

PATOGÊNESE E ASPECTOS CLÍNICOS DO GRANULOMA GRAVÍDICO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Pathogenesis and clinical aspects of granuloma gravidarum: case report and review of literature

Rafaela Elvira Rozza de Menezes¹

Solnete Oliveira da Silva²

Angélica Zanata³

Bethânia Molin Giaretta De Carli⁴

Mauro Dal Zot Dutra⁴

João Paulo De Carli⁵

¹CD, MSc, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

²CD, DDS, Curso de Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil.

³Curso de Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil.

⁴CD, MSc, Curso de Graduação em Odontologia, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil.

⁵CD, DDS, Curso de Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil.

Recebido em: 25/11/2013

Aceito em: 13/01/2014

MENEZES, Rafaela Elvira Rozza de *et al.* Patogênese e aspectos clínicos do granuloma gravídico: relato de caso e revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 1, p. 111-127, 2014.

RESUMO

Objetivo: relatar o caso de um granuloma gravídico (GG) presente em gengiva de uma mulher no sexto mês de gestação, que apresentou queixa funcional e estética e realizar uma revisão de literatura sobre os principais aspectos clínicos, hormonais e acerca da patogênese da lesão. **Relato de Caso:** Paciente do sexo feminino, 24 anos, cor pará, procurou atendimento odontológico queixando-se da presença de lesão na gengiva palatina, a mesma encontrava-se no sexto mês de gestação. Após exame anamnésico e clínico as hipóteses diagnósticas foram GG, lesão periférica de células gigantes e fibroma ossificante periférico. Diante do comprometimento estético e funcional, a biópsia excisional conservadora foi realizada, confirmando a hipótese diagnóstica de GG. A paciente foi acompanhada durante os últimos meses de gestação, tendo demonstrado um processo cicatricial

normal e prognóstico favorável. **Considerações Finais:** no decorrer da gravidez o GG pode apresentar evolução súbita e exacerbada, atingindo dimensões tais que podem alarmar profissionais da Odontologia menos informados. Assim, a conduta baseada em adequada anamnese, avaliação clínica criteriosa e observação do período gestacional da paciente será decisiva para a realização do tratamento, o qual pode ser cirúrgico ou apenas observacional. É importante evidenciar a necessidade de cuidados com a higiene, remoção da placa bacteriana e o uso de escovas dentais adequadas, com técnicas de escovação que diminuam o trauma da mucosa bucal.

Palavras-chave: Granuloma piogênico. Crescimento excessivo da gengiva. Complicações na gravidez. Hormônios esteroides sexuais.

ABSTRACT

Objective: *To report the case of a granuloma gravidarum (GG) present in the gum of a woman in the sixth month of pregnancy, complained functional and aesthetic and conduct a literature review on the main clinical, hormonal and regarding the pathogenesis of the lesion. Case Report:* *Female patient, 24 years old, brown color, sought dental care complaining of the injury gum palate, it was in the sixth month of gestation. After anamnesis and clinical examination diagnostic hypotheses were GG, peripheral giant cell lesions and peripheral ossifying fibroma. Given the esthetic and functional, conservative excisional biopsy was performed, confirming the diagnosis of GG. The patient was followed during the last months of pregnancy, having demonstrated normal wound healing process and favorable prognosis. Conclusion:* *during pregnancy may have an evolution GG sudden and exacerbated, reaching such dimensions that may scare dental professionals less informed. Thus, the conduct based on accurate anamnesis, clinical evaluation and careful observation of the patient during pregnancy is crucial to the achievement of the treatment, which can be surgical or just observational. It is important to highlight the need for care with hygiene, plaque removal and proper use of toothbrushes with brushing techniques that reduce the trauma of the oral mucosa.*

Key-words: *Pyogenic granuloma. Gingival overgrowth. Pregnancy complications. Gonadal steroid hormones.*

MENEZES, Rafaela Elvira Rozza de *et al.* Patogênese e aspectos clínicos do granuloma gravídico: relato de caso e revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 1, p. 111-127, 2014.

MENEZES, Rafaela
Elvira Rozza de *et al.*
Patogênese e aspectos
clínicos do granuloma
gravídico: relato de
caso e revisão de
literatura. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 33, n. 1, p.
111-127, 2014.

