

MARILINDA BETTINA DE SIMIONATO E SANSON SANTOS

**ESTUDO HISTOLÓGICO PROSPECTIVO DA EPIDERME E DOS
FOLÍCULOS PILOSOS NA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O
HOSPEDEIRO AGUDA APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

**Dissertação apresentada ao Colegiado do
Curso de Pós-Graduação em Medicina
Interna, Mestrado do Setor de Ciências da
Saúde da Universidade Federal do Paraná,
como requisito parcial para a obtenção do
grau de Mestre.**

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Pasquini
Co-orientador: Prof. Dr. Giovanni Loddo**

CURITIBA

2000

Trabalho realizado nos Serviços de Transplante de Medula Óssea e de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Aos meus pais, Urbano e Odete, que me deram a vida, ensinaram o caminho e criaram condições para que eu pudesse segui-lo. Minha sincera e eterna gratidão.

Ao Leonardo, pelo incentivo e compreensão durante o período que demandou este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, pela concessão da bolsa de estudos.

Ao Professor **Ricardo Pasquini**, por permitir a realização deste trabalho na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela orientação nesta dissertação e pelo exemplo de seriedade e competência.

Ao Professor **Giovanni Loddo**, do Serviço de Anatomia Patológica, pela supervisão na análise dos achados histopatológicos.

Às Professoras **Leide Parolin Marinoni e Agueda Wendhausen Barreto**, pela ajuda na escolha do tema e incentivos constantes, amizade e exemplo de conduta profissional e humana.

Ao professor Johans G.G. Melcherts Hurtado, pela colaboração na revisão do material aqui apresentado.

Aos pacientes incluídos no estudos, que permitiram a realização de biópsias seriadas em pele normal, cientes de sua colaboração na busca e descoberta de novos caminhos, razão da minha luta profissional.

Aos médicos e funcionários do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela ajuda, por vezes anônima, durante a realização deste trabalho.

Aos funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio durante a execução deste trabalho.

À minha família, pela compreensão da ausência e tolerância da presença nos diversos níveis de humor que apresentei durante a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	vii
LISTA DE SIGLAS	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
INTRODUÇÃO	1
1 OBJETIVOS	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	12
2.2 PATOGENIA	13
2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	17
2.3.1 DECH Cutânea.....	17
2.3.1.1 Aguda.....	17
2.3.1.2 Crônica.....	19
2.3.2 DECH Intestinal	21
2.3.2.1 Aguda.....	21
2.3.2.2 Crônica.....	22
2.3.3 DECH Hepática.....	22
2.3.3.1 Aguda.....	22
2.3.3.2 Crônica.....	24
3 MATERIAL E MÉTODOS	26
3.1 MATERIAL.....	26
3.1.1 Casuística.....	26
3.1.2 Procedimentos Técnicos.....	28
3.2 MÉTODOS	29
3.2.1 Métodos Estatísticos.....	35
4 RESULTADOS	37
5 DISCUSSÃO	45

CONCLUSÕES	54
ANEXO 1 - ANÁLISE ESTATÍSTICA	55
ANEXO 2 - DOCUMENTOS ÉTICOS.....	102
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105

LISTA DE QUADROS

1	DOENÇAS PASSÍVEIS DE TRATAMENTO COM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.....	2
2	CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA REAÇÃO DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO AGUDA EM SISTEMAS ORGÂNICOS INDIVIDUAIS.....	25
3	CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DE DECH AGUDA PELA ASSOCIAÇÃO DA REAÇÃO DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO EM SISTEMAS ORGÂNICOS INDIVIDUAIS.....	25
4	CARACTERÍSTICA DOS 38 PACIENTES.....	27
5	CORRELAÇÃO DE DADOS HISTOPATOLÓGICOS COM A CRONOLOGIA DA REALIZAÇÃO DAS BIÓPSIAS, NO GRUPO ESTUDADO.....	30
6	CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA PARA AS ALTERAÇÕES DA DECH AGUDA, PROPOSTA POR LERNER E COLS.	34
7	CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA PROPOSTA.....	34
8	VALORES DE p PARA AS COMBINAÇÕES DE DIA E ALTERAÇÃO HISTOLÓGICA REFERENTES AO ESTUDO SOBRE DECH AGUDA DE PELE	40
9	VALORES DE p PARA AS COMBINAÇÕES DE DIA E ALTERAÇÃO HISTOLÓGICA REFERENTES AO ESTUDO SOBRE QUALQUER TIPO DE DECH AGUDA	41
10	CRUZAMENTO ENTRE DESENVOLVIMENTO OU NÃO DE QUALQUER TIPO DE DECH AGUDA E CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA AO LONGO DO TEMPO.....	42
11	VALORES DE p CORRESPONDENTES AO DESENVOLVIMENTO DE DECH AGUDA, AJUSTADO EM MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA, EM CADA MOMENTO DE AVALIAÇÃO	43
12	VALORES DE p CORRESPONDENTES AO CRUZAMENTO ENTRE ICT E SURGIMENTO DE ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS NA PELE, AO LONGO DO TEMPO.....	44

LISTA DE SIGLAS

- AAS - Anemia Aplástica Severa
BCNU - Becenun
DECH - Doença do Enxerto contra o Hospedeiro
HE - Hemaóxilina-eosina
HLA - Antígenos de Histocompatibilidade
ICT - Irradiação Corporal Total
LLA - Leucemia Linfóide Aguda
LLC - Leucemia Linfóide Crônica
LMA - Leucemia Mielóide Aguda
LMC - Leucemia Mielóide Crônica
MD - Mielodisplasia
MHC - Complexo de Histocompatibilidade Maior
NET - Necrose Epidérmica Tóxica
PAS - Ácido Periódico de Schiff
RECH - Reação do Enxerto Contra o Hospedeiro

RESUMO

A detecção precoce da Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) aguda; atualmente a principal complicação do transplante de medula óssea, é busca constante em pacientes submetidos a esta técnica de tratamento. A identificação de alterações morfológicas precoces na pele, o órgão mais acessível para biópsia, que possam prever o desenvolvimento da Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) aguda, é baseada na necessidade da urgência no diagnóstico, pois dele depende a orientação terapêutica. Estudos retrospectivos prévios foram realizados baseados principalmente em achados morfológicos, entretanto, nestes estudos, não foi possível verificar, por meio de dados de prontuário, a correlação entre as datas de biópsia e das primeiras manifestações clínicas. Baseados nisso, neste trabalho prospectivo foram estudadas 190 biópsias de pele, realizadas nos primeiros 28 dias após o transplante, em 38 pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba, entre março e dezembro de 1996. Os objetivos do estudo consistiram em: 1) identificar alterações morfológicas precoces, dos folículos pilosos, correlacionados ao diagnóstico de Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) aguda, complicação frequente nestes pacientes, mediante biópsias cutâneas seqüenciais, e acompanhamento clínico e laboratorial simultâneo; 2) identificar quais os achados morfológicos que teriam maior valor para este diagnóstico, tentando correlacionar as alterações encontradas com o surgimento das manifestações cutâneas e gerais dos pacientes; 3) verificar se as alterações morfológicas dos folículos pilosos são suficientes e específicas para prever o aparecimento das lesões cutâneas e gerais da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) aguda. Cabe assinalar que foram excluídos do trabalho quatro pacientes nos quais foram encontradas alterações histológicas descritas na literatura como específicas de DECH, no período pré-transplante, os mesmos pacientes que haviam sido submetidos à irradiação corporal total. Nos 34 pacientes que foram incluídos no trabalho não houve significância estatística na correlação entre as alterações histológicas isoladas e o desenvolvimento da DECH aguda. Agrupando-se estas alterações, segundo classificação sugerida por Loddo em 1993, também não observamos significância estatística na predição da DECH aguda. Finalmente concluiu-se que as alterações histológicas estudadas não são suficientes nem específicas para predição da DECH aguda.

ABSTRACT

Early detection of acute Graft Versus Host Disease (GVHD), currently the major complication in bone marrow transplantation (BMT), in patients submitted to such treatment is a constant endeavor. The detection of early morphological changes in the skin (the most accessible organ for a biopsy), which can be an indication of acute GVHD, is based on the need of an immediate diagnostic which, in turn, may provide therapeutic guidelines. Previous retrospective studies have been carried out, mainly based on morphological findings. However, in such studies it was not possible to observe, through data drawn from patient charts, a correlation between the dates on which the biopsies were performed and the first clinical manifestations of the disease. In this prospective study, 190 skin biopsies were analyzed, performed 28 days after the transplant, in 38 patients submitted to allogeneic BMT, at Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (the university hospital of the Federal University of Paraná), in Curitiba, between March and December 1996. The study aimed at: 1) identifying early morphological changes, from hair follicles, correlated with the diagnosis of acute GVHD, a frequent complication in those patients, through sequential skin biopsies, plus simultaneous clinical and laboratory follow-up; 2) identifying which morphological findings would be more valuable to make this diagnosis, trying to correlate the changes encountered with the onset of the cutaneous and general manifestations in patients; 3) verifying if the morphological changes in the hair follicles are sufficient and specific enough to predict cutaneous and general lesions of acute GVHD. In the pre-BMT period, four patients presenting histological alterations described in the literature as specific of GVHD, were removed from the study; these patients had been submitted to total body radiation. In the 34 patients that remained in the study, there was no statistically significant correlation between isolated histological alterations and acute GVHD. Grouping these alterations according to Loddo's classification (1993), we also failed to see any statistically significant prediction of acute GVHD. Finally, we concluded that the histological alterations analyzed are neither sufficient nor specific enough to predict acute GVHD.

INTRODUÇÃO

As primeiras tentativas terapêuticas com medula óssea para correção de anemias foram realizadas no século passado, por Brown-Séguar e d'Arsonval, e relatadas vários anos após, em 1886, por Guinee. Em 1939, Jacobson et al. demonstraram, em animais submetidos à irradiação corporal total, que a sobrevivência destes foi possível graças à infusão de células de baço e transfusão de medula óssea de animais da mesma espécie (THOMAS, 1987).

Trabalhos realizados por Lorenz em 1951 demonstraram que a hematopoiese poderia ser restituída com transfusão de medula óssea singênica em animais irradiados. As experiências pioneiras abriram caminho para novas pesquisas, que permitiram o transplante de medula óssea entre seres humanos. Em 1957, Mathé et al. descreveram o transplante de medula óssea no tratamento das vítimas de um acidente com material radioativo ocorrido na Iugoslávia. Dos trabalhos iniciais até o final da década de 1960 foram relatados pouco mais de 200 transplantes de medula óssea na literatura médica mundial. Considerado inicialmente como procedimento experimental e com resultados desanimadores, o transplante de medula óssea reservava-se apenas aos pacientes portadores de doenças hematológicas em fase terminal e que não respondiam aos tratamentos convencionais (BORTIN, 1986).

As complicações e os fracassos observados nos primeiros pacientes submetidos ao transplante fizeram com que as atividades correlatas obtivessem grandes progressos. Assim, as áreas de imunologia, citologia, genética, anatomia patológica, farmacologia e microbiologia dentre outras, experimentaram sensíveis incrementos (SALE, 1993).

Nos últimos 20 anos, constatou-se aumento de conhecimentos na área de transplante de medula óssea decorrente de experiências clínicas em aproximadamente 30.000 transplantes realizados em vários centros médicos em todo o mundo. O melhor

discernimento das complicações próprias do transplante, avanços no suporte de Banco de Sangue e novos antibióticos permitem hoje a sobrevida prolongada de uma parcela considerável dos pacientes (HERDOÍZA-LEIVA, 1995).

O transplante de medula óssea é utilizado, em vários lugares do mundo, como método terapêutico para várias doenças, tais como neoplasias hematológicas, tumores sólidos, defeitos hematopoiéticos, deficiências imunológicas, falências de medula óssea e doenças de depósito (quadro 1).

QUADRO 1 - DOENÇAS PASSÍVEIS DE TRATAMENTO COM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Neoplasias Hematológicas
Leucemia aguda e crônica
Linfomas
Síndrome mielodisplásica
Mieloma Múltiplo
Tumores Sólidos
Neuroblastoma
Adenocarcinoma de mama
Carcinoma de testículo
Sarcoma de Ewing
Glioblastoma multiforme
Defeitos Hematopoiéticos
Talassemia
Anemia de Fanconi
Deficiências Imunológicas
Imunodeficiência Combinada
Síndrome de Chediak Higashi
Síndrome de Wiskott Aldrich
Falências de Medula Óssea
Anemia aplástica severa
Hemoglobinúria paroxística noturna
Doenças de Depósito
Osteopetrose
Mucopolissacaridose
Leucodistrofia metacromática
Doença de Gaucher

FONTE: SCHWARTSMANN, 1991

Com a criação de registro de doadores não aparentados de medula óssea nacionais e internacionais, os transplantes alogênicos não-aparentados têm sido realizados com frequência crescente (WOO, 1997).

O programa de transplantes do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná foi iniciado em outubro de 1979. O

primeiro transplante foi realizado em um paciente portador de anemia aplástica severa, mas sem sucesso, pois o paciente faleceu quatro dias após. Em 1981 reiniciou-se o programa de transplantes com muitas dificuldades, porém com melhor preparo, tanto na área dos recursos humanos quanto na de materiais.

A unidade de transplante de medula óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná é considerada um centro de referência na América Latina recebe pacientes de vários países, e sua qualidade é equivalente à dos centros mais avançados do mundo.

A técnica do transplante é relativamente simples. Consiste na aspiração de 400 a 700 ml de medula óssea das cristas ilíacas do doador, contendo entre 1 a 5 X 10 células hematopoiéticas ou suas precursoras, que são colocadas em meio de cultura contendo heparina. O material aspirado é expurgado de partículas ósseas e administrado no receptor por via endovenosa.

As células tronco da medula do doador se instalam nos espaços intertrabeculares da medula óssea do receptor, o que pode ser comprovado pelos marcadores genéticos, principalmente quando o transplante se realiza entre pessoas de sexos diferentes.

Em relação ao doador, o transplante de medula óssea pode ser realizado em três modalidades:

- **Autólogo** ou **Autotransplante**: quando a medula é retirada do próprio paciente, antes da utilização de altas doses de quimioterápicos e de radioterapia, para o tratamento de tumores sólidos, linfomas e leucemias. A medula óssea é conservada congelada e reinfundida no paciente no momento oportuno.
- **Singênico**: quando é realizado entre gêmeos univitelinos.
- **Alogênico**: quando é realizado entre indivíduos da mesma espécie, porém de origem genética distinta.

Na realização de um transplante de medula óssea, os antígenos são fundamentais para a análise da compatibilidade ou incompatibilidade do receptor do transplante.

Os antígenos presentes nos tecidos geneticamente diferentes são conhecidos como antígenos de histocompatibilidade (compatibilidade tecidual) e os genes responsáveis pela codificação destes antígenos são chamados genes de histocompatibilidade (ROITT, 1994).

Estes antígenos não estão distribuídos uniformemente em todas as células do organismo. As moléculas de classe I normalmente estão presentes na maioria das células nucleadas (e nas plaquetas e eritrócitos de algumas espécies), enquanto as moléculas de classe II estão restritas às células apresentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos ativados, células B e, em algumas espécies, em células T ativadas e em células endoteliais) (PERREAULT, 1990).

Na hipótese da realização de um transplante de medula alogênico, o ponto principal é determinar se o enxerto possui algum antígeno que não está presente no receptor (ROITT, 1994).

A seleção do doador é feita utilizando a tipagem dos antígenos que são encontrados na superfície dos linfócitos, chamados antígenos de histocompatibilidade (HLA), e somente em relação aos antígenos maiores de histocompatibilidade (HLA classes I e II), não sendo considerados os antígenos menores (LODDO, 1993, PERREAULT, 1990).

No período que antecede o transplante utilizam-se quimioterápicos em altas doses associados ou não à radioterapia corporal total, com o objetivo de imunossupressão e erradicação da doença neoplásica eventualmente presente. Quando o doador e o receptor são compatíveis e o transplante se desenvolve com sucesso, podemos observar, já na primeira semana, a presença de agregados de células hematopoiéticas na biópsia de medula. Em biópsias sequenciais verifica-se que há crescimento desta população celular inicial até a regeneração completa da medula

óssea, sendo difícil diferenciá-la de uma medula óssea com celularidade habitual para a idade.

As principais causas de insucesso de um transplante de medula óssea são:

- Toxicidade do esquema de condicionamento
- Rejeição do enxerto
- Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
- Pneumonite Intersticial
- Infecções por fungos, vírus, bactérias e parasitos
- Doença Venoso-oclusiva Hepática
- Disfunções de múltiplos órgãos

A despeito do progresso da terapia imunossupressora na década passada, a DECH continua sendo a mais séria complicação e o fator de limitação do transplante de medula óssea alogênico. Como a toxicidade do regime de condicionamento diminuiu e o tratamento das infecções melhorou, a DECH emergiu como a causa mais grave de insucesso do transplante de medula óssea e o único grande problema a prevenir no transplante bem-sucedido (APPLETON, 1993).

A frequência da DECH aguda após transplante alogênico varia em função da idade e sexo do receptor, tipo de HLA e protocolo de prevenção aplicado (ARACTINGI, 1998).

A DECH aguda ocorre em 30 a 60% dos receptores de medula óssea alogênica de doadores HLA-aparentados, e apesar da introdução de agentes imunossupressores potentes, a mortalidade ainda é de 50% (APPLETON, 1993).

A maioria dos casos de DECH é vista após transplante alogênico como resultado da transferência de um grande número de células linfóides competentes para um receptor imunocomprometido. Também é vista em pacientes imunocomprometidos que tenham sido transfundidos com produtos de sangue não irradiados e em neonatos com severa deficiência imunológica ou baixo peso ao nascer, devido à transferência transplacentária de células T maternas. Ocasionalmente tem sido descrita, em receptores de enxertos de órgãos sólidos, como intestino delgado e fígado. Nestes

casos acredita-se que ocorra ativação de células das áreas linfóides dos órgãos transplantados mediando uma resposta alogênica no receptor (APPLETON, 1993).

Por razões não totalmente conhecidas, os principais órgãos alvo das células efectoras do DECH são a pele, o trato gastrointestinal, o fígado, a medula óssea e o tecido linfóide. Uma possível razão para esta predileção por órgãos com uma alta velocidade de renovação e diferenciação celular é que a expressão continuada de antígenos pelas células de tais órgãos estimula a vigilância imunológica, embora uma explicação alternativa seja que as células destes órgãos podem abrigar vírus latentes que agem como alvo para a vigilância imunológica do doador (McCARTHY, 1992; APPLETON, 1993; APPLETON, 1995).

A DECH aguda apresenta-se tipicamente como uma erupção cutânea, diarreia e testes de função hepática anormais, com ou sem sinais clínicos. A imunossupressão, que pode ser acentuada, é também uma manifestação freqüente (APPLETON, 1993).

Dos órgãos afetados, a pele é comprometida na maioria das vezes, sendo a primeira a ser atingida, geralmente entre o 4º e o 47º dias após o transplante. O estudo da pele é importante pelo comprometimento da mesma na fase inicial da DECH. Esta pode ser uma manifestação isolada ou fazer parte de um conjunto de outros sinais clínicos, pois, excepcionalmente, há comprometimento do fígado e do aparelho gastrointestinal sem o comprometimento cutâneo. O pronto reconhecimento de sinais cutâneos pode facilitar o diagnóstico e sua confirmação permite tratamento rápido, por ser a pele entre os órgãos-alvo o mais acessível para biópsia.

A suspeita de DECH hepática é baseada em medidas indiretas por meio de testes laboratoriais, úteis no rastreamento de disfunções, avaliação diagnóstica e acompanhamento da evolução da doença. A icterícia e a hepatomegalia sugerem DECH aguda, mas a abordagem do paciente transplantado icterício deve levar em consideração vários fatores incluindo a evolução clínica, o estado atual do paciente e o diagnóstico diferencial com outras causas de icterícia. O diagnóstico é fortemente sugerido pelo acompanhamento clínico e laboratorial, sendo que os estudos mais invasivos, como a biópsia hepática, são geralmente desnecessários e requerem um

estado de coagulação normal, o que não é regra nestes pacientes. Nos casos de colestase parenquimatosa encontrada tanto na DECH aguda quanto na hepatite viral e medicamentosa, a histopatologia é inespecífica (CRAWFORD, 1996).

O diagnóstico da DECH aguda intestinal é baseado em características clínicas não específicos, como náuseas, diarreia, anorexia e dor abdominal. O volume da diarreia, que por vezes acarreta perda de mais de dois litros de fluido diário, o sangramento retal, que também pode ocorrer, e, raramente, hemorragias severas do estômago, intestino delgado ou cólon, podem levar ao óbito (MOWAT, 1996).

