico responsável pelo paciente;
- DECH com efeitos apenas bucais: o tratamento local se torna a melhor opção. Os tratamentos tanto para DECH aguda quanto para crônica são conduzidos de igual forma. Frisa-se a obrigatoriedade de o cirurgião-dentista jamais estabelecer autonomia frente à condução medicamentosa do paciente transplantado;
- O risco de infecções secundárias a DECH é uma constante no que diz respeito aos cuidados para com o paciente. Se for necessário, deve-se instaurar tratamentos paliativos para que haja o alívio da dor como também manobras de reparo tecidual local.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Santos P. Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) em pacientes transplantados de medula óssea: relato de caso. RPG rev pos-grad. 2005;12(4):506-11.
2. Fabuel L, Esteve C, Pérez M. Dental management in transplant patients. Journal of Clinical and Experimental Dentistry. 2011;3(1):43-52.
3. Pereira C, Gasparetto P, Correa M, Souza C. Late complication of allogeneic bone marrow transplantation: retrospective study of 98 receptor patients. J Health Sci Inst. 2010;28(1):64-6.
4. Hespanhol L, Tinoco E, Teixeira H, Falabella M, Assis N. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. Ciência saúde coletiva. 2010;15(1):1085-94.
5. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Complicações bucais da quimioterapia do câncer. In: Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Princípios e prática de medicina oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996, p. 358-77.
6. Arosa F, Cardoso E, Pacheco F. Fundamentos de imunologia. 2. ed. Lidel. 2012.
7. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet. 2009;373(9674):1550-61.
8. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. Blood. 2015;125(4):606-15.
9. Lee S, Cook EF, Soiffer R, Antin JH. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8(8):444-52.
10. Mitchell SA, Leidy NK, Mooney KH, Dudley WN, Beck SL, LaStayo PC, et al. Determinants of functional performance in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). Bone Marrow Transplant. 2010;45(4):762-9.
11. Bouzas L, Silva M, Tavares R, Moreira M, Correa M, Funke V, et al. Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(1):22-39.
12. Azevedo W. Doença enxerto versus hospedeiro aguda A- GVHD. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(1):16-21.
13. Resende R. Avaliação imunológica na doença do enxerto contra o hospedeiro crônica [tese]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia; 2013.
14. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. Cancer. 1992;69(10):2469-77.
15. Santos P. Avaliação clínica e histológica da doença do enxerto contra hospedeiro crônica de mucosa oral [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2009.

16. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplantation*. 1984;18:295-304.
17. Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am*. 2008;52(1):79-109, viii-ix.
18. Breathnach SM. Current understanding of the aetiology and clinical implications of cutaneous graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 1986;114:139-43.
19. National Institute of Health. National Institute of Dental and Craniofacial Research. Dental management of the organ or stem cell transplant patient. 2016;1. Available from: <https://www.nidcr.nih.gov/sites/default/files/2017-09/dental-management-organ-stem-cell-transplant.pdf>.
20. Nappalli D, Lingappa A. Oral manifestations in transplant patients. *Dent Res J (Isfahan)*. 2015;12(3):199-208.
21. Soares AC, Alencar FSL, Antunes HS. Manifestações orais da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica: revisão sistemática de literatura. *Rev Bras Odontol*. 2016;73(2):157-64.
22. Kanda Y, Arai C, Chizuka A, Suguro M, Hamaki T, Yamamoto R, et al. Pyogenic granuloma of the tongue early after allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2000;37(3-4):445-9.
23. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J, Committee EG. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v139-51.
24. Avivi I, Avraham S, Koren-Michowitz M, Zuckerman T, Aviv A, Ofra Y, et al. Oral integrity and salivary profile in myeloma patients undergoing high-dose therapy followed by autologous SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(10):801-6.
25. Botari CM, Nunes AJ, Souza MP, Orti-Raduan ES, Salvio AG. Oral chronic graft-versus-host disease: analysis of dendritic cells subpopulations. *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):632-7.
26. Balman F, Vaz R, Fernandes A, Guimarães A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and acute graft versus host disease (aGVHD): a review over prophylaxis and treatment. *Rev bras alerga imunopatol*. 2009;32(6):211-6.
27. Treister N, Duncan C, Cutler C, Lehmann L. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2012;120(17):3407-18.
28. Georgakopoulou EA, Troupis TG, Troupis G, Gorgoulis VG. Update of the cancer-associated molecular mechanisms in oral lichen planus, a disease with possible premalignant nature. *J BUON*. 2011;16(4):613-6.
29. Silveira PN. A equipe do serviço de transplante de medula óssea do CEPON buscando a Interdisciplinaridade [monografia]. Florianópolis(SC): Universidade Federal de Santa Catarina; 2005.
30. Cerveró AJ, Bagán JV, Soriano YJ, Roda RP. Dental management in renal failure: patients on dialysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(7):419-26.
31. Aleixo JAC, Amorin CLCG. O papel dos mediadores inflamatórios na Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. *Revista da Academia de Ciência e Tecnologia*. 2010;5(2).
32. Noguchi K, Nakase M, Inui M, Nakamura S, Okumura K, Tagawa T. A case of tongue carcinoma associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Aust Dent J*. 2010;55(2):200-2.
33. Luiz A, Eduardo F, Bezinelli L, Correa L. Alterações bucais e cuidados orais no paciente transplantado de medula óssea. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(6):480-7.
34. Wilson BB, Lockman DW. Linear lichenoid graft-vs-host disease. *Arch Dermatol*. 1994;130(9):1206-8.
35. Santos P, Lima R, Magalhães M. Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro (DECH) em pacientes transplantados de medula óssea – relato de caso. *RPG rev pos-grad* 2005;12(4):506-11.
36. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015;23(1):223-36.
37. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945-56.