INTRODUÇÃO

Granuloma piogênico (GP), também conhecido como hemangioma capilar lobular, é uma entidade clínica que apresenta um componente vascular significativo (SHAFER, 1983; NEVILLE *et al.*, 2008). Consiste na lesão mais frequente em boca quando há história de trauma local, caracterizando 30% a 60% de todas as lesões reacionais em gengiva (ANGELOPOULOS, 1971). Atualmente há um consenso geral de que o GP seja originado a partir de um fator irritante local (NEVILLE *et al.*, 2008; JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006) que ocasiona o trauma crônico, fatores hormonais e medicamentosos (MUSSALLI; HOPPS; JOHNSON, 1976), originando uma resposta tecidual intensa composta pela proliferação excessiva de tecido conjuntivo e tecido endotelial. O GP é um processo reacional hiperplásico não neoplásico e, apesar de sua denominação, não caracteriza um granuloma verdadeiro (SHAFER, 1983; NEVILLE *et al.*, 2008).

Grande parte das crianças e adultos desenvolve o GP, ocorrendo mais no sexo feminino (SHAFER, 1983; NEVILLE *et al.*, 2008). Desta forma, sugere-se alguma ação hormonal sobre o desenvolvimento do GP, já que também 1% a 25% (MCDONALD, 1956; SILK *et al.*, 2008) dos casos ocorrem em mulheres grávidas. Essa lesão apresenta as mesmas características histopatológicas do GP convencional que ocorre na população não gestante, entretanto, devido ao seu desenvolvimento durante a gravidez, denomina-se granuloma gravídico (GG) (SHAFER, 1983; NEVILLE *et al.*, 2008; JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006). Mais de 50% dos casos acometem a gengiva (FENTON; TIMON; MCSHANE, 1996; CRUZ; MARTOS, 2010; OJANOTKO-HARRI *et al.*, 1991), havendo alguns poucos relatos em língua (FENTON; TIMON; MCSHANE, 1996; DURAIRAJ *et al.*, 2011). As lesões podem surgir no primeiro trimestre de gestação (JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006), mas são mais comuns a partir do sétimo mês (NEVILLE *et al.*, 2008). O aumento gradual de sua incidência pode estar relacionado aos níveis hormonais da progesterona e estrogênio (YUAN; WING; LIN, 2002), sendo que muitos estudos apontam a presença da inflamação gengival como requisito para o desenvolvimento do GG (MCDONALD, 1956). Os altos níveis hormonais consequentes à gravidez não formam isoladamente o GG; eles exacerbam a resposta inflamatória na presença de biofilme dentário e inflamação gengival (JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006; OJANOTKO-HARRI *et al.*, 1991; SOORIYA-

MOORTHY; GOWER, 1989; HENRY *et al.*, 2006; WHITAKER *et al.*, 1994) levando a sua formação.

O GG normalmente é um nódulo, sésil ou pediculado, podendo ser único ou multilobulado, que apresenta coloração vermelha (lesões jovens), acastanhada ou púrpura (lesões traumatizadas) ou rósea (lesões mais antigas). A lesão comumente pode apresentar erosão e áreas ulceradas, as quais demonstram tendência à hemorragia espontânea ou ao mínimo traumatismo. O tratamento convencional é apenas observacional devido ao alto índice de recidiva após a remoção cirúrgica em mulheres grávidas (SILLS *et al.*, 1996), e muitas vezes, regressão espontânea após o parto (NEVILLE *et al.*, 2008; JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006).