Biópsias desses órgãos na fase imediata ao transplante, quando os pacientes encontram-se trombocitopênicos, implica risco de hemorragia, esta facilmente controlável, se ocorrer na pele. Assim, o procedimento considerado seguro e obrigatório para o diagnóstico de DECH aguda é a biópsia de pele (LODDO, 1993; GILLIAM, 1996; KOHLER, 1997; HEPBURN, 1993).

As manifestações cutâneas da DECH aguda podem ser isoladas ou associadas a outras manifestações clínicas. O eritema cutâneo, geralmente, é o primeiro sinal da DECH aguda, iniciando-se na face e parte posterior do tórax, podendo atingir todo o corpo e, nos casos graves, simular a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (GILLIAM, 1996).

Inicialmente, os quadros histológicos descritos por Lerner e cols. (quadro 6, do item Material e Métodos) permitiam que o diagnóstico da DECH aguda fosse feito com certa facilidade, principalmente na fase aguda. Com o passar do tempo, observou-se que o quadro morfológico não era tão específico, pois alterações semelhantes eram vistas em biópsias de pele, tanto na epiderme quanto nos folículos pilosos, sem que o paciente desenvolvesse a DECH aguda. Entre as causas prováveis destas alterações estão os efeitos da irradiação corporal total, infecções e as drogas usadas no condicionamento para o transplante, incluindo as quimioterápicas e os antibióticos (SALE, 1993; SALE et al., 1994).

As alterações decorrentes da quimioterapia e radioterapia podem persistir até duas ou três semanas após o transplante de medula óssea (KOHLER, 1997; ARACTING, 1998). Na DECH aguda, a lesão tende a se agravar, já nas outras causas

tende a melhorar. Nestes casos, a realização de biópsias sequenciais poderia ajudar no diagnóstico diferencial (LODDO, 1993).

Estudos realizados por Vermeer et al. em 1994 demonstraram que alterações histopatológicas e histoquímicas da pele precedem em alguns dias o surgimento da erupção cutânea, assim como pacientes com graves reações hepáticas e intestinais, mesmo sem lesões cutâneas, apresentam características histopatológicas na pele que permitem o diagnóstico da DECH aguda (CHAUDHURI, 1992).

Há divergências entre os autores sobre o valor e a especificidade dos achados histológicos, sejam isolados ou agrupados, em diversas classificações sugeridas no diagnóstico da DECH cutânea aguda (JAZIC-RAZUMOVIC, 1992; LODDO, 1993; HEPBURN, 1993; GASCHET, 1993).

Para o diagnóstico da DECH cutânea aguda, os elementos morfológicos importantes são: apoptose, degeneração hidrópica da camada basal da epiderme, infiltrado inflamatório dérmico de linfócitos, exocitose de linfócitos, espongirose e incontinência de melanina. Estas alterações morfológicas foram anteriormente descritas (CHAUDHURI, 1992; LODDO, 1993; SALE 1993; SALE, 1994 et al. ; NORTON, 1994; GILLIAM, 1996), tanto na epiderme como nos folículos pilosos e, muitas vezes, somente nestes. No trabalho de LODDO, a correlação clínica foi difícil, pois tratava-se de trabalho retrospectivo e os dados de prontuário eram insuficientes. Esse autor sugeriu uma classificação, agrupando as alterações histológicas como inespecíficas e específicas da DECH aguda, adaptando a classificação sugerida por Lerner e cols. (quadro 6, do item Material e Métodos) à classificação utilizada no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (quadro 7, do item Material e Métodos).

Clinicamente nenhum envolvimento dos pêlos é observado, porém mudanças histopatológicas foram encontradas nos folículos pilosos em todos os casos estudados por Sale em 1993, na fase aguda da DECH. Chaudhuri, em 1992, havia sugerido que pesquisas fossem direcionadas para essas alterações, pois mesmo na ausência de lesões clínicas, na fase aguda precoce, características histopatológicas poderiam nortear o diagnóstico precoce e melhorar o prognóstico da doença. O mesmo já havia observado

envolvimento dos folículos pilosos em 57% dos pacientes classificados como DECH aguda grau I, segundo a classificação histopatológica de Lerner et al. (quadro 6, do item Material e Métodos) sem nenhum envolvimento clínico cutâneo, e também em todos os casos classificados como mais intensos. Isto foi relevante e pôde ser usado como um elemento importante no diagnóstico diferencial de outras causas que simulam DECH aguda, incentivando novos estudos.

Sale, em 1993, em estudo retrospectivo, concluiu que a frequência das alterações infiltrativas focais de linfócitos da região do bulbo parafolicular em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea era muito alta, e sugeriu que isto era importante para a detecção precoce de DECH aguda, indicando um estudo prospectivo de biópsias de pele de pacientes com DECH aguda confirmada.

Em 1994, Sale estudou alterações histopatológicas de folículos pilosos de pacientes com diagnóstico confirmado de DECH aguda e descreveu a apoptose como relevante quando encontrada na região parafolicular do bulbo. Considerou menos importante a apoptose encontrada no bulbo propriamente dito, pois são as células bulbares que proliferam ativamente para produzir cabelo, sofrendo posterior queratinização, ou seja, têm morte programada como parte de sua fisiologia normal, tornam-se eosinofílicas e podem simular as alterações apoptóticas de relevância na DECH aguda.

Kohler, em 1997, estudando o valor das biópsias de pele no estabelecimento do prognóstico e progressão da DECH aguda, discutiu este conceito, baseado em estudo retrospectivo pela revisão de lâminas de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico, que desenvolveram DECH aguda. Concluiu que o diagnóstico histológico da DECH aguda é baseado em critérios sutis, que mostram significativa sobreposição de características histológicas de outras entidades, que entram no diagnóstico diferencial de DECH aguda em pacientes no período pós-transplante, tais como exantemas virais, reações medicamentosas, erupção cutânea da recuperação linfocítica, septicemias virais e fúngicas etc. Concluiu ainda que uma simples biópsia de pele no período pós-transplante é de uso limitado para predizer o desenvolvimento da DECH aguda.

O papel da biópsia de pele é importante para confirmação do diagnóstico, se outros parâmetros clínicos sugerirem DECH aguda e para excluir outros processos com características histológicas específicas, tais como vasculites ou septicemias (KOHLENER, 1997).

Baseado nesses dados e dando continuidade ao trabalho de Loddo, a presente pesquisa estudou alterações histológicas precoces por meio de biópsias sequenciais dos folículos pilosos em pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico com ou sem a síndrome clínica da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro aguda. Foram analisadas as alterações histológicas isoladas, assim como agrupadas, segundo a classificação proposta por Loddo em 1993, para avaliar a especificidade e suficiência das alterações morfológicas no diagnóstico precoce ou na predição desta complicação, mediante o acompanhamento clínico-dermatológico dos pacientes.

1 OBJETIVOS

- Identificar alterações histopatológicas precoces da epiderme e dos folículos pilosos em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico mediante biópsias cutâneas sequenciais.
- Correlacionar as alterações histopatológicas encontradas com o surgimento das manifestações cutâneas e gerais dos pacientes.
- Verificar se as alterações histopatológicas da epiderme e dos folículos pilosos são suficientes e específicas para predizer o aparecimento das lesões cutâneas e gerais da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) aguda.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A primeira descrição de Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) foi feita por James B. Murphy, em 1916, após transplante de tecido esplênico de ratos em embriões de galinha. Em 1957, após injeção intravenosa de células de medula óssea para tratamento de leucemia em um ser humano, descreveu-se a DECH, baseado em achados de biópsias e necrópsia (LODDO,1993).

A DECH, embora vista somente em poucos centros especializados, torna-se de interesse para clínicos e dermatologistas por duas razões. Primeiro, a erupção cutânea pode ser a característica mais precoce da DECH aguda e o comprometimento cutâneo pode por si só envolver considerável morbidade e mortalidade dependendo de sua intensidade. Em alguns casos pode ser grave, simulando a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET). A segunda razão é que DECH, em suas formas aguda e crônica, compartilha características clínicas, imunológicas e histopatológicas com várias outras doenças de pele mediadas por linfócitos e pode, então, prover-nos com valiosos conhecimentos de suas patogêneses (CHAUDHURI, 1992).

2.1 EPIDEMIOLOGIA

A DECH aguda ocorre em 30 a 60% dos receptores de medula óssea alogênica, com o espectro da doença variando de leve a moderado.

A mortalidade na DECH aguda varia entre 7% no grau I e 100% no grau IV (CHAUDHURI, 1992).

Embora a gravidade da doença não seja absolutamente previsível, parece estar relacionada com a histocompatibilidade entre doador e receptor e ao regime imunossupressor ou quimioterápico usados e, apesar da introdução de agentes imunossupressores potentes, ainda há uma mortalidade de 50% (APPLETON, 1993; FARMER, 1993).

A incidência da DECH aumenta com a idade do receptor. Pacientes com menos de vinte anos de idade têm uma incidência de 25%, enquanto aqueles com mais de 50 anos têm um risco cerca de três vezes superior de desenvolver a doença, talvez porque sejam relativamente mais deficientes em tecido tímico, com células T menos ativas, e possuam maiores chances de alteração da flora bacteriana e infecções virais latentes. Receptores masculinos também têm risco maior de desenvolver DECH, particularmente após receber medula de mulheres que tenham sido alossensibilizadas por antígenos ligados ao cromossoma Y, durante a gestação de fetos masculinos ou transfusões sanguíneas (JOHNSON, 1998).

2.2 PATOGENIA

O termo Reação do Enxerto Contra o Hospedeiro (RECH) refere-se à reação inflamatória feita pelas células imunocompetentes do doador contra um órgão específico do hospedeiro, tais como pele, fígado ou trato gastrointestinal. À síndrome clínica, composta da totalidade dessas reações no paciente, denominou-se Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) (FARMER, 1993; APPLETON, 1993).

As bases necessárias para a RECH e o desenvolvimento da mesma, segundo estudos de Billingham em 1992, citadas por Loddó em 1993 e Chao em 1996, são:

- a) o enxerto conter células imunologicamente competentes;
- b) o hospedeiro possuir antígenos teciduais que não existiam no doador, e desta forma provocar ativação de células imunocompetentes do doador contra esses antígenos;
- c) o hospedeiro ser incapaz de apresentar uma reação efetiva contra as células do doador, pois ainda não houve tempo suficiente para que possa manifestar suas capacidades imunológicas.

A doença apresenta-se em duas formas clínicas distintas que possuem patogêneses diferentes.

A DECH aguda é produzida pelo ataque de linfócitos T citotóxicos imunocompetentes do doador contra antígenos de histocompatibilidade do receptor,

enquanto a DECH crônica é produzida por linfócitos imunocompetentes que se diferenciam no receptor, envolvendo, além da citotoxicidade, uma disfunção imune do hospedeiro, permitindo o desenvolvimento de auto-imunidade (LEVER, 1991c; GILLIAM, 1996).

Favre, em 1997, demonstrou, em seu trabalho, o predomínio de células CD 4+ na derme e CD 8+ na epiderme, dando ênfase à importância da análise imunohistoquímica de biópsias de pele de pacientes com DECH aguda ou crônica, com particular atenção às células apresentadoras de antígenos e aos queratinócitos (JOHNSON, 1998).

Atualmente, os pacientes que recebem transplante de medula óssea são compatíveis com o doador, com relação ao Complexo de Histocompatibilidade Maior (MHC), portanto a DECH seja talvez devida, em parte, a outras diferenças (FARMER, 1993).

Por razões não totalmente conhecidas, os principais órgãos alvo das células efectoras da DECH são a pele, o trato gastrointestinal, o fígado, a medula óssea e o tecido linfóide. Uma possível razão para a predileção por órgãos com um alta velocidade de renovação e diferenciação celular é que a expressão continuada de antígenos da diferenciação, pelas células de tais órgãos, ativa a vigilância imunológica, embora uma explicação alternativa seja que as células destes órgãos podem abrigar vírus latentes que agem como um alvo para a vigilância imunológica do doador (APPLETON, 1993).

Alterações em mucosa oral são vistas tanto na DECH aguda quanto na crônica. As da aguda são frequentemente eritematosas, dolorosas, ulcerativas e descamativas. Na DECH crônica há liquenificação e eritema associado e ulcerações, podendo estar associadas a uma síndrome seca caracterizada por xerostomia e progressiva atrofia de glândulas salivares (WOO, 1997).

Ocorre ataque preferencialmente nas regiões de células basais da epiderme, bulbo parafolicular, células filiformes da língua e células basais das papilas das criptas intestinais (SALE, 1993, SALE et al., 1994).

Os olhos também podem estar envolvidos, a conjuntivite pseudomembranosa é uma lesão oftálmica rara, usualmente causada por agentes infecciosos, mas também pode estar associada com lesões de pele da Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e DECH aguda, sendo que esta forma de conjuntivite pode ser resultado de uma forma muito aguda, citotóxica de DECH, como demonstram características histológicas (ARACTINGI, 1995; JANIN, 1996).

Segundo Lever, a patogenia da DECH cutânea aguda, é clinicamente devastadora, é reproduzível experimentalmente, mas ainda etiologicamente misteriosa (LEVER, 1991c).

Estudos realizados por Vermeer et al. demonstraram que alterações histopatológicas e histoquímicas da pele precedem em alguns dias o surgimento da erupção cutânea. Pacientes com severas reações hepáticas e intestinais, mesmo sem lesões cutâneas, apresentam características histopatológicas na pele, que permitem o diagnóstico precoce da DECH (CHAUDHURI, 1992). Durante muito tempo consideraram-se algumas destas alterações histológicas como específicas da DECH aguda. Estudos posteriores demonstraram que o quadro morfológico não era tão específico da DECH aguda, pois alterações semelhantes eram vistas em biópsias de pele, sem que o paciente desenvolvesse a DECH aguda. Entre as causas prováveis estão os efeitos da irradiação corporal total, as drogas usadas no condicionamento prévio, incluindo os quimioterápicos e os antibióticos, que podem persistir até 2 a 3 semanas após o transplante de medula óssea, e ainda os exantemas virais (GILLIAM, 1996; MASSUMOTO, 1996; APPLETON, 1995; PRUSSICK, 1996; RUVOLO, 1995; McCARTHY, 1992).

Na pele a primeira alteração histológica que ocorre na DECH aguda envolve adesão e diapedese transvascular de linfócitos por meio de vênulas pós-capilares situadas na derme superficial. Tais alterações são observadas 2 a 3 semanas após o transplante ou em associação com os primeiros sinais clínicos de envolvimento cutâneo. A degranulação de mastócitos sobre o endotélio das vênulas inicia o recrutamento de células efetoras, e justificaria o prurido, como um dos sinais precoces clínicos da DECH aguda. Ocorre,

então, migração destas células efetoras para a derme superficial (papilar). É a fase endotelial da DECH aguda, mas o diagnóstico histológico desta fase não é específico, pois exantemas virais são a causa mais comum de infiltrados linfocíticos perivasculares superficiais. Embora esses podem ser hemorrágicos e acompanhados de extravasamento superficial de eritrócitos, os estados de coagulação alterada dos transplantados possam simular este extravasamento nos quadros de DECH aguda. As erupções medicamentosas também devem ser consideradas nesta fase, embora geralmente envolvam vasos da derme superficial e profunda, e o infiltrado inflamatório seja composto de linfócitos e principalmente eosinófilos, mas estes achados podem estar faltando nos estados de imunossupressão pós-transplante (GILLIAM, 1996).

Embora a vasculite induzida por drogas possa ser do tipo leucocitoclástica, na maioria das vezes ela é linfocítica. Podem ser reconhecidos dois grupos distintos de pacientes com vasculite linfocítica induzida por medicamentos. Em um grupo, a vasculite linfocítica é limitada à pele e está presente predominantemente nas extremidades. Nestes casos, a erupção tende a ser máculo-papulosa em vez de purpúrica, e desaparece prontamente quando a droga é retirada. No outro grupo, a vasculite linfocítica compromete toda a pele, e são comuns lesões purpúricas. Além disso, muitas vezes múltiplos sistemas e órgãos são afetados, especialmente o coração, rins e fígado, podendo a vasculite ser letal (LEVER, 1991a). A adição do etoposide ao bussulfan e ciclofosfamida ao esquema de condicionamento aumentou a toxicidade extramedular, sendo que os efeitos na pele foram vistos em 82% dos pacientes estudados por Crilley em 1995.

As alterações vistas após a quimioterapia, no período de restabelecimento da medula óssea, também mostram infiltrado perivascular, com exocitose de linfócitos, espongirose e algumas vezes ceratinócitos necróticos (GILLIAM, 1996; LEVER, 1991a).

A dermatite subaguda por radiação pode imitar histologicamente a DECH aguda (Le BOIT, 1989). Na dermatite de radiação há edema intracelular da epiderme com apoptose. As células dos folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas também mostram alterações degenerativas. Um infiltrado inflamatório é visto em toda a derme e pode permear a epiderme. Alguns vasos sangüíneos estão dilatados,

enquanto outros, especialmente os grandes nas porções profundas da derme, mostram edema de suas paredes, proliferação endotelial e mesmo trombose (LEVER, 1991b).

Todos estes fatores diferenciais tendem à regressão, enquanto as alterações da DECH aguda tendem ao agravamento. Portanto, a evolução histológica, acompanhada por biópsias seriadas, e a evolução clínica posterior são os melhores indicadores diagnósticos da presença de DECH aguda (LODDO, 1993; GILLIAM, 1996).

As alterações nos folículos pilosos são mais intensas nas células basais foliculares do que na região parafolicular e peribulbar ou no bulbo propriamente dito (SALE, 1993, SALE et al., 1994).

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nem todos os pacientes que desenvolvem DECH aguda progridem para crônica. Esta pode acontecer sem ser precedida pela doença aguda, permanecendo obscuro se é continuação da mesma desordem ou independente, e temporalmente correlata, mas sabe-se que a progressão de DECH aguda para crônica está associada com aumento da mortalidade e morbidade (GILLIAM, 1996).

Glucksberg et al., em 1974, propuseram uma classificação clínica baseados no envolvimento individual dos principais órgãos alvo na DECH aguda (quadro 2), e também a classificação baseados na associação do desenvolvimento da RECH em sistemas orgânicos individuais (quadro 3).

2.3.1 DECH Cutânea

2.3.1.1 Aguda

A DECH cutânea aguda geralmente é observada 10 a 40 dias após o transplante alogênico. O sintoma mais precoce é um prurido leve, localizado ou generalizado, podendo ocorrer também certo desconforto ou dor à pressão, nas palmas das mãos e plantas dos pés. A primeira alteração visível na pele é uma erupção cutânea súbita, eritematosa, macular ou papular, que surge principalmente no tronco e

extremidades distais, particularmente em palmas e plantas. Concomitantemente podem surgir edema e descoloração violácea dos pavilhões auriculares e regiões periungueais. Ocasionalmente são vistas lesões papulares perifoliculares, simulando uma foliculite, correspondendo ao suposto envolvimento precoce dos folículos pilosos. O início pode ser precoce, e a confusão com exantemas virais ou farmacodermias é comum nesta fase (LODDO, 1993; GILLIAM, 1996, ARACTINGI, 1998).

Erupções cutâneas em pacientes imunocomprometidos representam um problema importante no diagnóstico diferencial (CHREN, 1993). Quando uma erupção máculo-papular se desenvolve nos primeiros três meses após transplante de medula óssea bem-sucedido, o diagnóstico diferencial inclui DECH aguda, farmacodermia e exantemas virais (FARMER, 1993).

Segundo Chren, em 1993, e Kohler, em 1997, as principais causas de erupção cutânea no período pós-transplante são:

- exantemas virais;
- reações adversas a drogas;
- erupção cutânea de recuperação linfocítica;
- septicemia fúngica, bacteriana ou viral;
- reações cutâneas em resposta ao esquema de condicionamento;
- eritema acral induzido pela quimioterapia.

Existem diferentes protocolos de condicionamento e profilaxia, dependendo da doença de base. Exemplos de agentes medicamentosos usados no período de condicionamento são ciclofosfamida, bussulfan, etoposide e BCNU. Alguns pacientes são também submetidos à radioterapia corporal total, o que pode provocar uma dermatite de radiação. O envolvimento palmar e plantar, nestes casos, constitui um valioso indicador, para o diagnóstico de DECH aguda (GILLIAM, 1996).