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um GG presente em gengiva de uma mulher no sexto mês de gestação, que apresentou queixa funcional e estética. Uma revisão de literatura sobre os principais aspectos clínicos, hormonais e acerca da patogênese da lesão também foi realizada.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 24 anos, cor parda, procurou atendimento odontológico queixando-se da presença de lesão na gengiva palatina entre os dentes 22 e 23. Ao exame clínico intrabucal observou-se, pela vestibular dos dentes incisivos e caninos, apenas a presença de leve edema e eritema nas papilas gengivais (Fig. 1A; setas azuis). Na região palatina, evidenciou-se um nódulo pediculado, indolor e fibroso à palpação, róseo-avermelhado, com pequenas áreas ulceradas e dois sulcos marcados no centro da lesão devido ao trauma crônico ocasionado pelos dentes inferiores durante a oclusão dentária (Fig. 1B; seta azul). A lesão media aproximadamente 3 cm em seu maior diâmetro. Durante a coleta dos dados anamnésicos, a paciente relatou perceber a presença da lesão há 1 mês, sendo que ela estava no sexto mês de gestação. Desta forma, a lesão surgiu no segundo trimestre de gestação. O exame físico extrabucal não foi contributivo para o diagnóstico. Baseado na avaliação e informações coletadas, as hipóteses diagnósticas foram GG, lesão periférica de células gigantes e fibroma ossificante periférico.

MENEZES, Rafaela Elvira Rozza de *et al.* Patogênese e aspectos clínicos do granuloma gravídico: relato de caso e revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 1, p. 111-127, 2014.

MENEZES, Rafaela
Elvira Rozza de *et al.*
Patogênese e aspectos
clínicos do granuloma
gravídico: relato de
caso e revisão de
literatura. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 33, n. 1, p.
111-127, 2014.

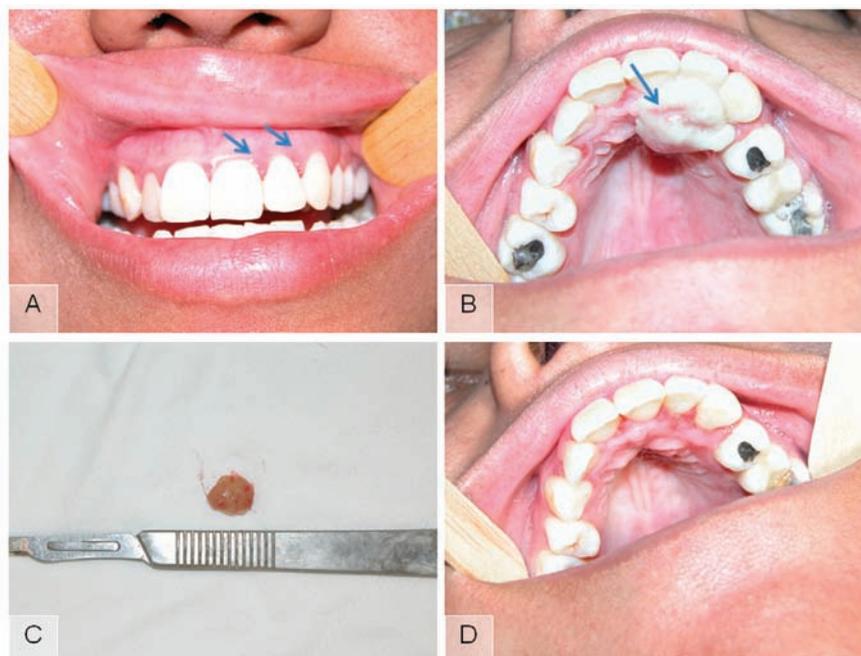


Figura 1 - Ao exame clínico intraoral são vistos eritema e edema tecidual que acometem as papilas gengivais entre os dentes 21 e 23 (setas azuis), **A**. Ao exame físico intraoral da gengiva palatina adjacente à área descrita anteriormente é visto um nódulo sésil, róseo e avermelhado, fibroso à palpação, indolor, apresentando a superfície com áreas ulceradas e erosivas. Na área central da superfície da lesão, há dois sulcos demarcados pelo trauma crônico ocasionado pelos dentes inferiores ao realizar a oclusão (setas azuis), **B**. Lesão removida após a biópsia excisional, medindo 3 cm em seu maior diâmetro, **C**. Após o procedimento cirúrgico, a paciente foi acompanhada durante 60 dias apresentando cicatrização normal e excelente prognóstico, **D**.

Após relato de dificuldade durante a alimentação e incapacidade de ocluir totalmente os dentes, além da insatisfação estética, a biópsia excisional conservadora do nódulo pediculado (Fig. 1C), sob anestesia local, foi eleita como medida terapêutica. No exame histopatológico, em menor aumento, foi observado tecido conjuntivo fibroso contendo intenso infiltrado inflamatório, principalmente adjacente à área recoberta por tecido epitelial estratificado danificado por uma área ulcerada, demonstrando intensa exocitose, áreas de destruição e hiperplasia epitelial (Fig. 2A, 50X, HE). Ao maior aumento, havia presença de tecido conjuntivo fibroso, celularizado, demonstrando grande proliferação tanto de pequenos como de vasos endoteliais com maior calibre. Estes vasos estavam dispostos entre as fibras colágenas e fibroblastos, caracterizando um comportamento fibrovascular (Fig. 2B, 200X, HE). Estavam presentes também células inflamatórias crônicas na maior profundidade da lesão, sendo que na superfície próxima à área ulcerada havia a presença de células in-

flamatórias agudas, edema e membrana fibrinopurulenta. Vasos capilares neoformados foram vistos, apresentando células endoteliais em processo de mitose, o que sugere o processo de angiogênese na periferia da lesão (Fig. 2C, 400X, HE). O diagnóstico final foi GG. A paciente foi acompanhada periodicamente, sendo que após 60 dias do procedimento cirúrgico, demonstrou processo cicatricial normal (Fig. 1D).

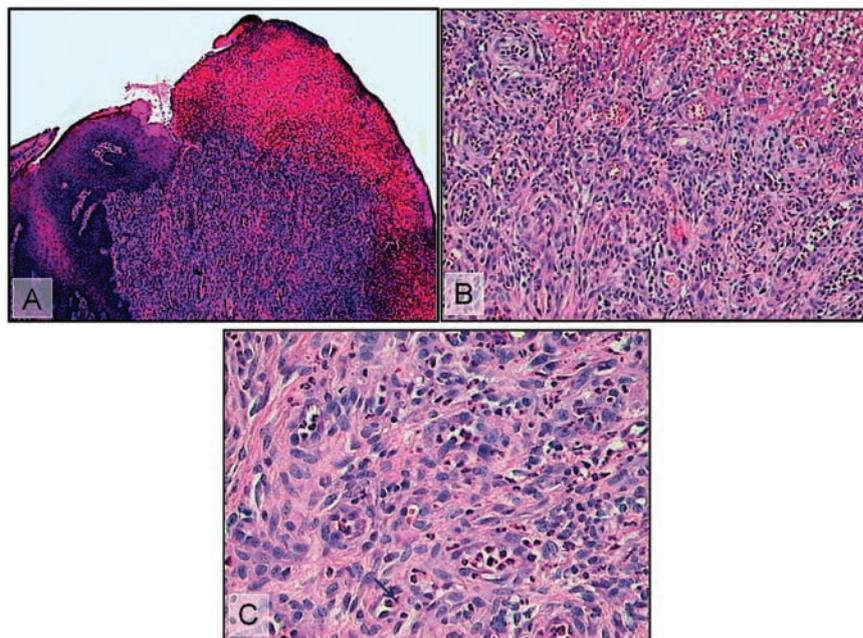


Figura 2 - Imagem histopatológica em menor aumento mostrando tecido conjuntivo com intenso infiltrado inflamatório, sendo recoberto por epitélio danificado por áreas de necrose liquefativa e intensa exocitose, apresentando também ulceração seguida por área de hiperplasia epitelial (50X, coloração em HE*) **A**. Ao menor aumento nota-se a presença de intensa vascularização capilar preenchida por hemácias e entremeada por tecido conjuntivo fibroso e células inflamatórias crônicas. Superiormente, observa-se área de necrose tecidual (200X, coloração em HE*), **B**. Visão maior mostrando inúmeros vasos sanguíneos capilares neoformados com células endoteliais em processo de mitose celular, o que sugere o processo de angiogênese (400X, coloração em HE*), **C**. *HE = Hematoxilina & Eosina.

DISCUSSÃO

Inicialmente, pensou-se que o GP fosse uma infecção botriomycótica (*botrys* = cachos, *mykes* = cogumelo), porque, muitas vezes, a lesão era multilobulada lembrando o formato de cachos (SHAFER, 1983). Outros estudos posteriores sugeriram que a lesão fosse causa-

MENEZES, Rafaela Elvira Rozza de *et al.* Patogênese e aspectos clínicos do granuloma gravídico: relato de caso e revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 1, p. 111-127, 2014.