Controlando-se a doença nesta fase, ocorre cessação do prurido, diminuição do eritema, com descamação e subsequente hiperpigmentação pós-inflamatória. Se a erupção progredir, haverá formação espontânea de bolhas, que são mais proeminentes em palmas, plantas e áreas de pressão ou trauma. Inicialmente ocupadas por material

seroso, tendem a tornar-se hemorrágicas e romper, expondo a derme subjacente. As lesões individuais podem coalescer, sendo que em raros casos, o envolvimento cutâneo pode ser grave, causando quadro semelhante à Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (GILLIAM, 1996).

Sinais cutâneos podem preceder doença visceral, portanto, a tríade erupção cutânea, diarréia e função hepática anormal pode não ocorrer simultaneamente (LODDO, 1993; FARMER, 1993; GILLIAM, 1996).

Glucksberg e cols., em 1974, tentaram desenvolver um sistema para classificar o estágio clínico da DECH usando padrões de envolvimento de órgãos e estado clínico do paciente, para definição da conduta terapêutica e prognóstico (quadros 2 e 3).

Rowlings, em 1997, sugeriu nova classificação dos índices de gravidade da DECH aguda, atualizando o sistema proposto por Glucksberg, baseado nos modernos padrões de condicionamento e tratamento.

2.3.1.2 Crônica

A DECH cutânea crônica é uma complicação freqüente do transplante de medula óssea e é responsável pela morte de 12 a 20% dos pacientes (ARACTINGI, 1998). É mais facilmente diagnosticada e ocorre vários meses após o transplante (FARMER, 1993). O risco de desenvolvimento é onze vezes maior se o transplantado apresentou a doença aguda. Quando ocorre primariamente, há outros fatores de risco: idade do receptor acima de 20 anos, doadora mulher transfundida ou com gravidez prévia, para receptor masculino, e uso de medula óssea sem depleção de células T (JONHSON, 1998).

A pele é quase sempre envolvida e a doença pode surgir como continuidade da DECH aguda (32%), após um período variável livre de sintomas depois de um episódio agudo (36%), ou desenvolver-se isoladamente (30%).

Há dois tipos de manifestação cutânea nessa fase, a liquenóide e a esclerodermóide. Ambas podem ser localizadas ou generalizadas, podendo

desenvolverem-se espontaneamente ou serem desencadeadas por vários eventos, tais como irradiação ultravioleta, trauma físico ou infecções. A fase inicial apresenta alterações semelhantes às do líquen plano, é a chamada fase liquenóide, que se caracteriza por pápulas ou placas eritematosas ou violáceas, com superfície escamosa, algumas vezes com tendência à confluência, podendo ocorrer ao redor de folículos. A região periorbital, palmar, plantar e pavilhões auriculares são locais tipicamente afetados, as unhas também podem apresentar alterações, tais como atrofia e pterígio, e nos órgãos genitais há risco de fimose e estreitamento vaginal.

Na fase mais tardia ocorre firme endureção da pele, com placas endurecidas, escleróticas, brilhantes, de contornos pouco definidos, com áreas de hiperpigmentação, dando um aspecto poiquilodérmico, semelhantes às lesões cutâneas da esclerodermia progressiva, dita então fase esclerodermóide. Uma forma rara de DECH crônica é observada em pacientes melanodérmicos, que podem apresentar uma hiperpigmentação difusa, não precedida pela fase esclerodermóide.

A DECH crônica é uma doença que acomete múltiplos órgãos. Quando há envolvimento da pele torna-se importante a avaliação de outros órgãos.

A boca está envolvida em 90% dos casos acometendo bochechas, língua, palato e lábios, evoluindo nos casos mais graves, para atrofia tecidual e ulcerações. Podem ser observados, ainda, graus variáveis de ceratoconjuntivite seca; doença hepática representada primariamente por cirrose biliar com icterícia obstrutiva; diarreia com ou sem distúrbios de absorção; bronquiolite obliterante; polimiosite e neuropatia periférica (SALE et al., 1994; WOO, 1997; ARACTINGI, 1998).

A fase liquenóide é histologicamente semelhante à DECH aguda. Há infiltrado linfocítico na derme superficial com moderada exocitose, na derme o infiltrado às vezes é perineural. A epiderme é espessada, com acantose, hiperkeratose paraceratósica e hipergranulose, havendo graus variáveis de necrose de ceratinócitos, algumas vezes com satelitose (SPELMAN, 1996).

Na fase esclerodermóide há atrofia epidérmica, progressiva destruição de apêndices, retificação da junção dermo-epidérmica e fibrose superficial. Os

ceratinócitos pequenos, achatados e carregados de melanina, poucos vacuolizados e necróticos são encontrados na camada basal. Na derme há infiltrado pericapilar discreto sem esclerose. Em 86% dos casos observa-se depósito granular de IgM na junção dermo-epidérmica (ARACTINGI, 1998).

2.3.2 DECH Intestinal

2.3.2.1 Aguda

O intestino é o mais extenso tecido linfóide do corpo representando um importante papel na resposta imunológica.

Todas as partes do trato gastrointestinal, da boca ao reto, podem estar envolvidas na DECH aguda, poupando poucos locais, tais como o esôfago. Pode ainda causar lesões em várias das glândulas exócrinas associadas, incluindo pâncreas e glândulas salivares, entretanto, danos significativos são mais frequentes e precoces no cólon e no íleo.

Os mecanismos responsáveis pelos danos intestinais ainda não estão completamente esclarecidos. Alterações intestinais podem ocorrer por dano direto ao enterócito ou por quebra no balanço dinâmico entre renovação e diferenciação do epitélio. Epitélio e células linfóides intestinais possuem alta velocidade de diferenciação, por conseguinte, as respostas imunológicas no local produzem rápidas e profundas mudanças na estrutura e função intestinal.

O padrão destrutivo de dano intestinal parece ser devido ao ataque citotóxico direto aos enterócitos das vilosidades. A enteropatia envolve várias fases, cada uma das quais refletindo o efeito de distintos mediadores imunes nas células tronco das criptas. O efeito inicial é a estimulação à proliferação das células epiteliais produzindo hiperplasia e hipertrofia de criptas e evoluindo posteriormente para morte celular (apoptose), com necrose e perda de criptas da mucosa, evoluindo para intensa atrofia de vilosidades, com extrusão aumentada de células necróticas da ponta das vilosidades. A destruição epitelial é vista nas criptas, ou regiões equivalentes do epitélio responsáveis pela regeneração celular.

A necrose individual de células tronco, apoptose, ocorre em toda a extensão do trato gastrointestinal em padrão similar ao que acontece na pele.

A comprovação de que a DECH intestinal evolui de enteropatia proliferativa para destrutiva é difícil, porque é impossível acompanhar o desenvolvimento histológico da doença devido às condições clínicas dos pacientes.

O material humano das pesquisas anteriores analisa biópsias de pacientes com a doença em fase severa ou estudos de necrópsia refletindo o quadro terminal da enteropatia. Sob essas condições, a atrofia de vilosidades é a característica predominante, com aumento da expressão de antígenos MHC classe II pelos enterócitos e aumento da infiltração linfocítica no epitélio e lâmina própria das criptas. A depleção da população linfóide local e deficiência de IgA secretória influenciam o quadro.

O diagnóstico histológico apresenta inúmeras dificuldades, pois as alterações não são específicas e podem, na maioria das vezes, ser confundidas com outras condições presentes em pacientes que foram submetidos ao transplante de medula óssea, tais como infecções, efeitos da radioterapia e quimioterapia.

O quadro inflamatório é agravado pela rica flora bacteriana local. Na parede intestinal ocorrem ulcerações macroscópicas pela degeneração focal de criptas, podendo evoluir para dilatação intestinal com exsudato sangüinolento (MOWAT, 1996).

2.3.2.2 Crônica

O envolvimento intestinal não é freqüente na DECH crônica. O epitélio escamoso esofágico pode apresentar alterações esclerodermiformes, fibrose e descamação, similares às alterações encontradas na DECH crônica cutânea. O restante do trato gastrointestinal geralmente não é afetado (MOWAT, 1996).

2.3.3 DECH Hepática

2.3.3.1 Aguda

A incidência varia de 10 a 80%, dependendo do grau de histocompatibilidade, número de células no enxerto, idade do receptor (o risco aumenta com a idade) e regime imunossupressor.

As disfunções hepáticas relacionadas à DECH aguda são percebidas, mais comumente, duas a quatro semanas após o transplante de medula óssea, havendo elevação dos níveis séricos de bilirrubinas, fosfatase alcalina e transaminases. Essas elevações podem ser leves ou exceder 40 mg/dl para bilirrubinas e entre 10 a 20 vezes o valor normal para enzimas séricas.

Nesta fase, as informações mais importantes são os sintomas e sinais cutâneos e do trato gastrointestinal, embora as anormalidades clínicas hepáticas sejam inespecíficas, pois não existem indicadores hepáticos específicos. Os principais diagnósticos diferenciais são a toxicidade medicamentosa, doença veno-oclusiva hepática, infecções (virais, bacterianas ou fúngicas) hepatotrópicas ou sistêmicas, efeitos da alimentação parenteral, obstrução extra-hepática, desordens linfoproliferativas pós-transplante e hiperplasia nodular regenerativa. O desenvolvimento de ascite e hepatomegalia sugere mais o diagnóstico de doença veno-oclusiva ou toxicidade medicamentosa.

Hepatomegalia pode ocorrer, sem dor, acompanhada ou não de icterícia. O envolvimento hepático pode ser subclínico, na DECH grau I, assim como pode ser tão acentuado, como no grau IV, com diáteses hemorrágicas, falência hepática, ascite e encefalopatia (quadros 2 e 3).

O diagnóstico diferencial da DECH hepática aguda é difícil, a instabilidade hemodinâmica da maioria dos pacientes contraindica a biópsia de fígado, mesmo por agulhas finas, que apesar de trazerem riscos menores de complicações hemorrágicas oferecem informações mínimas. A biópsia hepática não é necessária quando anormalidades hepáticas clínicas e laboratoriais são consistentes com DECH, e associadas com um diagnóstico estabelecido de doença cutânea ou intestinal. A biópsia é necessária quando o diagnóstico é duvidoso, mas os sinais característicos histológicos somente aparecem após duas semanas do surgimento dos sinais clínicos de doença hepática (CRAWFORD, 1996).

A lesão mais característica é produzida pela ação direta dos linfócitos doadores às células epiteliais dos ductos biliares menores ocorrendo necrose destas células com destruição de suas paredes. Pode também ocorrer necrose de hepatócitos

determinando um quadro semelhante à hepatite. O padrão histológico de balonização hepatocelular, infiltração linfocítica intracelular, degeneração eosinofílica de hepatócitos (apoptose) é semelhante ao encontrado em infecções virais, tais como citomegalovírus e herpes. Menos freqüente, mas mais específico, é o achado da endotelialite, inflamação por infiltração linfocítica de ramos da veia porta e vênulas hepáticas terminais, com dano endotelial (McCARTHY, 1992; LEVER 1991c).

2.3.3.2 Crônica

A DECH crônica é a causa mais comum de doença hepática colestática em pacientes transplantados com longa sobrevida, e pode ocorrer na ausência de DECH extra-hepática. A colestase ocorre em 80% dos transplantados com DECH hepática crônica.

Pode ocorrer sem precedentes de doença aguda, como continuidade da mesma (progressiva), ou após um período quiescente depois da doença aguda.

Os achados laboratoriais são inespecíficos, e outras causas de colestase devem ser descartadas, tais como injúrias medicamentosas, doenças infiltrativas hepáticas (fungos, tumores recorrentes) e doenças extra-hepáticas biliares (cálculos, infecções). Em especial, DECH crônica e hepatites virais podem coexistir, sendo a biópsia hepática indicada em todas estas ocasiões para o diagnóstico diferencial.

Na situação crônica evidências de dano celular hepático induzido pela DECH (elevação persistente de enzimas séricas, transaminases e fosfatase alcalina) podem ocorrer com ou sem manifestações clínicas de DECH de outros sistemas (pele, intestinos), devendo-se investigar sempre o comprometimento dos mesmos (CRAWFORD, 1996).

Ao exame histopatológico observa-se infiltração portal de linfócitos e danos nos ductos biliares interlobulares, desaparecimento dos ductos biliares ou completa cirrose. As células do epitélio ductal tornam-se eosinofílicas. Geralmente injúria biliar extra-hepática está ausente. O envolvimento hepatocelular é mínimo. A perda dos ductos interlobulares leva à progressiva colestase hepatocelular, que pode ser

severa e levar à degeneração de hepatócitos, particularmente ao longo do trato portal (LEVER, 1991c).

QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA REAÇÃO DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO AGUDA EM SISTEMAS ORGÂNICOS INDIVIDUAIS

ÓRGÃO	GRAU	DESCRIÇÃO
Pele	I	Erupção maculopapular eritematosa envolvendo menos de 25% da superfície corporal.
	II	Erupção maculopapular eritematosa envolvendo 25 a 50% da superfície corporal.
	III	Eritrodermia generalizada (>50% da superfície corporal).
	IV	Eritrodermia generalizada com formação de bolhas.
Fígado	I	Bilirrubinas 2.0-3.0 mg/dL, TGO 150- 750 IU
	II	Bilirrubinas 3.1-6.0 mg/dL
	III	Bilirrubinas 6.1-15.0 mg/dL
	IV	Bilirrubinas >15mg/dL
Intestino	I	Diarréia > 30 ml/kg ou 500 ml/dia
	II	Diarréia > 60 ml/kg ou 1000 ml/dia
	III	Diarréia > 90 ml/kg ou 1500 ml/dia
	IV	Diarréia >90 ml/kg ou 2000 ml/dia, severa dor ou íleo paralítico

FONTE: Adaptado de Glucksberg et al., 1974 (KOHLENER et al., 1997)

QUADRO 3 - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DE DECH AGUDA PELA ASSOCIAÇÃO DA REAÇÃO DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO EM SISTEMAS ORGÂNICOS INDIVIDUAIS

GRAU	ASSOCIAÇÕES
I	Pele grau I mais fígado grau I
II	Pele grau II ou III mais fígado grau I ou II
III	Pele grau II a IV mais fígado grau II ou III mais intestino grau II ou III
IV	Pele grau III ou IV mais fígado grau II a IV mais intestino grau II a IV

FONTE: Adaptado de Glucksberg et al., 1974 (KOHLENER et al., 1997)

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

O projeto de pesquisa deste estudo obteve a aprovação do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Anexo 2), sendo realizado na Unidade de Transplante de Medula Óssea deste Hospital.

3.1.1 Casuística

Neste estudo prospectivo foram incluídos 38 pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba, entre 1º de março de 1995 e 31 de dezembro de 1996, sujeitos ao mesmo esquema de condicionamento prévio, com idade acima de 15 anos, independente de sexo e diagnóstico, sem transplante prévio e sem doenças cutâneas que pudessem interferir no estudo. Dos 38 pacientes, 20 eram do sexo feminino e 18 do masculino. As características dos pacientes estão listadas no quadro 4, e as estatísticas descritivas, na tabela 1.

Critérios de seleção:

- Pacientes não submetidos a transplantes anteriores.
- Pacientes sem doenças cutâneas.
- Pacientes com idade superior a 15 anos.
- Pacientes que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento pós-informado.

QUADRO 4 - CARACTERÍSTICA DOS 38 PACIENTES

PACIENTES	SEXO	IDADE	DIAGNÓSTICO	CONDICIONAMENTO
01 ⁽¹⁾ AAS	M	19	LLA	RT + CFA + MTX
02 JLAS	F	44	LMC	BU + CFA
03 LKM	M	41	MD	BU + CFA
04 MK	M	32	LMC	BU + CFA
05 CEOF	F	28	AAS	BU + CFA
06 FGS	M	28	LMC	BU + CFA
07 CFAM	M	36	LMC	BU + CFA
08 ⁽¹⁾ WTF	F	15	LLA	RT + CFA
09 JIF	F	22	LMA	BU + CFA
10 TAC	F	38	AAS	BU + CFA
11 ⁽¹⁾ ELMR	M	24	LMC	RT + CFA
12 MJS	M	15	LMC	BU + CFA
13 ARN	M	38	AAS	BU + CFA
14 NCM	F	18	LMA	BU + CFA
16 ⁽¹⁾ EZA	M	38	LMC	RT + CFA
15 EDP	F	15	AAS	CFA
17 MAV	F	28	LMC	BU + CFA
18 MLS	M	23	AAS	BU + CFA
19 LAC	M	33	LMA	BU + CFA
20 AB	M	23	AAS	BU + CFA
21 AAC	M	39	LMC	BU + CFA
22 MCOP	F	15	AAS	BU + CFA
23 MPAL	F	40	LMA	BU + CFA
24 GDM	F	19	AAS	BU + CFA
25 DLMC	F	16	LMA	BU + CFA
26 RPLB	M	47	LMC	BU + CFA
27 IDM	M	43	LMA	BU + CFA
28 KJS	M	29	LMA	BU + CFA
29 MPCA	F	51	LMA	BU + CFA
30 GRML	F	18	LMC	BU + CFA
31 RGS	F	18	LMC	BU + CFA
32 MHGG	F	41	LMC	BU + CFA
33 VRC	M	20	AAS	CFA
34 RJM	M	24	AAS	BU + CFA
35 RRMN	F	21	LMC	BU + CY
36 LC	F	46	LMA	BU + CFA
37 OTF	F	41	LMC	BU + CY
38 RF	F	32	LLC	BU + CFA

(1) Pacientes submetidos à irradiação corporal total

LMC: Leucemia Mielóide Crônica

LLA: Leucemia Linfóide Aguda

LLC: Leucemia Linfóide Crônica

AAS: Anemia Aplástica Severa

LMA: Leucemia Mielóide Aguda

MD: Mielodisplasia

TABELA 1 - ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DAS CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

	38 PACIENTES		34 PACIENTES	
	FREQUÊNCIA	PERCENTUAL	FREQUÊNCIA	PERCENTUAL
Sexo				
Feminino	20	52,63	19	55,88
Masculino	18	47,37	15	44,11
TOTAL	38	100,00	34	100,00
Diagnóstico				
LLC	1	2,63	1	2,94
LMC	15	39,47	13	38,23
AAS	10	26,32	9	26,47
LMA	9	23,68	9	26,47
LLA	2	5,26	1	2,94
MD	1	2,63	1	2,94
TOTAL	38	100,00	34	100,00

ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS PACIENTES SEGUNDO IDADE

38 PACIENTES					34 PACIENTES				
Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão
29 42105	28	15	51	10 81198	29 44118	28	15	51	11 16594

NOTA: Foram excluídos do estudo os quatro pacientes que foram submetidos à irradiação corporal total.

3.1.2 Procedimentos Técnicos

O local anatômico escolhido para as biópsias foi o braço direito, por tratar-se de área pilosa de fácil acesso ao procedimento.

As biópsias foram realizadas sete dias antes do transplante e a cada sete dias após, até o 28º dia pós-transplante. O período que antecede o transplante é identificado com o sinal negativo (-) e o que o sucede, com o sinal positivo (+). Foram colhidas cinco biópsias em cada paciente, ao todo foram realizadas 190 biópsias cutâneas incisionais.

O material colhido foi imerso em solução aquosa de formol a 10% tamponado com fosfato de sódio monobásico e dibásico anidro; a seguir enviado ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e submetido aos procedimentos de rotina de desidratação, diafanização, embebição em parafina, cortado com 4 micrômetros de espessura e corado pela HE (hematoxilina-eosina), posteriormente utilizou-se coloração pelo PAS (Ácido Periódico de Schiff).

Como rotina foram realizados, em média, oito cortes longitudinais por amostra, e nos casos em que não havia folículo piloso representado nos cortes, a amostra foi submetida a cortes seriados, obtendo-se em média quatro cortes por amostra corados pela hematoxilina-eosina e quatro cortes corados pelo PAS. Foram analisadas 420 lâminas e excluídas 40 por não apresentarem folículo no fragmento ou por tratar-se de material tecnicamente inadequado.

Foram estudadas, portanto, 380 lâminas viáveis, com aproximadamente 1.520 cortes, sendo metade corados pela Hematoxilina-eosina (HE) e metade pelo Ácido periódico de Schiff (PAS). Os cortes foram realizados longitudinalmente procurando-se abranger o máximo da extensão do folículo piloso.

O acompanhamento clínico dos pacientes teve início 7 dias antes do transplante, por meio de breve entrevista, esclarecimento dos pacientes sobre o trabalho, assinatura do termo de consentimento pós-informado (Anexo 2) e realização da primeira biópsia. As demais biópsias foram realizadas após o transplante, a cada 7 dias, até o dia +28, com registro das alterações clínicas e dermatológicas, assim como dados laboratoriais de relevância.

No período pós-transplante foram observados, na diarreia, o volume das fezes, como indício de DECH aguda intestinal, e as provas séricas de função hepática,

para monitorização da DECH aguda hepática. Biópsias destes órgãos, nesta fase, não foram feitas pelo sério risco de hemorragia e infecção.

Os pacientes, após alta hospitalar, foram acompanhados em consultas ambulatoriais semanais para exame clínico-dermatológico até o dia +100, para detecção de alterações cutâneas sugestivas de DECH aguda.

Posteriormente, todos os prontuários foram revisados até o dia +100, para verificar se os pacientes apresentaram alterações hepáticas, cutâneas ou intestinais sugestivas de DECH aguda destes órgãos, e se houve confirmação histopatológica destas.

Foram excluídos da análise quatro pacientes que apresentaram alterações histológicas sugeridas como específicas da DECH aguda, tais como apoptose na epiderme e folículo, no dia -7, ou seja, antes do transplante de medula óssea, pacientes que haviam sido submetidos à irradiação corporal total antes do transplante. Sendo assim, foram incluídos no estudo 34 pacientes para análise da especificidade e suficiência das alterações histológicas da pele para predição da DECH aguda. Os quatro pacientes submetidos à irradiação colaboraram para o estudo em análise paralela, para a avaliação da importância da radioterapia como causa de alterações histológicas na pele (quadro 5).

Os dados foram confrontados posteriormente e tratados com técnicas estatísticas adequadas.

3.2 MÉTODOS

O estudo consistiu na análise de todas as biópsias de pele realizadas, tendo como informações o número da lâmina e se ela provinha de pacientes que tinham se submetido a transplante de medula óssea alogênica. Ignorou-se a identidade do paciente, o período de realização da biópsia, se havia alguma manifestação clínica da doença e qual o diagnóstico prévio. No período pós-transplante, as biópsias foram realizadas mesmo na ausência de manifestações clínicas, cutâneas ou sistêmicas, sempre em pele do braço direito, até o dia +28.

Concomitantemente, os pacientes eram acompanhados por exame clínico-dermatológico a cada 72 horas, enquanto internados na unidade, e posteriormente a cada 7 dias até o dia +100, que encerra a fase aguda, para observação clínica e acompanhamento dos achados laboratoriais, desconhecendo-se os achados histopatológicos.

QUADRO 5 - CORRELAÇÃO DE DADOS HISTOPATOLÓGICOS COM A CRONOLOGIA DA REALIZAÇÃO DAS BIÓPSIAS, NO GRUPO ESTUDADO

PAC.	RT	PAS +					INCONTINÊNCIA MELANINA					FUNÇÃO HEPÁTICA (COLESTASE)					ICTERÍCIA					ERUPÇÃO CUTÂNEA					DIARRÉIA					CLASSIFICAÇÃO					DECA PELE ATÉ +100	DECA INTES-TINO ATÉ +100	DECA FÍGADO ATÉ +100
		-7	+7	+14	+21	+28	-7	+7	+14	+21	+28	-7	+7	+14	+21	+28	-7	+7	+14	+21	+28	-7	+7	+14	+21	+28	-7	+7	+14	+21	+28	-7	+7	+14	+21	+28			
1	S	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	DC	DC	DS	DS	DS	S	N	N	
2	N	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	DC	DC	DC	N	N	N		
3	N	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	N	I	I	I	DS	S	N	N		
4	N	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	N	DS	DS	DS	DS	N	N	N		
5	N	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	DS	DS	DS	DS	N	N	N		
6	N	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	DC	DC	DC	DC	N	N	N		
7	N	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	DC	DC	DC	DC	S	N	S		
8	S	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	I	DC	DC	DC	DC	S	S	N		
9	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	N	DC	DC	DC	N	N	N		
10	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	N	I	I	I	N	N	N		
11	S	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	I	I	DS	DC	DC	N	N	S		
12	N	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	I	I	DC	N	N	N		
13	N	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	I	I	I	I	N	N	N		
14	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	N	I	I	I	N	N	N		
15	N	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	I	I	I	DS	N	N	N		
16	S	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	DC	DC	DC	DC	N	N	N		
17	N	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	I	DC	DC	DC	N	N	S		
18	N	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	N	DS	DS	DS	DS	N	N	N	
19	N	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	N	I	DC	DC	DC	N	N	N		
20	N	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	I	DC	DC	DC	N	N	N		
21	N	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	I	DS	DS	DS	N	N	N		
22	N	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	N	I	DS	DS	DS	S	S	N		
23	N	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	I	I	DC	DC	N	N	N		
24	N	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	N	DC	DC	DC	DC	N	N	N		
25	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	N	DS	DS	DC	N	N	N		
26	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	DC	DC	DC	DC	S	N	N		
27	N	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	DS	DS	DS	N	N	N		
28	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	N	N	I	I	I	N	N	N		
29	NS	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	N	N	DC	DC	DC	S	N	N		
30	N	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	DS	DS	DS	DC	N	N	N		
31	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	I	I	I	S	N	N		
32	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	DS	DS	DS	N	N	N		
33	N	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	N	I	I	I	N	N	N		
34	N	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	N	DS	DS	DS	DS	S	N	S	
35	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	I	I	I	I	N	N	N		
36	N	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	DC	DC	DC	N	N	N		
37	N	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	DC	DC	DC	S	N	N		
38	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	N	I	I	I	N	N	N		

O material de análise consistiu de 38 pacientes biopsiados cinco vezes, perfazendo 190 biópsias realizadas, sendo 38 realizadas no período pré-transplante, no dia -7 e 152 no período pós-transplante, nos dias +7, +14, +21 e +28 em cada paciente.

Todas as 190 lâminas foram submetidas à coloração hematoxilina-eosina e ao PAS, totalizando aproximadamente 380 lâminas. Sendo o folículo piloso o foco de atenção, alguns fragmentos de pele foram submetidos a vários recortes, até que se incluísse esta estrutura em sua extensão máxima. Assim, foram analisadas 420 lâminas no total e excluídas do estudo 40, por não apresentarem folículo piloso no fragmento, ou por tratar-se de material tecnicamente inadequado, totalizando 380 lâminas viáveis. Como rotina, foram realizados quatro cortes por amostra, totalizando aproximadamente 1.520 cortes analisados.

As lâminas foram analisadas em estudo cego e as alterações encontradas foram registradas de acordo com o número de registro de entrada do material no serviço de anatomia patológica, desconhecendo-se, durante esta análise, a identidade dos pacientes e a cronologia das biópsias. Posteriormente a esta análise, as lâminas foram revistas com o médico patologista, co-orientador deste trabalho.

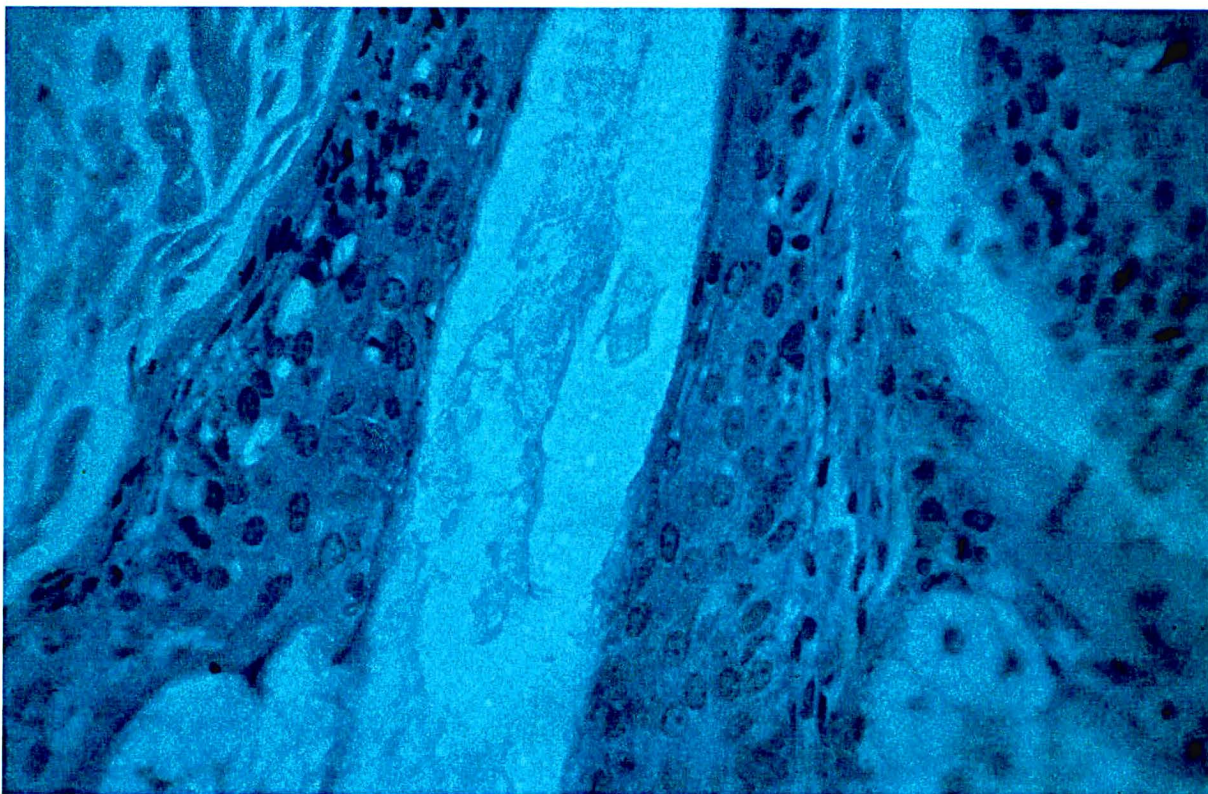
Dos dados da literatura foram identificados os elementos morfológicos mais freqüentemente citados pelos autores como importantes na elaboração do diagnóstico da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro aguda na pele (LODDO, 1993; KOHLER, 1997; CHAUDHURI, 1992; GILLIAM, 1996; HEPBURN, 1993; NOORTON, 1991; ARACTINGI, 1998).

Os elementos observados foram:

1. **Apoptose:** (corpos eosinofílicos, queratinócitos necróticos, corpos apoptóticos, células mumificadas): estruturas eosinofílicas, ovóides ou redondas, podendo ou não ter restos de estruturas nucleares, encontradas na epiderme inferior ou na derme superior. Ocorre como resultado de inflamação em estreita proximidade à camada de células basais, que permitem o deslocamento destes corpos degenerados de células epidérmicas para dentro da derme.
2. **Exocitose:** presença de células inflamatórias mononucleares na epiderme com ou sem espongiose, muitas vezes produzindo microvesiculação.

3. **Infiltrado Linfocitário Dérmico:** presença de linfócitos na derme.
4. **Degeneração Hidrópica da Camada Basal:** degeneração de células da camada basal da epiderme e folículos pilosos causando a sua vacuolização, e formando espaços minúsculos acima e abaixo da membrana basal na junção dermo-epidérmica podendo ser suficientemente severa para causar formação de bolhas subepiteliais. A degeneração hidrópica da camada basal pode causar incontinência de pigmento.
5. **Incontinência de Melanina:** perda de melanina pelas células da camada basal da epiderme devido à lesão nestas células e acúmulo nos melanófagos da derme superficial.
6. **Espongiose:** edema entre as células escamosas da epiderme com aumento do espaço entre elas. Nos processos severos pode estar acompanhada por edema intracelular, resultando em degeneração reticular da epiderme.

FIGURA 1 - ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS DA DECH AGUDA



DECH Aguda - Grau II - Folículo piloso com corpo eosinofílico, exocitose de linfócitos, espongiose e degeneração hidrópica da camada basal (HE-400X)

A classificação proposta por Lerner et al. (quadro 6) foi adaptada pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

QUADRO 6 - CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA PARA AS ALTERAÇÕES DA DECH AGUDA, PROPOSTA POR LERNER E COLS.

Aguda	
Grau I	Degeneração hidrópica das células epidérmicas da camada basal com infiltrado inflamatório mononuclear discreto na epiderme ou ao redor das vênulas. Ocasionalmente podem ser vistos eosinófilos no espaço perivascular.
Grau II	Além das alterações vistas no grau I, há necrose de células epidérmicas na camada basal e suprabasal. Estas células necróticas têm citoplasma eosinofílico com núcleo picnótico. São os corpos apoptóticos e podem estar circundadas por linfócitos, constituindo a satelitose.
Grau III	Necrose na camada basal e formação de bolhas.
Grau IV	Perda completa da epiderme semelhante à Necrólise Epidérmica Tóxica (NET).
Crônica	
Fase liquenóide	
Fase esclerodermóide	

FONTE: CHAUDHURI, 1992

As alterações histopatológicas da DECH aguda foram classificadas como inespecíficas (grau I da classificação de Lerner e cols.) e específicas de DECH, estas, como discretas (fazendo superposição dos graus I e II da mesma classificação), moderadas e acentuadas, para facilitar a correlação clínico-patológica e por considerar a apoptose como importante marcador no diagnóstico histopatológico da DECH aguda (quadro 7).

QUADRO 7 - CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA PROPOSTA

Inespecífica	Espongiose Infiltrado inflamatório monomorfonuclear Degeneração hidrópica da camada basal
Específicas	
Discretas	Espongiose Infiltrado inflamatório monomorfonuclear Degeneração hidrópica da camada basal Apoptose
Moderadas	Espongiose Infiltrado inflamatório monomorfonuclear Degeneração hidrópica da camada basal Apoptose
Acentuadas	Necrose da camada basal, com formação de bolhas Perda completa da epiderme semelhante à Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)

FONTE: LODDO, 1993

Posteriormente à análise das lâminas fez-se a identificação nominal dos pacientes e cronológica das biópsias, para que estes achados pudessem ser correlacionados aos dados clínicos, laboratoriais e à evolução dos pacientes até o dia +100.

Esses dados foram tratados por métodos estatísticos adequados.

3.2.1 Métodos Estatísticos

Os métodos estatísticos utilizados neste estudo foram o Teste Exato de Fisher e o Modelo de Regressão Logística.

A fim de verificar se alterações histológicas dos folículos pilosos poderiam ser indicadoras da ocorrência da DECH aguda de pele ou de qualquer tipo de DECH aguda (pele, fígado ou gastrointestinal), testou-se, para cada variável considerada como alteração histológica (apoptose, exocitose, espongirose etc.) e para cada momento da análise (-7 dias, +7 dias, +14 dias, +21 dias, +28 dias), a hipótese nula de que a proporção de pacientes que desenvolveram a DECH aguda entre os pacientes com a presença da variável é igual à proporção de pacientes que desenvolveram DECH aguda entre os pacientes sem a presença da variável. A hipótese alternativa foi a de que estas proporções são diferentes. A formulação destas hipóteses foi idealizada em função do tipo de planejamento efetuado, ou seja, levantamento de forma prospectiva. Desta forma, faz sentido a comparação da proporção de pacientes que desenvolveram DECH aguda na presença de uma particular alteração histológica com a proporção de pacientes que desenvolveram DECH aguda na ausência desta alteração histológica. O pequeno número de pacientes que desenvolveram DECH aguda, impossibilitou uma análise conjunta de todas as variáveis de alterações histológicas. De forma univariada, então, as referidas hipóteses, quanto às alterações histológicas isoladas, foram testadas por meio do Teste Exato de Fisher, adotando-se o nível de significância de 5%.

Quando efetuada a avaliação da classificação sugerida por Loddó sobre a predição do desenvolvimento de qualquer tipo de DECH aguda (cutânea, hepática ou gastrointestinal), observou-se que não existiram casos classificados como moderados

ou acentuados. Então, optou-se pela análise em quatro níveis: pele normal (N); alterações inespecíficas (I); alterações específicas da DECH aguda em grau discreto sem comprometimento de folículos pilosos (DS) e discreto com comprometimento de folículos pilosos (DC). Em função da referida análise apresentar-se em quatro classes, foi ajustado o Modelo de Regressão Logística e comparadas as classes duas a duas, quanto à igualdade ou não da proporção de pacientes que desenvolveram qualquer tipo de DECH aguda.

4 RESULTADOS

Foram incluídos inicialmente no trabalho 38 pacientes, sendo 18 do sexo masculino (47,37%) e 20 do sexo feminino (52,63%). Após a exclusão dos 4 pacientes submetidos à irradiação corporal total, permaneceram 15 do sexo masculino (44,11%) e 19 do sexo feminino (55,88%). A idade dos pacientes variou entre 15 e 51 anos, com mediana de 28 anos.

Como doença de base, entende-se a doença que motivou a realização do transplante de medula óssea. Neste grupo de pacientes predominou a leucemia mielóide crônica em 15 pacientes (39,47%), a seguir a anemia aplástica severa com 10 pacientes (26,32%), a leucemia mielóide aguda com 9 pacientes (23,68%), a leucemia linfóide aguda com 2 pacientes (5,26%), a leucemia linfóide crônica com 1 paciente (2,63%) e a mielodisplasia com 1 paciente (2,63%).

Observou-se que os pacientes submetidos à irradiação corporal total (ICT) no período pré-transplante apresentaram alterações histopatológicas na biópsia realizada no dia -7, descritas na literatura como características da DECH aguda. Estes quatro pacientes foram excluídos do estudo em relação ao valor das alterações histopatológicas para predição da DECH aguda, mas colaboraram mais tarde na análise do valor da ICT na produção destas alterações histopatológicas, mesmo sem o desenvolvimento da DECH aguda.

A correlação das alterações histopatológicas, clínicas e laboratoriais observadas nos dias -7, +7, +14, +21, +28, e a evolução dos pacientes até o dia +100 mostram que todos os 8 pacientes que desenvolveram DECH aguda de pele, fígado ou trato gastrointestinal apresentaram alguma alteração histopatológica nos folículos pilosos ou na epiderme (quadro 5).

Foram analisados seis parâmetros histopatológicos isolados nos folículos pilosos e epiderme, de acordo com a revisão bibliográfica, para predição da DECH aguda, sendo estes:

- apoptose;
- espongiose;
- exocitose;
- degeneração hidrópica da camada basal da epiderme;
- incontinência de melanina.

Apoptose na epiderme

Foi encontrada em 12 pacientes no dia +7 (35,3%) e em 25 pacientes no dia +28 (73,5%), dos quais 7 pacientes desenvolveram DECH aguda (28,0%).

Apoptose no folículo piloso

Foi encontrada em 4 pacientes no dia +7 (11,8%) e em 17 pacientes no dia +28 (50,0%), dos quais 4 pacientes desenvolveram DECH aguda (23,5%).

Exocitose na epiderme

Foi encontrada em 6 pacientes no dia +7 (17,6%) e em 21 pacientes no dia +28 (61,8%), dos quais 4 pacientes desenvolveram DECH aguda (19,0%).

Exocitose no folículo piloso

Foi encontrada em 6 pacientes no dia +7 (17,6%) e em 11 pacientes no dia +28 (32,4%), dos quais 3 pacientes tiveram DECH aguda (27,3%).

Infiltrado inflamatório dérmico

Foi encontrado em 4 pacientes no dia +7 (11,8%) e em 14 pacientes no dia +28 (41,2%), dos quais 3 pacientes tiveram DECH aguda (21,4%).

Espongiose no folículo

Nenhum caso foi observado no dia +7 (0%) e foi encontrado em 10 pacientes no dia +28 (29,4%), sendo que 3 pacientes desenvolveram DECH aguda (30%).

Espongiose na epiderme

Foi encontrada em 21 pacientes no dia +7 (61,8%) e em 29 pacientes no dia +28 (85,3%), dos quais 7 pacientes tiveram DECH aguda (24,1%).

Degeneração de camada basal

Foi observada em 20 pacientes no dia +7 (58,8%) e em 30 pacientes no dia +28 (88,2%), sendo que 7 pacientes desenvolveram DECH aguda (23,3%).

Foi observado em 1 paciente no dia +7 (2,9%) e em 22 pacientes no dia +28 (64,7%), sendo que 6 pacientes desenvolveram DECH aguda (27,3%).

Incontinência de melanina

Nenhum caso foi observado no dia +7 (0%) e foram encontrados em 10 pacientes no dia +28 (17,6%), sendo que nenhum desenvolveu a doença.