MENEZES, Rafaela Elvira Rozza de *et al.* Patogênese e aspectos clínicos do granuloma gravídico: relato de caso e revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 1, p. 111-127, 2014.

da por estafilococos ou estreptococos, devido à formação de colônias semelhantes às dos fungos (SHAFER, 1983). Atualmente, sabe-se que o GP resulta de vários fatores etiológicos que levam os tecidos a responderem de forma intensa a essa agressão, resultando na produção demasiada de tecido conjuntivo e endotelial (NEVILLE *et al.*, 2008; JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006). Sua terminologia é também equivocada, pois ele não possui origem infecciosa, e também não caracteriza um granuloma verdadeiro, já que não é visto o arranjo de células constituídas por macrófagos, semelhantes às células epitelióides, e as células gigantes todos envolvidos por um colar de linfócitos e células plasmáticas (NEVILLE *et al.*, 2008; KUMAR *et al.*, 2012).

Hullihen, em 1844, foi o primeiro a descrever o GP na literatura escrita em língua inglesa; contudo, o termo “granuloma piogênico” foi primeiramente mencionado por Hartzell em 1904. O termo “granuloma gravídico”, assim como seu primeiro relato em gengiva, foi publicado em dois diferentes trabalhos em 1956, por Martens & Macpherson e MacDonald, respectivamente. O GP, incluindo o GG, é uma lesão reacional hiperplásica não neoplásica comum em pele (88%) (DOMÍNGUEZ-CHERIT *et al.*, 2006), porém ao tratar-se de mucosa (12%) (DOMÍNGUEZ-CHERIT *et al.*, 2006), é extremamente rara no sistema gastrointestinal com exceção da boca (YAO *et al.*, 1995), sendo visto principalmente em mucosa ceratinizada (FOWLER *et al.*, 1996). Nosso caso ocorreu em gengiva palatina superior, estando de acordo com as maiores incidências do GG relatadas na literatura.

Quando se trata do GG, praticamente dois terços dos casos ocorrem em gengiva (FENTON; TIMON; MCSHANE, 1996; CRUZ; MARTOS, 2010; OJANOTKO-HARRI *et al.*, 1991). Esse dado é justificado pela presença de cálculo dentário, biofilme e outros fatores irritativos (JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006; JAFARZADEH; SANATKHANI, 2007) associados aos dentes e gengivas, o que não é visto em outras áreas afetadas como a língua, local que provavelmente relaciona-se diretamente com o fator traumático (OJANOTKO-HARRI *et al.*, 1991; DALEY; NARTEY; WYSOCKI, 1991). No caso do GG, todos os fatores etiológicos estão associados à influência hormonal (NEVILLE *et al.*, 2008; JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006; OJANOTKO-HARRI *et al.*, 1991; DALEY; NARTEY; WYSOCKI, 1991). Em nosso relato, a paciente não apresentava cálculo dentário, apenas gengivite local, assim, a mesma foi orientada a seguir rigorosamente as orientações de higiene bucal, inclusive a usar de forma adequada o fio dental.

O GG é uma lesão, em geral, séssil ou pediculada, que emerge da papila gengival interdental, de forma globosa ou lisa, eritematosa, com tamanho variável mensurando poucos milímetros a vários centímetros, porém normalmente não excede 2,5 cm (NEVILLE *et al.*, 2008), sendo que alcança este tamanho em semanas ou meses (JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006). Zegarelli *et al.* (1972) descreveram que a grande diferença entre GG e GP, quando presentes na gengiva, é o sangramento. Assim, exemplificando que o GG é semelhante a uma esponja que sangra fartamente à mínima injúria. Com exceção desta característica clínica, não há diferença marcante entre GG e GP encontrado na gengiva. Todos os aspectos clínicos acima descritos foram apresentados pelo presente caso, inclusive a gengivite em papilas envolvendo a área acometida pelo GG.