A fim de verificar se alterações histopatológicas dos folículos pilosos poderiam ser indicadores da ocorrência da DECH aguda da pele ou de qualquer DECH aguda (pele, fígado, trato gastrointestinal), testou-se, para cada variável considerada como alteração histopatológica (apoptose, exocitose etc.) e para cada momento da análise (-7 dias, +7 dias etc.), a hipótese nula de que a proporção de pacientes que tiveram DECH aguda entre os pacientes com a presença da variável fosse igual à proporção de pacientes que tiveram DECH aguda entre os pacientes sem a presença da variável.

A hipótese alternativa foi a de que estas proporções fossem diferentes. A formulação destas hipóteses se deu em função do tipo de planejamento efetuado, ou seja, levantamento de forma prospectiva. Desta forma, fez sentido a comparação da proporção de pacientes que desenvolveram DECH aguda na presença de uma particular alteração histopatológica com a proporção de pacientes que desenvolveram DECH aguda na

ausência desta alteração histopatológica. O pequeno número de pacientes que desenvolveram DECH aguda impossibilitou uma análise conjunta de todas as variáveis de alterações histopatológicas. De forma univariada, então, as referidas hipóteses foram testadas por meio do Teste Exato de Fisher, adotando-se o nível de significância de 5%.

Para exemplificar, considere-se um valor de $p=0,15$. Desta forma, existe 15% de chance de cometer-se um erro ao afirmar-se que a proporção de ocorrências da DECH aguda entre os pacientes com a presença da variável em estudo é diferente da proporção de ocorrências da DECH aguda entre os pacientes sem a presença da variável em estudo. Como se admitiu um limite máximo de 5% para a chance de cometer-se este erro, não se rejeita a hipótese de igualdade entre as referidas proporções.

Quando analisado cada parâmetro histopatológico isolado como critério preditor da DECH aguda, em cada período de avaliação, para cada paciente, observou-se que em todos os testes realizados os valores de p encontrados foram maiores do que 0,05, indicando a não rejeição das hipóteses nulas consideradas (quadro 8).

Nos quadros 8 e 9 encontram-se os valores de p para as combinações de dia e alterações histopatológicas referentes à DECH aguda de pele e a qualquer DECH aguda.

QUADRO 8 - VALORES DE p PARA AS COMBINAÇÕES DE DIA E ALTERAÇÃO HISTOLÓGICA REFERENTES AO ESTUDO SOBRE DECH AGUDA DE PELE

ALTERAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	VALOR DE p				
	-7 dias	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
Apoptose da epiderme	0,2353	0,4097	0,6809	0,6942	0,4030
Apoptose do folículo	-	0,2291	0,4097	0,6892	1,0000
Exocitose da epiderme	0,9671	1,0000	1,0000	1,0000	0,6795
Exocitose do folículo	0,5655	1,0000	0,6662	0,3152	0,6938
Infiltrado inflamatório dérmico	0,4207	0,5515	0,3086	0,3855	1,0000
Espongiose do folículo	-	-	0,9915	0,9965	0,6662
Espongiose da epiderme	0,3152	0,4438	1,0000	1,0000	1,0000
Degeneração hidrópica da camada basal	1,0000	1,0000	0,6541	1,0000	0,9771
Lesão da membrana basal	-	-	-	-	0,2353
Incontinência melânica	-	-	1,0000	0,5655	0,2975

NOTA: Sinal convencional utilizado:

- Não foi possível realizar o teste para cálculo do valor p .

QUADRO 9 - VALORES DE p PARA AS COMBINAÇÕES DE DIA E ALTERAÇÃO HISTOLÓGICA REFERENTES AO ESTUDO SOBRE QUALQUER TIPO DE DECH AGUDA

ALTERAÇÃO HISTOLÓGICA	VALOR DE p				
	-7 dias	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
Apoptose da epiderme	0,2647	0,6870	0,4385	0,6824	0,3864
Apoptose do folículo	-	0,2809	0,2239	0,4351	0,7192
Exocitose da epiderme	1,0000	1,0000	0,6921	0,7192	0,7041
Exocitose do folículo	0,5488	1,0000	0,9993	0,3482	0,4254
Infiltrado inflamatório dérmico	0,4652	0,5536	0,2933	0,6921	1,0000
Espongiose do folículo	-	-	0,2933	0,9926	0,9993
Espongiose da epiderme	0,3482	1,0000	0,6921	0,6445	1,0000
Degeneração hidrópica da camada basal	0,6921	1,0000	0,9926	1,0000	1,0000
Lesão da membrana basal	-	-	-	-	0,2647
Incontinência melânica	-	-	1,0000	0,5488	0,1622

NOTA: Sinal convencional utilizado:

- Não foi possível realizar o teste para cálculo do valor p.

Observou-se que, em todos os testes realizados, os valores de p encontrados foram maiores do que 0,05, indicando a não rejeição das hipóteses nulas consideradas. Concluiu-se, desta forma, que não se têm evidências de que as variáveis de alterações histológicas isoladas, tanto dos folículos pilosos quanto da epiderme, em análise paralela, sirvam como preditoras da DECH aguda de pele ou de qualquer DECH aguda, em qualquer um dos momentos considerados, no nível de significância adotado.

Estes parâmetros histopatológicos foram agrupados, segundo a classificação proposta por Loddo (quadro 7), com o objetivo de investigar se as alterações seriam indicadoras da ocorrência de DECH aguda, em cada período de avaliação, e efetuada a avaliação da classificação sobre a sua capacidade na predição do desenvolvimento da DECH aguda. Em função da referida classificação apresentar-se em classes, foram estudadas somente 4 classes a saber: normal (N), inespecífico (I), discreto com comprometimento de folículos (DC) e discreto sem comprometimento de folículos (DS), pois não houve nenhum caso classificado como moderado (M) ou acentuado (A). Verificou-se que 12 pacientes (35,3%) apresentavam alterações classificadas como discretas no dia +7 e 27 pacientes assim classificados no dia +28 (79,4%), dos quais 7 pacientes desenvolveram a DECH aguda (22,23%). Foi ajustado o Modelo de Regressão Logística e comparadas as classes duas a duas quanto à igualdade ou não da proporção de pacientes que desenvolveram DECH aguda.

- Pele normal (N)
- Alterações inespecíficas (I)
- Alterações específicas
 - Discretas com envolvimento de folículos pilosos (DC)
 - Discretas sem envolvimento de folículos pilosos (DS)
- Moderadas (M)
- Acentuadas (A)

QUADRO 10 - CRUZAMENTO ENTRE DESENVOLVIMENTO OU NÃO DE QUALQUER TIPO DE DECH AGUDA E CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA AO LONGO DO TEMPO

	DECH									
	- 7 dias		+ 7 dias		+ 14 dias		+ 21 dias		+ 28 dias	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
N	18	7	6	1	0	0	0	0	0	0
		28%		14%						
I	6	2	10	5	9	2	8	2	6	1
		25%		33%		18%		20%		14%
DS	0	1	6	2	8	3	8	2	7	3
		100%		25%		27%		20%		30%
DC	0	0	2	2	7	5	8	6	11	6
				50%		42%		43%		35%

NOTA: Somente aos casos positivos foram indicados os valores percentuais.

No quadro a seguir são apresentados os valores de p correspondentes à hipótese nula de proporções iguais de pacientes que desenvolveram DECH aguda para as classificações sob comparação, *versus* a hipótese alternativa de proporções diferentes. Para tanto, foi ajustado um Modelo de Regressão Logística em cada momento de avaliação, testando-se as referidas hipóteses.

QUADRO 11 - VALORES DE P CORRESPONDENTES AO DESENVOLVIMENTO DE DECH AGUDA, AJUSTADO EM MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA, EM CADA MOMENTO DE AVALIAÇÃO

TEMPO	COMPARAÇÃO	VALOR DE p
- 7 dias	N X I	0,8694
	N X I	0,3716
7 dias	N X DS	0,6125
	N X DC	0,2330
	I X DS	0,6800
	I X DC	0,5433
	DS X DC	0,3948
	I X DS	0,6165
14 dias	I X DC	0,2410
	DS X DC	0,4716
	I X DS	0,2635
21 dias	DS X DC	0,2635
	I X DS	0,4667
28 dias	I X DC	0,3282
	DS X DC	0,7783
	I X DS	0,7783

As comparações não incluídas no quadro não puderam ser realizadas.

Em todos os testes realizados os valores de **p** encontrados foram maiores do que 0,05, indicando a não rejeição das hipóteses nulas consideradas.

Nas análises efetuadas foram desconsiderados os pacientes submetidos à ICT em função de terem apresentado apoptose de epiderme e/ou folículos antes do transplante, alteração que poderia ter sido originada devido ao procedimento radioterápico. Então, devido à importância da apoptose, até o momento, segundo a literatura, na predição da DECH aguda, procedemos à análise do surgimento de cada alteração histológica frente à ICT (Anexo 1).

Para cada período de avaliação, testou-se a hipótese nula de que a proporção de ocorrência das alterações histopatológicas entre os pacientes submetidos à ICT fosse igual à proporção de ocorrência das alterações entre os pacientes não submetidos à ICT. A hipótese alternativa foi a de que as referidas proporções seriam diferentes.

Abaixo os valores de **p** referentes a esta análise, pelo Teste Exato de Fisher, com nível de significância de 5% (quadro 12).

QUADRO 12 - VALORES DE **p** CORRESPONDENTES AO CRUZAMENTO ENTRE ICT E SURGIMENTO DE ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS NA PELE, AO LONGO DO TEMPO

ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS	ICT				
	-7 dias	+7 dias	+14 dias	+21 dias	+28 dias
Apoptose de epiderme	p:<0,001	p:0,0247	p:0,2867	p:0,3026	p:0,5545
Apoptose de folículo	p:0,1053	p:0,1097	p:0,6161	p:1,0000	p:1,0000
Exocitose na epiderme	p:1,0000	p:0,1887	p:1,0000	p:0,6062	p:1,0000
Exocitose no folículo	p:0,3699	p:0,9848	p:1,0000	p:0,9763	p:0,5949
Espongiose na epiderme	p:0,0484	p:1,0000	p:0,5562	p:1,0000	p:1,0000
Espongiose no folículo	p:0,1053	p:0,1053	p:0,2788	p:0,2327	p:0,5773
Infiltrado inflamatório dérmico	p:0,2902	p:0,1097	p:0,5040	p:1,0000	p:1,0000
Degeneração hidrópica da camada basal	p:0,5732	p:1,0000	p:0,9763	p:1,0000	p:1,0000
Incontinência melânica	-	-	p:1,0000	p:0,3699	p:0,9848
Necrose da camada basal	-	-	-	-	p:1,0000

NOTA: Sinal convencional utilizado:

- Não foi possível realizar o teste para cálculo do valor p.

O quadro 12 demonstra que houve significância quando analisados os pacientes submetidos à ICT, quanto ao surgimento de apoptose na epiderme, pois os 4 pacientes apresentaram esta alteração antes mesmo do transplante (dia -7), pois o valor de **p** foi menor do que 0,05.

5 DISCUSSÃO

O diagnóstico da DECH aguda é importante, pois o tratamento precoce podem alterar o curso, extensão e gravidade da doença, melhorando assim o prognóstico de transplantado.

O período dos primeiros 30 dias após o transplante de medula óssea é crítico para os pacientes, principalmente em virtude da neutropenia, que acarreta um risco maior de adquirir infecções, e da trombocitopenia, pelo risco de hemorragia (HEPBURN, 1993). Nesta fase os pacientes costumam estar mais expostos a diversos agentes com possibilidades de determinar complicações sistêmicas. Neste período é observada maior incidência de doença veno-oclusiva hepática, distúrbios metabólicos, choque, falência de múltiplos órgãos, reações medicamentosas e outras complicações. Além disto, existe a possibilidade de ocorrer rejeição e DECH aguda.

Hepburn, em 1993, discutiu o valor diagnóstico das biópsias de pele realizadas durante a erupção cutânea pós-transplante e demonstrou que 65% dos pacientes apresentaram alterações histopatológicas consideradas específicas de DECH aguda e sugeriu que a biópsia de pele seria de grande importância no diagnóstico desta doença.

A hipótese de que alterações histopatológicas na pele precederiam o desenvolvimento da doença cutânea e sistêmica e serviriam de marcadores preditivos e específicos para o diagnóstico precoce da DECH aguda estimulou este estudo prospectivo. A biópsia de pele, um procedimento minimamente invasivo, com baixo índice de complicações seria importante para auxiliar na comprovação desta hipótese.

Este estudo foi prospectivo realizando biópsias seqüenciais a cada 7 dias, até o dia +28, em pele normal de 38 pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico, no período de março a dezembro de 1996, acompanhando sua evolução clínica a cada 7 dias até o dia +100. Fez-se posteriormente a correlação entre os dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos com o objetivo de averiguar a especificidade

e suficiência das alterações histopatológicas cutâneas precoces na predição da DECH aguda de pele ou de qualquer tipo de DECH aguda (pele, fígado, trato gastrointestinal) até o dia +100. Appleton, em 1993, sugeriu que alterações histopatológicas precoces dos folículos pilosos teriam valor preditivo importante, devido à elevada velocidade de renovação e diferenciação celular destas estruturas.

A avaliação cega dos 1.520 cortes histológicos viáveis para estudo dos folículos pilosos e da epiderme dos 38 pacientes, posteriormente correlacionada a dados clínicos, laboratoriais e cronológicos, demonstrou alterações descritas como específicas da DECH aguda em biópsias realizadas no período pré-transplante em quatro pacientes que haviam sido submetidos à irradiação corporal total (ICT). Estes foram retirados do estudo.

A pele, assim como outros órgãos dos transplantados, sofre a ação de medicamentos, infecções, radioterapia e quimioterapia, desde o período de condicionamento mieloablativo pré-transplante (HEPBURN, 1993; KOHLER, 1997). O diagnóstico diferencial, clínico e histológico, com a DECH aguda é difícil, pela sobreposição e semelhança das alterações (KOHLER, 1997) e, ainda, porque a pele destes pacientes imunossuprimidos tem limitados padrões de reações a diferentes agentes.

A erupção cutânea produzida pela DECH aguda raramente ocorre sem o acometimento de órgãos internos, mas geralmente precede tais envolvimento. Em estudo paralelo correlacionou-se o surgimento da erupção cutânea nos primeiros 28 dias pós-transplante ao desenvolvimento da DECH aguda, demonstrando a não significância em nenhum dos momentos estudados, porque nesta fase inúmeras situações podem ser consideradas como responsáveis por esta erupção, como observado também por outros autores (HEPBURN, 1993; GILLIAM, 1996; PRUSSICK, 1996), portanto não deve ser valorizada no diagnóstico clínico da DECH aguda.

Também o diagnóstico histológico da DECH aguda é baseado em critérios discretos, que mostram significativa sobreposição de características histopatológicas de outras entidades que entram no diagnóstico diferencial no período pós-transplante imediato.

Neste estudo, 8 pacientes apresentaram erupção cutânea no período pós-transplante. No entanto, erupções medicamentosas são comuns após o transplante, pois novos antibióticos, drogas antivirais e citocinas têm sido adicionados à lista de medicamentos comumente recebidos por estes pacientes. Cada droga pode determinar diferentes reações cutâneas adversas, induzindo mudanças histopatológicas na pele. As características histopatológicas das farmacodermias são heterogêneas, mostrando na maioria dos casos, alteração vacuolar da camada basal, apoptose e discreto infiltrado inflamatório perivascular, simulando as alterações histopatológicas da DECH aguda (GILLIAM, 1996).

Os exantemas virais apresentam-se clinicamente como erupções maculares ou papulares, e muitos não possuem alterações histopatológicas características. Frequentemente há alterações vacuolares na camada basal, ocasional apoptose e esparso infiltrado histiocitário perivascular, alterações também vistas na DECH aguda (JANIN, 1996; APPLETON, 1993; APPLETON, 1995; McCARTHY, 1992). Não foram realizadas neste estudo pesquisas específicas para detecção de vírus.

A erupção macular, acompanhada de febre que ocorre na fase de recuperação linfocítica após a quimioterapia mieloablativa, apresenta também características histopatológicas não específicas que consistem de infiltrado inflamatório mononuclear perivascular, vacuolização da camada basal, espongirose, atipia de ceratinócitos, mas mesmo não apresentando satelitose e apoptose como na DECH cutânea aguda, estes achados mimetizam as alterações produzidas pela mesma, como já citado por Sale, em 1993 e 1994.

O eritema acral doloroso é uma alteração cutânea que ocorre em resposta às drogas quimioterápicas, apresentando na histopatologia vacuolização da camada basal, espongirose, apoptose, edema na derme papilar e discreto infiltrado linfocitário perivascular. Os efeitos da quimioterapia estarão presentes em todas as biópsias de pele de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico e dificultarão sempre o diagnóstico da DECH cutânea aguda.

O papel lesivo da irradiação corporal total, empregada no regime de condicionamento ou preparo pré-transplante, sobre diversos tecidos é bem descrito, desde a pele até o tecido renal, mesmo após 3 a 6 meses do transplante de medula óssea (HERDOIZA-LEIVA, 1995).

A radiodermite subaguda pode simular histologicamente a DECH aguda cutânea, com apoptose e degeneração hidrópica da camada basal. (LEVER, 1991b)

O presente estudo analisou cada uma das alterações histopatológicas da epiderme sugeridas como características da DECH aguda, tais como apoptose, espongirose, infiltrado inflamatório dérmico, degeneração hidrópica da camada basal, exocitose e incontinência de melanina.

A apoptose, considerada de grande valor no diagnóstico histológico da DECH aguda (GILLIAM, 1996; PRUSSICK, 1996; RUVOLO, 1995; CHAUDHURRI, 1992; NORTON, 1994; GASCHET, 1993; GASCHET, 1996; KOHLER, 1997; CHREN, 1993; ARACTING, 1995, 1997, 1998) e o elemento mais importante na predição da doença, foi observada em todos os cortes histológicos das biópsias realizadas nos 4 pacientes submetidos à irradiação corporal total pré-transplante, no esquema de condicionamento prévio. Também foi observada em biópsias realizadas nos primeiros 28 dias em 17 pacientes (50%) que não desenvolveram DECH aguda clínica e laboratorialmente manifesta até o dia +100, demonstrando que sua presença não é suficiente, nem específica como fator preditor para o diagnóstico da DECH aguda. Neste estudo, os achados de apoptose nas biópsias confirmam aqueles encontrados na literatura por Snover em 1985 e Mascaró em 1980. Nos casos em que surge isolada, sem outras alterações, parecem ser mais condizente com efeitos decorrentes do condicionamento pré-transplante, como verificado por Kohler em 1997, em estudo retrospectivo. Como Snover, em 1985, considerou-se que a apoptose isolada não é específica, pois é vista em outras lesões cutâneas, especialmente em pacientes tratados com medicamentos citostáticos e submetidos à irradiação corporal total; portanto, não pode ser considerada patognomônica da DECH aguda. A satelitose não foi encontrada neste estudo.

A exocitose, também considerada como elemento básico para o diagnóstico da DECH aguda conforme a literatura, foi encontrada em poucos casos no presente estudo, em tempos diferentes de biópsias (*ver* quadro 5), o que poderia ser justificado pela imunossupressão dos pacientes, nas primeiras semanas pós-transplante, quando o número de linfócitos ainda é baixo, como descrito por Appleton em 1993. Teria importância para o diagnóstico da DECH aguda se sua associação com a apoptose tivesse sido freqüente, o que não foi observado, nem confirmado estatisticamente. A exocitose, como elemento isolado, é de pouca importância para o diagnóstico da DECH aguda, pois pode estar presente em uma variedade de condições dermatológicas a que estão sujeitos os pacientes no período pós-transplante precoce.

Do mesmo modo, o infiltrado linfocítico dérmico foi discreto na maioria dos casos, distribuindo-se em torno de vasos sanguíneos, sem lesões de endotélio ou de parede vascular. Isso traduz um quadro histológico inespecífico, pois essas alterações podem ser vistas em farmacodermias, infecções e mesmo nos infiltrados residuais das leucemias. Foi observado em algumas biópsias pré-transplante, e dentro dos 28 dias, em biópsias de 14 pacientes, dos quais 4 desenvolveram a DECH aguda e em 10 que não a desenvolveram, sem significância estatística ($p=1,0000$), por isso, não poderia ser considerado específico nem suficiente. Igualmente, como explicado por Appleton em 1993, a exocitose não foi observada, devido ao baixo número de linfócitos após o condicionamento pré-transplante.

A incontinência de melanina foi encontrada no período pós-transplante somente em 6 biópsias no dia +28, e geralmente acompanhou aquelas com degeneração hidrópica da camada basal da epiderme. O presente estudo histopatológico restringiu-se aos primeiros 28 dias pós-transplante, período curto para a observação destas alterações.