Os aspectos histopatológicos do GP e GG são praticamente os mesmos (NEVILLE *et al.*, 2008; JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006). O principal aspecto histopatológico destas lesões é a proliferação intensa de vasos sanguíneos semelhantes ao tecido de granulação (NEVILLE *et al.*, 2008). Esses vasos são, muitas vezes, de diferentes calibres e preenchidos por hemácias (NEVILLE *et al.*, 2008; JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006). As células endoteliais são arredondadas e podem apresentar as células basais mais achatadas, figuras mitóticas podem ser observadas devido à alta atividade proliferativa destas células (JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006; EPIVATIANOS *et al.*, 2005), as quais foram vistas nas lâminas microscópicas do caso apresentado. Esses vasos sanguíneos são envolvidos e separados por camadas finas de tecido colageinizado e fibroblastos arredondados. A superfície da lesão pode apresentar aspectos histopatológicos secundários ao trauma crônico, como a presença de úlcera e membrana fibrinopurulenta, hiperplasia do tecido epitelial, edema do estroma subjacente, e até mesmo a formação de microabscessos (JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006). Em nosso caso, foi possível observar a associação da área ulcerada, microabscesso e áreas de hiperplasia epitelial, possivelmente ocasionados pelo trauma crônico dentário. Neutrófilos, linfócitos e plasmócitos são frequentemente vistos, sendo que os neutrófilos são mais prevalentes próximos à superfície ulcerada. Células inflamatórias crônicas são vistas com mais frequência na profundidade da lesão (SHAFER, 1983; NEVILLE *et al.*, 2008; JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006).

O desenvolvimento do GP e GG ocorre em três fases distintas (JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006). A pri-

MENEZES, Rafaela Elvira Rozza de *et al.* Patogênese e aspectos clínicos do granuloma gravídico: relato de caso e revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 1, p. 111-127, 2014.

MENEZES, Rafaela
Elvira Rozza de *et al.*
Patogênese e aspectos
clínicos do granuloma
gravídico: relato de
caso e revisão de
literatura. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 33, n. 1, p.
111-127, 2014.

meira é a fase celular, na qual os vasos sanguíneos são compactos e celularizados, demonstrando pequeno lúmen. Na fase capilar (segunda), os vasos sanguíneos aparecem em maior número e são maiores, apresentando o lúmen preenchido por hemácias. Na última fase, a involutiva, poucos vasos sanguíneos se desenvolvem, sendo mais localizados na área central da lesão. Nesta fase há a formação de uma fibrose perivascular, células maduras denominadas fibrócitos e um processo de maturação do tecido conjuntivo surge (JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006; EPIVATIANOS *et al.*, 2005). O caso apresentado no presente estudo corrobora a segunda fase de desenvolvimento, ou seja, a fase capilar, devido ao grande número de vasos de diferentes calibres, estando a maior parte preenchida por hemácias, e pouca fibrose lesional e perivascular foram observadas.

Moléculas como o fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) (IGARASHI *et al.*, 1998), fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF) (HAGIWARA *et al.*, 1999), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (YUAN; WING; LIN, 2002; YUAN; LIN, 2004) e a enzima óxido nítrico sintetase (NOS) (SHIMIZU *et al.*, 1998) têm determinada função no processo de angiogênese que ocorre no GP. Muitos estudos têm investigado os fatores envolvidos nas mudanças funcional e estrutural da microvascularização endotelial e linfática que ocorre na pele e mucosas de gestantes (HENRY *et al.*, 2006), e que são diretamente relacionados com o desenvolvimento e regressão do GG, já que muitas vezes, ele regride espontaneamente após o parto (NEVILLE *et al.*, 2008; JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006; DALEY; NARTEY; WYSOCKI, 1991). Atualmente sabe-se que o estrogênio acelera o processo de reparo, estimulando a formação do tecido de granulação, já que estimula a produção do fator de crescimento do nervo (NGF) e do VEGF através dos macrófagos, do bFGF e fator beta de transformação de crescimento (TGF- β 1) pelos fibroblastos, e do fator estimulador de colônias de granulócitos (GM-CSF) em ceratinócitos (JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006; KANDA; WATANABE, 2005). O VEGF e bFGF são expressos de forma mais significativa no GP quando comparados com a expressão em gengiva e periodonto saudáveis (YUAN; JIN; LIN, 2000). O mecanismo molecular envolvido na regressão espontânea do GG após o parto permanece incerto. Atualmente sabe-se que uma das moléculas mais importantes envolvidas no processo de angiogênese é o VEGF, o qual induz a migração de células precursoras endoteliais da medula óssea e aumenta a proliferação e diferenciação de células nos locais da angiogênese (KUMAR *et al.*, 2012). Yuan *et al.*, em