A degeneração hidrópica da camada basal da epiderme, considerada um dos primeiros sinais da DECH aguda (LEVER, 1991c; ARACTING, 1995, 1997, 1998), foi a alteração mais encontrada nos cortes histológicos estudados. Foi vista no período pré-transplante (10 pacientes) e pós-transplante (30 pacientes), sendo que 8 pacientes

desenvolveram DECH aguda e 22 pacientes não a desenvolveram, clínica ou laboratorialmente, indicando que o condicionamento pré-transplante poderia ter um efeito importante no seu desenvolvimento. Neste trabalho a análise estatística não confirmou o seu valor preditivo na DECH aguda, como critério isolado ($p= 1,0000$), pois diversos fatores podem ter contribuído para o seu desenvolvimento, tais como viroses, medicamentos e ICT (HEPBURN, 1993; LEVER, 1991c; FARMER, 1993; LODDO,1993; CRILLEY, 1995).

A espongirose foi observada em 7 casos no período pré-transplante e em 29 casos no dia +28. Outros a consideram como freqüente na fase aguda da DECH (LEVER, 1991c; FARMER, 1993). A análise estatística, no entanto, demonstrou que esta alteração, quando isolada, não deve ser considerada específica ou suficiente para a predição da DECH aguda ($p=1,0000$).

O estudo dos elementos morfológicos, analisados isoladamente, tais como apoptose, exocitose, infiltrado inflamatório dérmico, incontinência de melanina, espongirose, degeneração da camada basal, demonstrou estatisticamente (*ver* quadro 8) que isolados não contribuem para o diagnóstico preditivo da DECH aguda. A técnica PAS serviu como auxiliar nas interpretações referentes à membrana basal.

Estes achados coincidem com os de Kohler em 1997 que em estudo retrospectivo encontrou alterações citadas como específicas na literatura, mesmo em biópsias realizadas no período pré-transplante.

Rowlings, em 1997, propôs uma graduação dos índices de gravidade da DECH aguda, tentando realçar o conceito e interpretação de dados clínicos, justificando que o sistema de Glucksberg, proposto há mais de vinte anos, necessitaria de adaptações, devidos às novas propostas de tratamento dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico.

No presente trabalho constatou-se que o diagnóstico histológico da DECH aguda não poderá restringir-se a critérios isolados. Tentou-se melhorar o valor dos achados histopatológicos, e para isso foi utilizada uma classificação, adaptando os critérios sugeridos por Lerner e cols., em 1984, aos critérios utilizados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná,

baseados em trabalho retrospectivo realizado por Loddo, em 1993, onde não houve correlação clínico-histopatológicos.

Neste estudo prospectivo tornou-se viável o acompanhamento clínico e laboratorial dos pacientes até o dia +100, período que encerra a fase aguda da DECH.

Os padrões histopatológicos encontrados nos primeiros 28 dias foram classificados como inespecíficos (I) e específicos de DECH aguda.

Alterações como espongiose, exocitose, infiltrado inflamatório dérmico e degeneração hidrópica da camada basal, somente seriam consideradas específicas se acompanhadas de apoptose, critério que foi considerado como marcador da especificidade para diagnóstico da DECH aguda.

De acordo com este critério, o padrão específico da DECH aguda foi subdividido em discreto (D), moderado (M) e acentuado (A), com ou sem envolvimento folicular. Todos os casos do presente estudo foram classificados como discretos (D), com (DC) ou sem (DS) envolvimento folicular (quadros 10 e 11).

O presente estudo também analisou as mesmas alterações histopatológicas da epiderme nos folículos pilosos, baseando-se em estudo retrospectivo realizado por Chaudhurri, em 1992 para avaliar a importância das mesmas, como preditoras de DECH aguda.

As alterações histopatológicas encontradas nos folículos pilosos foram também analisadas nos dias -7, +7, +14, +21 e +28 (Anexo 1).

No dia +28 a apoptose foi encontrada em 17 pacientes (50%), dos quais 5 (29,41%) desenvolveram DECH aguda. A exocitose, verificada no mesmo tempo de biópsia, foi de 11 pacientes, sendo que 4 (36,36%) desenvolveram a doença. Da mesma maneira a espongiose estava presente em 10 casos, dos quais 3 (30%) desenvolveram a doença.

No presente estudo, após a avaliação dos cortes viáveis, em biópsias seriadas dos pacientes transplantados, como sugerido por Sale em 1993, para análise dos folículos pilosos, verificou-se que os parâmetros histopatológicos isolados não foram suficientes, nem específicos como preditores da DECH aguda da pele ou de qualquer outro tipo de DECH aguda, concordando com as conclusões de Chaudhurri em 1992,

que encontrou alterações inespecíficas e concluiu que isto devia-se à precocidade da realização das biópsias.

As alterações histopatológicas em biópsias pós-transplante, demonstradas na literatura, foram estudadas em pacientes com a DECH aguda estabelecida. Como a metodologia do presente estudo foi estruturada sob alguns aspectos inéditos, ou seja, biópsias seriadas realizadas no período pré-transplante e no pós-transplante precoce, os resultados deste estudo não podem ser comparados com resultados de vários autores (VERMEER, 1994; ARACTING, 1998; HEPBURN, 1993; KOHLER, 1997).

Os casos com suspeita de DECH aguda foram confirmados por biópsias dos referidos órgãos (pele, fígado, trato gastrointestinal), quando a condição clínica do paciente permitiu, e após o período de trombocitopenia do período pós-transplante imediato.

Após efetuar-se a correlação das alterações histopatológicas, classificando-as como inespecíficas e específicas da DECH aguda, concluiu-se ausência de especificidade e suficiência como preditoras da DECH aguda.

Vários trabalhos na literatura demonstraram que outros fatores poderiam ser responsáveis por quadros histológicos semelhantes à DECH cutânea aguda, como os quimioterápicos, a irradiação, as diversas infecções e medicamentos a que estes pacientes estão expostos nos períodos pré e pós-transplante (SALE, 1993; LERNER, 1974; SALE, 1984; GILLIAM, 1996; KOHLER, 1997; HEPBURN, 1993; CRILLEY, 1995).

Este trabalho prospectivo vem confirmar estudos retrospectivos prévios, como o de Kohler, publicado em 1997, que mostraram alterações até então citadas como específicas da DECH aguda, já no período pré-transplante.

Os achados histopatológicos em quatro pacientes que foram submetidos à irradiação corporal total pré-transplante, estariam classificadas como discretos, pois todas apresentavam apoptose, portanto específicos de DECH aguda, mesmo antes do transplante.

Esta constatação está de acordo com resultados de estudos retrospectivos, como o de Sale, publicado em 1993, que descreveu as alterações cutâneas

histopatológicas produzidas pela irradiação corporal total, e o de Kohler, publicado em 1997, que demonstrou alterações até então citadas como específicas da DECH aguda, no período pré-transplante. Novos estudos são necessários para se determinar a especificidade da apoptose na DECH aguda.

Os padrões de reação cutânea, limitados pelo estado de imunossupressão dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico, parecem refletir histopatologicamente respostas similares do hospedeiro a diferentes agentes agressores, tais como medicamentos, infecções, irradiação ou recuperação linfocítica. Estes padrões coincidem e traduzem-se, principalmente, por degeneração hidrópica da camada basal, infiltrado inflamatório dérmico, espongirose, exocitose e apoptose.

A interação complexa entre agentes medicamentosos com potencial ação tóxica e situações clínicas que sabidamente modificam a resposta cutânea, dificultam a caracterização de um padrão histopatológico preditivo da DECH aguda mediante alterações histopatológicas da pele.

CONCLUSÕES

- As alterações histopatológicas precoces da epiderme e dos folículos pilosos detectadas em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico foram: apoptose, degeneração hidrópica da camada basal, espongiose, infiltrado inflamatório dérmico, incontinência de melanina e espongiose.
- As alterações histopatológicas da epiderme e dos folículos pilosos não demonstraram correlação estatística significativa com o surgimento das manifestações cutâneas e gerais da DECH aguda.
- As alterações histopatológicas da epiderme e dos folículos pilosos, quando isoladas, não são suficientes nem específicas para predizer o aparecimento das lesões cutâneas e gerais da DECH aguda.
- As alterações histopatológicas aceitas como específicas da DECH aguda foram encontradas no período pré-transplante, nos pacientes submetidos à irradiação corporal total.
- As alterações histopatológicas consideradas como específicas da DECH aguda não foram observadas devido à precocidade da realização das biópsias seriadas.

ANEXO 1 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

1 ANÁLISE DE DECH AGUDA DE PELE

Em todas as análises abaixo foram desconsiderados os pacientes que se submeteram à radioterapia.

1.1 ANÁLISE DO PERÍODO DE AVALIAÇÃO -7 DIAS

Nas tabelas abaixo são apresentados os cruzamentos de DECH aguda de pele e cada uma das variáveis de alterações histológicas. Após cada tabela é apresentado o valor de p resultante do Teste Exato de Fisher.

APOPTOSE DA EPIDERMIS	DECH AGUDA DA PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	78,79	7	21,21	33
Sim	0	0,00	1	100,00	1
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,2353.

APOPTOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DA PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	76,47	8	23,53	34
Sim	0		0		0
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,5655.

EXOCITOSE DA EPIDERMIS	DECH AGUDA DA PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	23	76,67	7	23,33	30
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,9671.

EXOCITOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	23	74,19	8	25,81	31
Sim	3	100,00	0	0,00	3
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,5655.

INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	NÃO		SIM		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	78,13	7	21,88	32
Sim	1	50,00	1	50,00	2
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,4207.

ESPONGIOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	NÃO		SIM		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	76,47	8	23,53	34
Sim	0		0		0
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

ESPONGIOSE DA EPIDERME	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	NÃO		SIM		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	22	81,48	5	18,52	27
Sim	4	57,14	3	42,86	7
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,3152.

DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	18	75,00	6	25,00	24
Sim	8	80,00	2	20,00	10
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

PAS +	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	NÃO		SIM		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	76,47	8	23,53	34
Sim	0		0		0
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

NECROSE DA CAMADA BASAL	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	76,47	8	23,53	34
Sim	0		0		0
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

INCONTINÊNCIA MELÂNICA	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	76,47	8	23,53	34
Sim	0		0		0
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

1.2 ANÁLISE DO PERÍODO DE AVALIAÇÃO +7 DIAS

APOPTOSE DA EPIDERMIS	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	18	81,82	4	18,18	22
Sim	8	66,67	4	33,33	12
total	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,4097.

APOPTOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	24	80,00	6	20,00	30
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,2291.

EXOCITOSE DA EPIDERMIS	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	21	75,00	7	25,00	28
Sim	5	83,33	1	16,67	6
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

EXOCITOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	21	75,00	7	25,00	28
Sim	5	83,33	1	16,67	6
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000

INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	22	73,33	8	26,67	30
Sim	4	100,00	0	0,00	4
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,5515.

ESPONGIOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	76,47	8	23,53	34
Sim	0		0		0
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

ESPONGIOSE DA EPIDERMIS	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	11	84,62	2	15,38	13
Sim	15	71,43	6	28,57	21
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,4438.

DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	11	78,57	3	21,43	14
Sim	15	75,00	5	25,00	20
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

PAS +	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	78,79	7	21,21	33
Sim	0	0,00	1	100,00	1
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,2353.

NECROSE DA CAMADA BASAL	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	76,47	8	23,53	34
Sim	0		0		0
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

INCONTINÊNCIA MELÂNICA	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	76,47	8	23,53	34
Sim	0		0		0
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

1.3 ANÁLISE DO PERÍODO DE AVALIAÇÃO +14 DIAS

APOPTOSE DA EPIDERMIS	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	10	83,33	2	16,67	12
Sim	16	72,73	6	27,27	22
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,6809.

APOPTOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	18	81,82	4	18,18	22
Sim	8	66,67	4	33,33	12
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,4097.

EXOCITOSE DA EPIDERMIS	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	18	75,00	6	25,00	24
Sim	8	80,00	2	20,00	10
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

EXOCITOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	19	79,17	5	20,83	24
Sim	7	70,00	3	30,00	10
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,6662.

INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	21	72,41	8	27,59	29
Sim	5	100,00	0	0,00	5
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,3086.

ESPONGIOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	21	72,41	8	27,59	29
Sim	5	100,00	0	0,00	5
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,9915.

ESPONGIOSE DA EPIDERMIS	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	8	80,00	2	20,00	10
Sim	18	75,00	6	25,00	24
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	5	71,43	2	28,57	7
Sim	21	77,78	6	22,22	27
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,6541.

PAS +	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	24	82,76	5	17,24	29
Sim	2	40,00	3	60,00	5
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,0721.

NECROSE DA CAMADA BASAL	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	76,47	8	23,53	34
Sim	0		0		0
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

INCONTINÊNCIA MELÂNICA	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	75,76	8	24,24	33
Sim	1	100,00	0	0,00	1
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

1.4 ANÁLISE DO PERÍODO DE AVALIAÇÃO +21 DIAS

APOPTOSE DA EPIDERMIS	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	9	81,82	2	18,18	11
Sim	17	73,91	6	26,09	23
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,6942.

APOPTOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	16	80,00	4	20,00	20
Sim	10	71,43	4	28,57	14
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,6892.

EXOCITOSE DA EPIDERMIS	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	13	76,47	4	23,53	17
Sim	13	76,47	4	23,53	17
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

EXOCITOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	22	81,48	5	18,52	27
Sim	4	57,14	3	42,86	7
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,3152.

INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	17	70,83	7	29,17	24
Sim	9	90,00	1	10,00	10
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,3855.

ESPONGIOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	21	77,78	6	22,22	27
Sim	5	71,43	2	28,57	7
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,9965.

ESPONGIOSE DA EPIDERMIS	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	6	85,71	1	14,29	7
Sim	20	74,07	7	25,93	27
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	5	83,33	1	16,67	6
Sim	21	75,00	7	25,00	28
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

PAS +	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	18	81,82	4	18,18	22
Sim	8	66,67	4	33,33	12
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,4097.

NECROSE DA CAMADA BASAL	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	76,47	8	23,53	34
Sim	0		0		0
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

INCONTINÊNCIA MELÂNICA	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	23	74,19	8	25,81	31
Sim	3	100,00	0	0,00	3
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,5655.

1.5 ANÁLISE DO PERÍODO DE AVALIAÇÃO +28 DIAS

APOPTOSE DA EPIDERMIS	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	8	88,89	1	11,11	9
Sim	18	72,00	7	28,00	25
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,4030.

APOPTOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	13	76,47	4	23,53	17
Sim	13	76,47	4	23,53	17
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

EXOCITOSE DA EPIDERME	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	9	69,23	4	30,77	13
Sim	17	80,95	4	19,05	21
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,6795.

EXOCITOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	18	78,26	5	21,74	23
Sim	8	72,73	3	27,27	11
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,6938.

INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	15	75,00	5	25,00	20
Sim	11	78,57	3	21,43	14
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

ESPONGIOSE DO FOLÍCULO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	19	79,17	5	20,83	24
Sim	7	70,00	3	30,00	10
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,6662.

ESPONGIOSE DA EPIDERME	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	4	80,00	1	20,00	5
Sim	22	75,86	7	24,14	29
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	3	75,00	1	25,00	4
Sim	23	76,67	7	23,33	30
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,9771.

PAS +	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	10	83,33	2	16,67	12
Sim	16	72,73	6	27,27	22
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,6809

NECROSE DA CAMADA BASAL	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	78,79	7	21,21	33
Sim	0	0,00	1	100,00	1
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,2353.

INCONTINÊNCIA MELÂNICA	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	20	71,43	8	28,57	28
Sim	6	100,00	0	0,00	6
TOTAL	26		8		34

NOTA: Valor de p: 0,2975.

2 ANÁLISE DE QUALQUER DECH AGUDA (PELE, FÍGADO OU INTESTINO)

2.1 ANÁLISE DO PERÍODO DE AVALIAÇÃO -7 DIAS

Nas tabelas abaixo são apresentados os cruzamentos de qualquer DECH aguda e cada uma das variáveis de alterações histológicas. Após cada tabela é apresentado o valor de p resultante do Teste Exato de Fisher.

APOPTOSE DA EPIDERME	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	75,76	8	24,24	33
Sim	0	0,00	1	100,00	1
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,2647.

APOPTOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	70,59	9	29,41	34
Sim	0		0		0
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

EXOCITOSE DA EPIDERME	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	22	73,33	8	26,67	30
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

EXOCITOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	22	68,75	9	31,25	31
Sim	3	100,00	0	0,00	3
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,5488.

INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	24	75,00	8	25,00	32
Sim	1	50,00	1	50,00	2
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,4652.

ESPONGIOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	73,53	9	26,47	34
Sim	0		0		0
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

ESPONGIOSE DA EPIDERMIS	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	21	77,78	6	22,22	27
Sim	4	57,14	3	42,86	7
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,3482.

DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	17	70,83	7	29,17	24
Sim	8	80,00	2	20,00	10
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,6921.

PAS +	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	73,53	9	26,47	34
Sim	0		0		0
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

NECROSE DA CAMADA BASAL	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	73,53	9	26,47	34
Sim	0		0		0
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

INCONTINÊNCIA MELÂNICA	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	73,53	9	26,47	34
Sim	0		0		0
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

2.2 ANÁLISE DO PERÍODO DE AVALIAÇÃO +7 DIAS

APOPTOSE DA EPIDERMIS	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	17	77,27	5	22,73	22
Sim	8	66,67	4	33,33	12
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,6870.

APOPTOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	23	76,67	7	23,33	30
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,2809.

EXOCITOSE DA EPIDERMIS	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	20	71,43	8	28,57	28
Sim	5	83,33	1	16,67	6
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

EXOCITOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	20	71,43	8	28,57	28
Sim	5	83,33	1	16,67	6
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	21	70,00	9	30,00	30
Sim	4	100,00	0	0,00	4
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,5536.

ESPONGIOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	73,53	9	26,47	34
Sim	0		0		0
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

ESPONGIOSE DA EPIDERMIS	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	10	76,92	3	23,08	13
Sim	15	71,43	6	28,57	21
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	10	71,43	4	28,57	14
Sim	15	75,00	5	25,00	20
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

PAS +	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	75,76	8	24,24	33
SIM	0	0,00	1	100,00	1
Total	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,2647.

NECROSE DA CAMADA BASAL	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	73,53	9	26,47	34
Sim	0		0		0
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

INCONTINÊNCIA MELÂNICA	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	73,53	9	26,47	34
Sim	0		0		0
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

2.3 ANÁLISE DO PERÍODO DE AVALIAÇÃO +14 DIAS

APOPTOSE DA EPIDERME	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	10	83,33	2	16,67	12
Sim	15	68,18	7	31,82	22
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,4385.

APOPTOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	18	81,82	4	18,18	22
Sim	7	58,33	5	41,67	12
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,2239

EXOCITOSE DA EPIDERME	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	17	70,83	7	29,17	24
Sim	8	80,00	2	20,00	10
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0.6921.

EXOCITOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	18	75,00	6	25,00	24
Sim	7	70,00	3	30,00	10
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,9993

INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	20	68,97	9	31,03	29
Sim	5	100,00	0	0,00	5
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,2933.

ESPONGIOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	20	68,97	9	31,03	29
Sim	5	100,00	0	0,00	5
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,2933.

ESPONGIOSE DA EPIDERMIS	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	8	80,00	2	20,00	10
Sim	17	70,83	7	29,17	24
TOTAL	*25		9		34

NOTA: Valor de p: 0.6921.

DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	5	71,43	2	28,57	7
Sim	20	74,07	7	25,93	27
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,9926.

PAS +	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	23	79,31	6	20,69	29
Sim	2	40,00	3	60,00	5
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,1023.

NECROSE DA CAMADA BASAL	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	73,53	9	26,47	34
Sim	0		0		0
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

INCONTINÊNCIA MELÂNICA	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	24	72,73	9	27,27	33
Sim	1	100,00	0	0,00	1
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

2.4 ANÁLISE DO PERÍODO DE AVALIAÇÃO +21 DIAS

APOPTOSE DA EPIDERMIS	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	9	81,82	2	18,18	11
Sim	16	69,57	7	30,43	23
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,6824.

APOPTOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	16	80,00	4	20,00	20
Sim	9	64,29	5	35,71	14
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,4351.

EXOCITOSE DA EPIDERME	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	13	76,47	4	23,53	17
Sim	12	70,59	5	29,41	17
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,7192.

EXOCITOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	21	77,78	6	22,22	27
Sim	4	57,14	3	42,86	7
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,3482.

INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	16	69,57	7	30,43	23
Sim	9	81,82	2	18,18	11
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,6921.

ESPONGIOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	20	74,07	7	25,93	27
Sim	5	71,43	2	28,57	7
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,9926.

ESPONGIOSE DA EPIDERME	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	6	85,71	1	14,29	7
Sim	19	70,37	8	29,63	27
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,6445.

DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	5	83,33	1	16,67	6
Sim	20	71,43	8	28,57	28
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

PAS +	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	17	77,27	5	22,73	22
Sim	8	66,67	4	33,33	12
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,6870.

NECROSE DA CAMADA BASAL	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	73,53	9	26,47	34
Sim	0		0		0
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

INCONTINÊNCIA MELÂNICA	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	22	70,97	9	29,03	31
Sim	3	100,00	0	0,00	3
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,5488.

2.5 ANÁLISE DO PERÍODO DE AVALIAÇÃO +28 DIAS

APOPTOSE DA EPIDERMIS	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	8	88,89	1	11,11	9
Sim	17	68,00	8	32,00	25
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,3864

APOPTOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	13	76,47	4	23,53	17
Sim	12	70,59	5	29,41	17
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,7192

EXOCITOSE DA EPIDERMIS	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	9	69,23	4	30,77	13
Sim	16	76,19	5	23,81	21
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,7041

EXOCITOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	18	78,26	5	21,74	23
Sim	7	63,64	4	36,36	11
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,4254.

INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	15	75,00	5	25,00	20
Sim	10	71,43	4	28,57	14
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 1,0000

ESPONGIOSE DO FOLÍCULO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	18	75,00	6	25,00	24
Sim	7	70,00	3	30,00	10
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,9993.

ESPONGIOSE DA EPIDERMIS	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	4	80,00	1	20,00	5
Sim	21	72,41	8	27,59	29
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 1,0000.

DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	3	75,00	1	25,00	4
Sim	22	73,33	8	26,67	30
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 1,0000

PAS +	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	10	83,33	2	16,67	12
Sim	15	68,18	7	31,82	23
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,4385.

NECROSE DA CAMADA BASAL	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	25	75,76	8	24,24	33
Sim	0	0,00	1	100,00	1
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,2647.

INCONTINÊNCIA MELÂNICA	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	19	67,86	9	32,14	28
Sim	6	100,00	0	0,00	6
TOTAL	25		9		34

NOTA: Valor de p: 0,1622.

3 ANÁLISE DE ICTERÍCIA X DECH AGUDA DE FÍGADO

Nas tabelas abaixo são apresentados os cruzamentos de DECH AGUDA DE FÍGADO e ICTERÍCIA para cada um dos períodos de avaliação. Após cada tabela é apresentado o valor de p resultante do Teste Exato de Fisher.

3.1 ICTERÍCIA X DECH AGUDA DE FÍGADO

-7 DIAS

ICTERÍCIA	DECH AGUDA DE FÍGADO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	33	89,19	4	10,81	37
Sim	1	100,00	0	0,00	1
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 1,0000

+7DIAS

ICTERÍCIA	DECH AGUDA DE FÍGADO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	31	91,18	3	8,82	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 0,3699.

+14 DIAS

ICTERÍCIA	DECH AGUDA DE FÍGADO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	28	90,32	3	9,68	31
Sim	6	85,71	1	14,29	7
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 0,9848.

+21 DIAS

ICTERÍCIA	DECH AGUDA DE FÍGADO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	28	90,32	3	9,68	31
Sim	6	85,71	1	14,29	7
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 0,9848.

+ 28 DIAS

ICTERÍCIA	DECH AGUDA DE FÍGADO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	28	90,32	3	9,68	31
Sim	6	85,71	1	14,29	7
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 0,9848

4 ANÁLISE DE DIARRÉIA X DECH AGUDA DE INTESTINO

Nas tabelas abaixo são apresentados os cruzamentos de DECH AGUDA DE INTESTINO e DIARRÉIA para cada um dos períodos de avaliação. Após cada tabela é apresentado o valor de p resultante do Teste Exato de Fisher.

4.1 DIARRÉIA X DECH AGUDA DE INTESTINO

-7 DIAS

DIARRÉIA	DECH AGUDA DE INTESTINO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	36	94,74	2	5,26	38
Sim	0		0		0
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

7 DIAS

DIARRÉIA	DECH AGUDA DE INTESTINO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	34	94,44	2	5,56	36
Sim	2	100,00	0	0,00	2
TOTAL	36		2		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

14 DIAS

DIARRÉIA	DECH AGUDA DE INTESTINO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	33	94,29	2	5,71	35
Sim	3	100,00	0	0,00	3
TOTAL	36		2		38

NOTA: Valor de p: 1,0000

21 DIAS

DIARRÉIA	DECH AGUDA DE INTESTINO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	35	94,59	2	5,41	37
Sim	1	100,00	0	0,00	1
TOTAL	36		2		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

28 DIAS

DIARRÉIA	DECH AGUDA DE INTESTINO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	33	94,29	2	5,71	35
Sim	3	100,00	0	0,00	3
TOTAL	36		2		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

5 ANÁLISE DE RASH CUTÂNEO X DECH AGUDA DE PELE

Nas tabelas abaixo são apresentados os cruzamentos de DECH AGUDA DE PELE e RASH CUTÂNEO para cada um dos períodos de avaliação. Após cada tabela é apresentado o valor de p resultante do Teste Exato de Fisher.

5.1 RASH CUTÂNEO X DECH AGUDA DE PELE

-7 DIAS

RASH CUTÂNEO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	28	73,68	10	26,32	38
Sim	0		0		0
TOTAL	28		10		38

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

7 DIAS

RASH CUTÂNEO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	28	73,68	10	26,32	38
Sim	0	-	0	-	0
TOTAL	28		10		38

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste

14 DIAS

RASH CUTÂNEO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	74,29	9	25,71	35
Sim	2	66,67	1	33,33	3
TOTAL	28		10		38

NOTA: Valor de p: 0,9858.

21 DIAS

RASH CUTÂNEO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	78,79	7	21,21	33
Sim	2	40,00	3	60,00	5
TOTAL	28		10		38

NOTA: Valor de p: 0,1026

28 DIAS

RASH CUTÂNEO	DECH AGUDA DE PELE				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	86,67	4	13,33	30
Sim	2	25,00	6	75,00	8
TOTAL	28		10		38

NOTA: Valor de p: 0,0017.

6 ANÁLISE DE COLESTASE X DECH AGUDA DE FÍGADO

Nas tabelas abaixo são apresentados os cruzamentos de DECH AGUDA DE FÍGADO e COLESTASE para cada um dos períodos de avaliação. Após cada tabela é apresentado o valor de p resultante do Teste Exato de Fisher.

6.1 COLESTASE X DECH AGUDA DE FÍGADO

-7 DIAS

COLESTASE	DECH AGUDA DE FÍGADO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	32	88,89	4	11,11	36
Sim	2	100,00	0	0,00	2
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 1,0000

7 DIAS

COLESTASE	DECH AGUDA DE FÍGADO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	27	93,10	2	6,90	29
Sim	7	77,78	2	22,22	9
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 0,2327

14 DIAS

COLESTASE	DECH AGUDA DE FÍGADO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	24	88,89	3	11,11	27
Sim	10	90,91	1	9,09	11
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

21 DIAS

COLESTASE	DECH AGUDA DE FÍGADO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	27	93,10	2	6,90	29
Sim	7	77,78	2	22,22	9
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 0,2327

28 DIAS

COLESTASE	DECH AGUDA DE FÍGADO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	28	93,33	2	6,67	30
Sim	6	75,00	2	25,00	8
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 0,1887.

7 ANÁLISE DA IRRADIAÇÃO CORPORAL TOTAL

7.1 ICT X APOPTOSE DA EPIDERME

-7DIAS

ICT	APOPTOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	34	100,00	0	0,00	34
Sim	0	0,00	4	100,00	4
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: < 0,001.

7 DIAS

ICT	APOPTOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	22	64,71	12	35,29	34
Sim	0	0,00	4	100,00	4
TOTAL	22		16		38

NOTA: Valor de p: 0,0247.

14 DIAS

ICT	APOPTOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	12	35,29	22	64,71	34
Sim	0	0,00	4	100,00	4
TOTAL	12		26		38

NOTA: Valor de p: 0,2867.

21 DIAS

ICT	APOPTOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	11	32,35	23	67,65	34
Sim	0	0,00	4	100,00	4
TOTAL	11		27		38

NOTA: Valor de p: 0,3026

28 DIAS

ICT	APOPTOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	9	26,47	25	73,53	34
Sim	0	0,00	4	100,00	4
TOTAL	9		29		38

NOTA: Valor de p: 0,5545

7.2 ICT X APOPTOSE DO FOLÍCULO

-7 DIAS

ICT	APOPTOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	34	100,00	0	0,00	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	37		1		38

NOTA: Valor de p: 0,1053

7 DIAS

ICT	APOPTOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	30	88,24	4	11,76	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	32		6		38

NOTA: Valor de p: 0,1097.

14 DIAS

ICT	APOPTOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	22	64,71	12	35,29	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	24		14		38

NOTA: Valor de p: 0,6161.

21 DIAS

ICT	APOPTOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	20	58,82	14	41,18	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	22		16		38

NOTA: Valor de p: 1,0000

28 DIAS

ICT	APOPTOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	17	50,00	17	50,00	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	19		19		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

7.3 ICT X EXOCITOSE DA EPIDERME

-7 DIAS

ICT	EXOCITOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	30	88,24	4	11,76	34
Sim	4	100,00	0	0,00	4
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 1,0000

7 DIAS

ICT	EXOCITOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	28	82,35	6	17,65	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	30		8		38

NOTA: Valor de p: 0,1887

14 DIAS

ICT	EXOCITOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	24	70,59	10	29,41	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	27		11		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

21 DIAS

ICT	EXOCITOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	17	50,00	17	50,00	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	20		18		38

NOTA: Valor de p: 0,6062.

28 DIAS

ICT	EXOCITOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	13	38,24	21	61,76	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	15		23		38

NOTA: Valor de p: 1,0000

7.4 ICT X EXOCITOSE DO FOLÍCULO

-7 DIAS

ICT	EXOCITOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	31	91,18	3	8,82	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 0,3699.

7 DIAS

ICT	EXOCITOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	28	82,35	6	17,65	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	31		7		38

NOTA: Valor de p: 0,9848.

14 DIAS

ICT	EXOCITOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	24	70,59	10	29,41	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	27		11		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

21 DIAS

ICT	EXOCITOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	27	79,41	7	20,59	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	30		8		38

NOTA: Valor de p: 0,9763

28 DIAS

ICT	EXOCITOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	23	67,65	11	32,35	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	25		13		38

NOTA: Valor de p: 0,5949.

7.5 ICT X INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO

-7 DIAS

ICT	INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	32	94,12	2	5,88	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	35		3		38

NOTA: Valor de p: 0,2902.

7 DIAS

ICT	INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	30	88,24	4	11,76	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	32		6		38

NOTA: Valor de p: 0,1097.

14 DIAS

ICT	INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	29	85,29	5	14,71	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	32		6		38

NOTA: Valor de p: 0,5040.

21 DIAS

ICT	INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	24	70,59	10	29,41	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	27		11		38

NOTA: Valor de p: 1,0000

28 DIAS

ICT	INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	20	58,82	14	41,18	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	23		15		38

NOTA: Valor de p: 1,0000

7.6 ICT X ESPONGIOSE DO FOLÍCULO

-7 DIAS

ICT	ESPONGIOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	34	100,00	0	0,00	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	37		1		38

NOTA: Valor de p: 0,1053.

7 DIAS

ICT	ESPONGIOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	34	100,00	0	0,00	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	37		1		38

NOTA: Valor de p: 0,1053.

14 DIAS

ICT	ESPONGIOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	26	76,47	8	23,53	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	28		10		38

NOTA: Valor de p: 0,2788

21 DIAS

ICT	ESPONGIOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	27	79,41	7	20,59	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	29		9		38

NOTA: Valor de p: 0,2327.

28 DIAS

ICT	ESPONGIOSE DO FOLÍCULO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	24	70,59	10	29,41	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	26		12		38

NOTA: Valor de p: 0,5773.

7.7 ICT X ESPONGIOSE DA EPIDERME

-7 DIAS

ICT	ESPONGIOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	27	79,41	7	20,59	34
Sim	1	25,00	3	75,00	4
TOTAL	28		10		38

NOTA: Valor de p: 0,0484.

7 DIAS

ICT	ESPONGIOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	13	38,24	21	61,76	34
Sim	1	25,00	3	75,00	4
TOTAL	14		24		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

14 DIAS

ICT	ESPONGIOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	10	29,41	24	70,59	34
Sim	0	0,00	4	100,00	4
TOTAL	10		28		38

NOTA: Valor de p: 0,5562.

21 DIAS

ICT	ESPONGIOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	7	20,59	27	79,41	34
Sim	0	0,00	4	100,00	4
TOTAL	7		31		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

28 DIAS

ICT	ESPONGIOSE DA EPIDERME				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	5	14,71	29	85,29	34
Sim	0	0,00	4	100,00	4
TOTAL	5		33		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

7.8 ICT X DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL

-7 DIAS

ICT	DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	24	70,59	10	29,41	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	26		12		38

NOTA: Valor de p: 0,5732.

7 DIAS

7 DIAS

ICT	DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	14	41,18	20	58,82	34
Sim	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	16		22		38

NOTA: Valor de p: 1,0000

14 DIAS

ICT	DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	7	20,59	27	79,41	34
Sim	1	25,00	3	75,00	4
TOTAL	8		30		38

NOTA: Valor de p: 0,97637.

21 DIAS

ICT	DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	6	17,65	28	82,35	34
Sim	0	0,00	4	100,00	4
TOTAL	6		32		38

NOTA: Valor de p: 1,0000

28 DIAS

ICT	DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	4	11,76	30	88,24	34
Sim	0	0,00	4	100,00	4
TOTAL	4		34		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

7.9 ICT X PAS POSITIVO

-7 DIAS

ICT	PAS POSITIVO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	34	100,00	0	0	34
Sim	4	100,00	0	0	4
TOTAL	38		0		38

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

7 DIAS

ICT	PAS POSITIVO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	33	97,06	1	2,94	34
Sim	4	100,00	0	0,00	4
TOTAL	37		1		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

14 DIAS

ICT	PAS POSITIVO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	29	85,29	5	14,71	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	32		6		38

NOTA: Valor de p: 0,5040.

21 DIAS

ICT	PAS POSITIVO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	22	64,71	12	35,29	34
Sim	1	25,00	3	75,00	4
TOTAL	23		15		38

NOTA: Valor de p: 0,2802.

28 DIAS

ICT	PAS POSITIVO				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	12	35,29	22	64,71	34
Sim	1	25,00	3	75,00	4
TOTAL	13		25		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

7.10 ICT X LESÃO DA MEMBRANA BASAL

-7 DIAS

ICT	NECROSE DA CAMADA BASAL				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	34	100,00	0	0	34
Sim	4	100,00	0	0	4
TOTAL	38		0		38

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

7 DIAS

ICT	NECROSE DA CAMADA BASAL				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	34	100,00	0	0	34
Sim	4	100,00	0	0	4
TOTAL	38		0		38

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

14 DIAS

ICT	NECROSE DA CAMADA BASAL				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	34	100,00	0	0	34
Sim	4	100,00	0	0	4
TOTAL	38		0		38

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

21 DIAS

ICT	NECROSE DA CAMADA BASAL				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	34	100,00	0	0	34
Sim	4	100,00	0	0	4
TOTAL	38		0		38

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

28 DIAS

ICT	NECROSE DA CAMADA BASAL				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	33	97,06	1	2,94	34
Sim	4	100,00	0	0,00	4
TOTAL	37		1		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

7.11 ICT X INCONTINÊNCIA MELÂNICA

-7 DIAS

ICT	INCONTINÊNCIA MELÂNICA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	34	100,00	0	0	34
Sim	4	100,00	0	0	4
TOTAL	38		0		38

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

7 DIAS

ICT	INCONTINÊNCIA MELÂNICA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	34	100,00	0	0	34
Sim	4	100,00	0	0	4
TOTAL	38		0		38

NOTA: Valor de p: não foi possível realizar o teste.

14 DIAS

ICT	INCONTINÊNCIA MELÂNICA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	33	97,06	1	2,94	34
Sim	4	100,00	0	0,00	4
TOTAL	37		1		38

NOTA: Valor de p: 1,0000.

21 DIAS

ICT	INCONTINÊNCIA MELÂNICA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	31	91,18	3	8,82	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	34		4		38

NOTA: Valor de p: 0,3699.

28 DIAS

ICT	INCONTINÊNCIA MELÂNICA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Não	28	82,35	6	17,65	34
Sim	3	75,00	1	25,00	4
TOTAL	31		7		38

NOTA: Valor de p: 0,9848.

8 INTERPRETAÇÃO DOS VALORES DE P

Para exemplificar considere-se um valor de $p=0,15$. Desta forma, existe 15% de chance de cometer-se um erro ao se afirmar que a proporção de ocorrências de DECH aguda entre os pacientes com a presença da variável em estudo é diferente da proporção de ocorrências de DECH aguda entre os pacientes sem a presença da variável em estudo. Como se admitiu um limite máximo de 5% para a chance de cometer-se este erro, não se rejeita a hipótese de igualdade entre as referidas proporções.

9 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DAS CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

SEXO	FREQÜÊNCIA	PERCENTUAL
FEM	20	52,63
MASC	18	47,37
TOTAL	38	100,00

DIAGNÓSTICO	FREQÜÊNCIA	PERCENTUAL
LLC	1	2,63
LMC	15	39,47
AAS	10	26,32
LMA	9	23,68
LLA	2	5,26
MD	1	2,63
TOTAL	38	100,00

	NÚMERO DE CASOS	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO
Idade	38	29.42105	28	15	51	10.81198
Idade ⁽¹⁾	34	29.44118	28	15	51	11.16594

(1) Excluídos os pacientes que foram submetidos a Radioterapia.

10 TABELAS DE FREQUÊNCIAS DAS ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS CONSIDERANDO OS PERÍODOS DE AVALIAÇÃO -7, 7, 14, 21 E 28 DIAS

APOPTOSE DE PELE

PERÍODO DE AVALIAÇÃO	TIVERAM APOPTOSE DE PELE		TIVERAM APOPTOSE DE PELE E DECH AGUDA DE PELE		
	Frequência	% ⁽¹⁾	Frequência	% ⁽²⁾	% ⁽³⁾
-7 dias	1	2,9	1	100,0	12,5
7 dias	12	35,3	4	33,3	50,0
14 dias	22	64,7	6	27,3	75,0
21 dias	23	67,6	6	26,1	75,0
28 dias	25	73,5	7	28,0	87,5

(1) Percentual calculado em relação ao total de pacientes considerados no estudo (34 pacientes)

(2) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram a alteração no período de avaliação considerado.

(3) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram DECH AGUDA DE PELE (8 pacientes)

APOPTOSE DO FOLÍCULO

PERÍODO DE AVALIAÇÃO	TIVERAM APOPTOSE DO FOLÍCULO		TIVERAM APOPTOSE DO FOLÍCULO E DECH AGUDA DE PELE		
	Frequência	% ⁽¹⁾	Frequência	% ⁽²⁾	% ⁽³⁾
-7 dias	0	0,0	0	-	0,0
7 dias	4	11,8	2	50,0	25,0
14 dias	12	35,3	4	33,3	50,0
21 dias	14	41,2	4	28,6	50,0
28 dias	17	50,0	4	23,5	50,0

(1) Percentual calculado em relação ao total de pacientes considerados no estudo (34 pacientes)

(2) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram a alteração no período de avaliação considerado.

(3) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram DECH AGUDA DE PELE (8 pacientes)

EXOCITOSE DA EPIDERMIS

PERÍODO DE AVALIAÇÃO	TIVERAM EXOCITOSE DA EPIDERMIS		TIVERAM EXOCITOSE DA EPIDERMIS E DECH AGUDA DE PELE		
	Frequência	% ⁽¹⁾	Frequência	% ⁽²⁾	% ⁽³⁾
-7 dias	4	11,8	1	25,0	12,5
7 dias	6	17,6	1	16,7	12,5
14 dias	10	29,4	2	20,0	25,0
21 dias	17	50,0	4	23,5	50,0
28 dias	21	61,8	4	19,0	50,0

(1) Percentual calculado em relação ao total de pacientes considerados no estudo (34 pacientes)

(2) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram a alteração no período de avaliação considerado.

(3) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram DECH AGUDA DE PELE (8 pacientes)

EXOCITOSE DO FOLÍCULO

PERÍODO DE AVALIAÇÃO	TIVERAM EXOCITOSE DO FOLÍCULO		TIVERAM EXOCITOSE DO FOLÍCULO E DECH AGUDA DE PELE		
	Freqüência	% ⁽¹⁾	Freqüência	% ⁽²⁾	% ⁽³⁾
-7 dias	3	8,8	0	0,0	0,0
7 dias	6	17,6	1	16,7	12,5
14 dias	10	29,4	3	30,0	37,5
21 dias	7	20,6	3	42,9	37,5
28 dias	11	32,4	3	27,3	37,5

(1) Percentual calculado em relação ao total de pacientes considerados no estudo (34 pacientes)

(2) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram a alteração no período de avaliação considerado.

(3) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram DECH AGUDA DE PELE (8 pacientes)

INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO

PERÍODO DE AVALIAÇÃO	TIVERAM INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO		TIVERAM INFILTRADO INFLAMATÓRIO DÉRMICO E DECH AGUDA DE PELE		
	Freqüência	% ⁽¹⁾	Freqüência	% ⁽²⁾	% ⁽³⁾
-7 dias	2	5,9	1	50,0	12,5
7 dias	4	11,8	0	0,0	0,0
14 dias	5	14,7	0	0,0	0,0
21 dias	10	29,4	1	10,0	12,5
28 dias	14	41,2	3	21,4	37,5

(1) Percentual calculado em relação ao total de pacientes considerados no estudo (34 pacientes)

(2) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram a alteração no período de avaliação considerado.

(3) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram DECH AGUDA DE PELE (8 pacientes)

ESPONGIOSE DO FOLÍCULO

PERÍODO DE AVALIAÇÃO	TIVERAM ESPONGIOSE DO FOLÍCULO		TIVERAM ESPONGIOSE DO FOLÍCULO E DECH AGUDA DE PELE		
	Freqüência	% ⁽¹⁾	Freqüência	% ⁽²⁾	% ⁽³⁾
-7 dias	0	0,0	0	0,0	0,0
7 dias	0	0,0	0	0,0	0,0
14 dias	5	14,7	0	0,0	0,0
21 dias	7	20,6	2	28,6	25,0
28 dias	10	29,4	3	30,0	37,5

(1) Percentual calculado em relação ao total de pacientes considerados no estudo (34 pacientes)

(2) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram a alteração no período de avaliação considerado.

(3) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram DECH AGUDA DE PELE (8 pacientes)

ESPONGIOSE DA EPIDERME

PERÍODO DE AVALIAÇÃO	TIVERAM ESPONGIOSE DA EPIDERME		TIVERAM DA EPIDERME E DECH AGUDA DE PELE		
	Freqüência	% ⁽¹⁾	Freqüência	% ⁽²⁾	% ⁽³⁾
-7 dias	7	20,6	3	42,9	37,5
7 dias	21	61,8	6	28,6	75,0
14 dias	24	70,6	6	25,0	75,0
21 dias	27	79,4	7	25,9	87,5
28 dias	29	85,3	7	24,1	87,5

(1) Percentual calculado em relação ao total de pacientes considerados no estudo (34 pacientes)

(2) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram a alteração no período de avaliação considerado.

(3) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram DECH AGUDA DE PELE (8 pacientes)

DEGENERÇÃO DA CAMADA BASL

PERÍODO DE AVALIAÇÃO	TIVERAM DEGENERÇÃO DA CAMADA BASAL		TIVERAM DEGENERÇÃO DA CAMADA BASAL E DECH AGUDA DE PELE		
	Freqüência	% ⁽¹⁾	Freqüência	% ⁽²⁾	% ⁽³⁾
-7 dias	10	29,4	2	20,0	25,0
7 dias	20	58,8	5	25,0	62,5
14 dias	27	79,4	6	22,2	75,0
21 dias	28	82,4	7	25,0	87,5
28 dias	30	88,2	7	23,3	87,5

(1) Percentual calculado em relação ao total 5de pacientes considerados no estudo (34 pacientes)

(2) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram a alteração no período de avaliação considerado.

(3) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram DECH AGUDA DE PELE (8 pacientes)

PAS +

PERÍODO DE AVALIAÇÃO	TIVERAM PAS +		TIVERAM PAS + E DECH AGUDA DE PELE		
	Freqüência	% ⁽¹⁾	Freqüência	% ⁽²⁾	% ⁽³⁾
-7 dias	0	0,0	0	-	0,0
7 dias	1	2,9	1	100,0	12,5
14 dias	5	14,7	3	60,0	37,5
21 dias	12	35,3	4	33,3	50,0
28 dias	22	64,7	6	27,3	75,0

(1) Percentual calculado em relação ao total 5de pacientes considerados no estudo (34 pacientes)

(2) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram a alteração no período de avaliação considerado.

(3) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram DECH AGUDA DE PELE (8 pacientes)

NECROSE DA CAMADA BASAL

PERÍODO DE AVALIAÇÃO	TIVERAM NECROSE DA CAMADA BASAL		TIVERAM NECROSE DA CAMADA BASAL E DECH AGUDA DE PELE		
	Freqüência	% ⁽¹⁾	Freqüência	% ⁽²⁾	% ⁽³⁾
-7 dias	0	0,0	0	-	0,0
7 dias	0	0,0	0	-	0,0
14 dias	0	0,0	0	-	0,0
21 dias	0	0,0	0	-	0,0
28 dias	1	2,96	1	100,0	12,5

INCONTINÊNCIA MELÂNICA

PERÍODO DE AVALIAÇÃO	TIVERAM INCONTINÊNCIA MELÂNICA		TIVERAM INCONTINÊNCIA MELÂNICA E GVHD DE PELE		
	Freqüência	% ⁽¹⁾	Freqüência	% ⁽²⁾	% ⁽³⁾
-7 dias	0	0,0	0	-	0,0
7 dias	0	0,0	0	-	0,0
14 dias	1	2,9	0	-	0,0
21 dias	3	8,8	0	-	0,0
28 dias	6	17,6	0	-	0,0

(1) Percentual calculado em relação ao total 5de pacientes considerados no estudo (34 pacientes)

(2) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram a alteração no período de avaliação considerado.

(3) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram DECH AGUDA DE PELE (8 pacientes)

CLASSIFICAÇÃO (DS + DC)

PERÍODO DE AVALIAÇÃO	TIVERAM CLASSIFICAÇÃO (DS + DC)		TIVERAM CLASSIFICAÇÃO (DS + DC) E DECH AGUDA DE PELE		
	Frequência	% ⁽¹⁾	Frequência	% ⁽²⁾	% ⁽³⁾
-7 dias	1	2,9	1	100,0	12,5
7 dias	12	35,3	4	33,3	50,0
14 dias	23	67,6	6	26,1	75,0
21 dias	24	70,6	6	25,0	75,0
28 dias	27	79,4	7	25,9	87,5

(1) Percentual calculado em relação ao total de pacientes considerados no estudo (34 pacientes)

(2) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram a alteração no período de avaliação considerado.

(3) Percentual calculado em relação ao total de pacientes que tiveram DECH AGUDA DE PELE (8 pacientes)

Com o objetivo de investigar se alterações histológicas dos folículos pilosos são indicadoras da ocorrência de qualquer GVHD, em cada período de avaliação, para cada paciente foi utilizada uma classificação de acordo com as alterações apresentadas na apoptose do folículo, exocitose do folículo, espongirose do folículo, degeneração da camada basal, Pas+, lesão da membrana basal, incontinência melânica e acentuado:

- **normal:** negativo em todas as variáveis consideradas;
- **inespecífico:** positivo em espongirose, exocitose do folículo, degeneração da camada basal e Pas+;
- **específico:** subdividido em discreto, moderado e acentuado
 - *discreto:* todos da Inespecífica mais apoptose do folículo;
 - *moderado:* todos da Discreta mais lesão da membrana basal e incontinência melânica;
 - *acentuado:* positivo em acentuado (perda total da epiderme).

A distribuição de frequências para os 34 pacientes do estudo, de acordo com esta classificação foi:

CLASSIFICAÇÃO	FREQUÊNCIA				
	-7 d.	+ 7 d	+ 14 d.	+21 d	+28 d
Normal	26	8	3	0	0
Inespecífico	8	22	19	21	18
Discreta	0	4	12	13	16
Moderado	0	0	0	0	0
Acentuado	0	0	0	0	0

Para cada período de avaliação do paciente, testou-se a hipótese nula de que a proporção de ocorrências de DECH aguda entre os pacientes com classificação normal ou

inespecífica é igual à proporção de ocorrências de DECH aguda entre os pacientes com classificação discreta. A hipótese alternativa foi a de que as referidas proporções são diferentes. O teste adotado foi o teste Exato de Fisher e o nível de significância de 5%.

- 7 DIAS

CLASSIFICAÇÃO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Normal ou Inespecífico	25	73,53	9	26,47	34
Discreta	0	0,0	0	0,0	0
TOTAL	25		9		34

NOTA: Não foi possível realizar o teste.

+ 7 DIAS

CLASSIFICAÇÃO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Normal ou Inespecífico	23	76,67	7	23,33	30
Discreta	2	50,00	2	50,00	4
TOTAL	25		9		34

NOTA: $p=0,2809$.

+ 14 DIAS

CLASSIFICAÇÃO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Normal ou Inespecífico	18	81,82	4	18,18	22
Discreta	7	58,33	5	41,67	12
TOTAL	25		9		34

NOTA: $p=0,2239$.

+ 21 DIAS

CLASSIFICAÇÃO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Normal ou Inespecífico	17	80,95	4	19,05	21
Discreta	8	61,54	5	38,46	13
TOTAL	25		9		34

NOTA: $p=0,2538$

+ 28 DIAS

CLASSIFICAÇÃO	QUALQUER DECH AGUDA				TOTAL
	Não		Sim		
	Abs.	%	Abs.	%	
Normal ou Inespecífico	14	77,78	4	22,22	18
Discreta	11	68,75	5	31,25	16
TOTAL	25		9		34

NOTA: $p=0,7027$

ANEXO 2 - DOCUMENTOS ÉTICOS

1

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 APPLETON, A .L.; SVILAND, L. Current thoughts on the pathogenesis of graft versus host disease. **J. Clin. Pathol.**, London, v.46, n.9, p.785-789, 1993.
- 2 APPLETON, A L. et al. Role of target organ infection with cytomegalovirus in the pathogenesis of graft-versus- host disease. **Bone Marrow Transplant.**, Basingstoke, v.15, p.557-561, 1995.
- 3 ARACTINGI, S. et al. La maladie cutanée du greffon contre l'hôte. **Presse Méd.**, Paris, v.24, n.14, p.679-685, 1995.
- 4 ARACTING, S.; GLUCKSMAN, E.; CAROSELLA, E.D. Mécanismes des manifestations dermatologiques de la maladie du greffon contre l'hôte. **Hématologie**, Montrouge, v.3, n.2, p.138-145, mars-avr., 1997.
- 5 ARACTING, S.; CHOSIDOW, O. Cutaneous graft-versus-host disease. **Arch. Dermatol.**, Chicago, v.134, p.602-612, 1998.
- 6 BORTIN, R.; MORTIMER, M.; RIMM, D.; ALFRED, A . Increasing utilization of bone marrow transplantation. **Transplantation**, Baltimore, v.42, n.3, p.229-234, 1986.
- 7 CHAO, N.J.; DEEG, H.J. In vivo prevention and treatment of GVHD. In: FERRARA, J.L.M.; DEEG, H.J.; BURAKOFF, S.J. **Graft-vs.-host disease**. 2.ed. New York, 1996. p.639-651.
- 8 CHAUDHURI, S.P.R.; SMOLLER, B.R. Acute cutaneous graft-versus-host disease: a clinicopathologic and immunophenotypic study. **Int. J. Dermatol.**, Lewiston, v.31, n.4, p.270-272, 1992.
- 9 CRAWFORD, J.M. Graft-Versus-Host Disease of the liver. In: FERRARA, J.L.M., DEEG, H.J.; BURAKOFF, S.J. **Graft-vs.-host disease**. 2.ed. New York, 1996. p.315-333.
- 10 CHREN, M.M.; LAZARUS, H.M.; BICKERS, D.R.; LANDERFELD, S. Rashes in immunocompromised cancer patients. **Arch. Dermatol.**, Chicago, v.129, p.175-181, 1993.
- 11 CRILLEY, P. et al. Extramedullary toxicity of a conditioning regimen containing busulphan, cyclophosphamide and etoposide in 84 patients undergoing autologous and allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, Basingstoke, v.15, p.361-365, 1995.
- 12 DAWBER, R.; VAN NESTE, D. Ciência do pêlo. In: _____. **Doenças dos cabelos e do couro cabeludo**. São Paulo : Manole, 1996. p.1-23.
- 13 FARMER, E.R.; HOOD, A F. Graft-versus-host-disease. In: FITZPATRICK, T.B.; EISEN, A Z.; WOLFF, K.; FREEDBERG, I.M.; AUSTEN, K.F. **Dermatology in general medicine**. 4.ed. Boston : McGraw-Hill, 1993, v.2. p.1510-1519.

- 14 FAVRE, A. et al. Immunohistochemical study of skin lesions in acute and chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.21, n.1, p.23-234, 1997.
- 15 GASCHET, J. et al. Specificity of T cells invading the skin during acute graft-versus-disease after semiallogeneic bone marrow transplantation. **J. Clin. Invest.**, New York, v.91, p.12-20, 1993.
- 16 GASCHET, J. et al. HLA-Target antigens and T-cell receptor diversity of activated T cells invading the skin during acute graft-versus-host disease. **Blood**, Duluth, v.87, n.6, p.2345-2352, 1996.
- 17 GILLIAM, A.C.; MURPHY, G.F. Cellular pathology of cutaneous Graft-Versus-Host Disease. In: FERRARA, J.L.M.; DEEG, H.J.; BURAKOFF, S.J. **Graft-vs.-Host Disease**. 2.ed. New York, 1996. p.291-313.
- 18 GLUCKSBERG, H.; STORB, R.; FEFER, A. et al. Clinical manifestations of graft-versus host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. **Transplantation**, Baltimore, n.18, p.295-304, 1974.
- 19 HEPBURN, N.C. et al. The role of skin biopsies in bone marrow transplant recipients. **Q. J. Nucl. Med.**, Torino, v.86, p.715-717, 1993.
- 20 HERDOÍZA-LEIVA, G. **Estudo das alterações renais em pacientes submetidos a transplante de medula óssea**. Curitiba, 1995. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- 21 JAKIC-RAZUMOVIC, J.; BROWNE, M.D.; SALE, G.E. Proliferation rates in epidermis of patients with graft-versus-host disease, non-specific inflammation and normal skin. **Bone Marrow Transplant.**, Basingstoke, v.10, p.27-31, 1992.
- 22 JANIN, A. et al. Pseudomembranous conjunctivitis following bone marrow transplantation: immunopathological and ultrastructural study of one case. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v.27, n.3, p.307-309, 1996.
- 23 JOHNSON, L.M.; FARMER, E.R. Graft-versus-host reactions in dermatology. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.38, n.3, p.369-392, Mar., 1998.
- 24 KOHLER, S. et al. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host-disease. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.21, n.9, p.988-996, 1997.
- 25 Le BOIT, P.E. Subacute radiation dermatitis: a histologic limitation of acute cutaneous graft-versus-host disease. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, p.236-241, 1989.
- 26 LERNER, K.G. et al. Histopathology of graft-versus-host reaction (GHR) in human recipients of marrow from HLA- matched sibling donors. **Transplant Proc.**, E. Norwalk, v.6, p.367-371, 1974.
- 27 LEVER, W.F.; SCHAUMBURG-LEVER, G. Erupções devido a drogas. In: _____ . **Histopatologia da pele**. 7.ed. São Paulo : Manole, 1991a. v.1. p.257-259.

- 28 LEVER, W.F.; SCHAUMBURG-LEVER, G. Doenças inflamatórias devido a agentes físicos e substâncias estranhas. In: _____. **Histopatologia da pele**. 7.ed. São Paulo : Editora Manole, 1991b. v.1, p.210-214.
- 29 LEVER, W.F.; SCHAUMBURG-LEVER, G. Doença enxerto versus hospedeiro. In: _____. **Histopatologia da pele**. 7.ed. São Paulo: Editora Manole, 1991c. v.1, p.124-126.
- 30 LODDO, G. **Doença do enxerto contra o hospedeiro em transplante de medula óssea: valor da biópsia de pele para o seu diagnóstico**. São Paulo, 1993. Dissertação (Mestrado em Anatomia Patológica) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
- 31 MASCARÓ, T.M. et al. Acute and Chronic graft-vs-host-reaction in skin: report of two cases. **Br. J. Dermatol.**, Oxford, v.102, p.461-466, 1980.
- 32 MASSUMOTO, C. et al. A close simulation of acute graft-versus-host disease by interleukin-2 administered after autologous bone marrow for hematologic malignancy. **Bone Marrow Transplant.**, Basingstok, v.17, n.3, p.351-356, 1996.
- 33 McCARTHY, A.L. et al. Increase in severity of graft-versus-host disease by cytomegalovirus. **J. Clin. Pathol.**, London, v.45, p.542-544, 1992.
- 34 MOWAT, A. Intestinal Graft-Versus-Host Disease. In: FERRARA, J.L.M.; DEEG, H.J.; BURAKOFF, S.J. **Graft-vs.-Host Disease**. 2.ed. New York, 1996. p.337-377.
- 35 NORTON, J.; SLOANE, J.P. A prospective study of cellular and immunologic changes in skin of allogeneic bone marrow recipients. **Hematopathology**, New York, v.101, n.5, p.597-602, 1994.
- 36 PERREAULT, C. et al. Minor histocompatibility antigens. **Blood**, Duluth, v.76, n.7, p.1269-1280, 1990.
- 37 PRUSSICK, R. et al. A characteristic eruption associated with ciclofosfamida, carboplatin, and etoposide chemotherapy after pretreatment with recombinant interleukin-1. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.35, n.5, p.705-709, 1996.
- 38 ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. Transplante e rejeição. In: _____. **Imunologia**. 3.ed. São Paulo : Manole, 1994. p.23.1-23.14.
- 39 ROWLINGS, P.A. et al. IBMTR severity index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. **Br. J. Haematol.**, Oxford, v.97, n.4, p.855-864, 1997.
- 40 RUVOLO, P. et al. Cyclosporine-induced autologous graft-versus-host disease: assessment of cytolytic effector mechanisms and the V β T-cell receptor repertoire. **Transplant. Proc.**, Norwalk, v.27, n.1, p.1363-1365, 1995.
- 41 SALE, G.E. **Introduction to the experimental pathogenesis of GVHD**. In: **The pathology of bone marrow transplantation**. Chicago, Masson monographs in diagnostic pathology, Chicago, v.9, p.11-18, 1984.
- 42 SALE, G.E.; BEAUCHAMP, M. Parafollicular hair bulge in human GVHD: a stem cell-rich primary target. **Bone Marrow Transplant.**, Basingstoke, v.11, p.223-225, 1993.

- 43 SALE, G.E.; BEAUCHAMP, M.D.; AKIYAMA, M. Parafollicular bulges, but not hair bulb keratinocytes, are attacked in graft-versus-host disease of human skin. **Bone Marrow Transplant.**, Basingstoke, v.14, p.411-413, 1994.
- 44 SNOVER, D.C. et al. Graft- versus-host-disease-like histopathological findings in pre-bone-marrow transplantation biopsies of patients with severe T cell deficiency. **Transplant.**, Baltimore, n.39, p.95-97, 1985.
- 45 SPELMAN, L.J. et al. Acquired ichthyosis in bone marrow transplant recipients. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.35, n.1, p.17-20, 1996.
- 46 THOMAS, E.; DONNAL, E. Bone marrow transplantation in hematologic malignancies. **Hosp. Pract.**, New York, v.22, n.2, p.77-91, 1987.
- 47 VERMEER, B.J.; VANDER SPEK-KEIJSER, L.M.T. Skin biopsies in bone marrow transplantation. **Lancet**, London, v.344, n.9, p.75-76, july, 1994.
- 48 WOO, S.B.; LEE, S.J.; SCHUBERT, M.M. Graft-versus-host-disease. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, Alexandrina, v.8, n.2, p.201-216, 1997.