2000 e 2004, propuseram um mecanismo da angiogênese envolvido na involução do GG após o parto, inferindo que essa lesão expressa significativamente mais VEGF durante a gravidez do que na gengiva saudável e em GG após o parto. Além do VEGF, foi demonstrado que a expressão para Angiopoetina 1 (Ang-1) e um receptor das células endoteliais (Tie-2), ambos responsáveis pela maturação dos vasos e quiescência endotelial (KUMAR *et al.*, 2012), não apresentaram diferenças quanto a sua expressividade durante e após o período gestacional. Já após o parto, além do VEGF, houve menor expressão da Angiopoetina-2 (Ang-2), a qual demonstrou ter ação protetora vascular somente na presença do VEGF durante a gestação. Assim foi visto que a Ang-2 tornou às células endoteliais mais responsivas à estimulação ao VEGF, e na sua ausência, não teve nenhuma ação sobre o GG. Para Ye *et al.* (2002), os hormônios sexuais femininos atuam na angiogênese, pois eles evidenciaram que houve um aumento considerável nos níveis de Ang-2 em ratas histerectomizadas após o uso de 17- β -estradiol por 8 dias, sugerindo desta forma, essa ação direta. Esses mecanismos podem auxiliar na descoberta de procedimentos terapêuticos não cirúrgicos, já que a cirurgia periodontal é relativamente contra-indicada durante a gestação (LITTLE *et al.*, 2012), com exceção de casos com complicações determinadas pela presença do GG, como em nosso caso.

Apesar do GP ocorrer em todas as faixas etárias (AL-KHATEEB; ABABNEH, 2003; DE CARLI; SILVA, 2004), existe uma predominância em mulheres na segunda década de vida (NEVILLE *et al.*, 2008; ANGELOPOULOS, 1971; JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006), e nosso caso vem ao encontro desses achados, pois o GG ocorreu numa mulher de 24 anos. McDonald *et al.* (1956), descreveram um caso semelhante ao nosso relato, sendo que a lesão apenas apresentava maior extensão, tanto por face labial como palatina. Além da maior prevalência em mulheres, a associação entre o GG e a gravidez juntamente com a regressão espontânea da lesão após o parto, sugerem a ação hormonal sobre o crescimento e desenvolvimento desta lesão (YUAN; WING; LIN, 2002; WHITAKER *et al.*, 1994; YUAN; JIN; LIN, 2000). Alguns autores acreditam na associação dos níveis aumentados da progesterona com a presença de agentes agressores locais (SILK *et al.*, 2008), e outros, no potencial angiogênico do estrogênio (DEMIR; DEMIR; AKTEPE, 2004), ou até mesmo que ambos, em níveis aumentados, podem aumentar a vascularização da mucosa bucal, inibindo a resposta inflamatória aguda ao trauma, e estimulando a reação de reparo crônica com subsequente formação do granuloma (FENTON; TIMON; MCSHANE, 1996; OJANOTKO-HARRI *et al.*, 1991). A

MENEZES, Rafaela Elvira Rozza de *et al.* Patogênese e aspectos clínicos do granuloma gravídico: relato de caso e revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 1, p. 111-127, 2014.

MENEZES, Rafaela
Elvira Rozza de *et al.*
Patogênese e aspectos
clínicos do granuloma
gravídico: relato de
caso e revisão de
literatura. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 33, n. 1, p.
111-127, 2014.

presença de receptores hormonais no GG foi investigada através de testes imuno-histoquímicos demonstrando resultados controversos. O receptor do estrogênio tem sido observado nas células endoteliais de GG (DEMIR; DEMIR; AKTEPE, 2004), sugerindo uma maior sensibilidade destas células ao efeito deste hormônio durante a gravidez. No entanto, outros estudos têm demonstrado a ausência dos receptores da progesterona e estrogênio nessas lesões (WHITAKER *et al.*, 1994; RODINS *et al.*, 2011), o que nos sugere que apenas os hormônios circulantes possam influenciar no crescimento e desenvolvimento do GG (YUAN; WING; LIN, 2002).

Os achados histopatológicos são necessários para a obtenção do correto diagnóstico, e os diagnósticos diferenciais são importantes para o delineamento do diagnóstico final e tratamento. Os diagnósticos diferenciais do GG em gengiva apresentados neste relato foram os seguintes: lesão periférica de células gigantes (LPCG) (NEVILLE *et al.*, 2008; SHADMAN *et al.*, 2009; MOTAMEDI *et al.*, 2007) e fibroma ossificante periférico (NEVILLE *et al.*, 2008; MISHRA; BHISHEN; MISHRA, 2011). A LPCG é relativamente comum na boca, ocorre exclusivamente em gengiva e rebordo alveolar edêntulo, e também é incluída no grupo de lesões reacionais em resposta a algum fator irritativo, como uma extração dentária, cálculo dentário, próteses e restaurações mal adaptadas (NEVILLE *et al.*, 2008; SHADMAN *et al.*, 2009; MOTAMEDI *et al.*, 2007). Células gigantes são vistas e a origem desta lesão provém do tecido conjuntivo do periósteo e membrana periodontal (SHADMAN *et al.*, 2009), o que, muitas vezes, ocasiona a reabsorção óssea em forma de taça, constituindo as principais dissemelhanças entre a LPCG e o GP. Sua aparência clínica é muito semelhante ao GP, trata-se normalmente de um nódulo séssil ou pediculado, podendo ou não ser ulcerado, embora frequentemente a LPCG apresente uma coloração mais azul purpúrea, enquanto o GP é vermelho ou róseo (NEVILLE *et al.*, 2008). Shadman *et al.* (2009) e Motamedi *et al.* (2007), após realizarem um estudo demográfico de 525 e 123 casos de LPCG, respectivamente, obtiveram dados variáveis em relação à idade, os quais variaram entre 2 e 85 anos, ambos os estudos com médias de idade na terceira década de vida, corroborando a idade do GP e GG, mais frequentes entre a segunda e terceira décadas de vida (NEVILLE *et al.*, 2008; ANGELOPOULOS, 1971; JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006). Já outros autores reportaram que a LPCG é mais frequente entre a quinta e sexta décadas de vida (NEVILLE *et al.*, 2008), mais tardia quando comparado ao GP e GG. A lesão não apresentou diferenças entre a distribuição do sexo. Já Naderi *et al.* (2012), analisaram 2068 lesões hiperplásicas reacionais que aco-

metem a boca, e a LPCG foi a única lesão com diferença estatística significativa em relação ao sexo, sendo mais frequente em homens. Dado que difere do GG, uma vez que está associado com a gravidez, apresentando também associação com os hormônios sexuais femininos (SHAFER, 1983; NEVILLE *et al.*, 2008). Além das informações acima, associação entre o desenvolvimento da LPCG durante a gravidez é escassa na literatura (CAILLOUETTE; MATTAR, 1978).

Lesões, como o GG e GP mais senescentes, apresentam um maior grau de fibrose conforme aumenta a sua profundidade, podendo assemelhar-se a um fibroma (NEVILLE *et al.*, 2008; JAFARZADEH; SANATKHANI, 2007). Desta forma, o FOP torna-se um diagnóstico diferencial destas entidades clínicas, já que caracteriza também uma lesão reacional, acomete exclusivamente a gengiva e envolve sempre a papila gengival (NEVILLE *et al.*, 2008), o que corrobora também com o envolvimento do GG a partir da gengivite em papila gengival (JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006; OJANOTKO-HARRI *et al.*, 1991; SO-ORIYAMOORTHY; GOWER, 1989; HENRY *et al.*, 2006; WHITAKER *et al.*, 1994) em grande parte dos casos e como em nosso caso. Sua origem é a partir de diferentes componentes celulares provenientes do perióstio e tecido periodontal (NEVILLE *et al.*, 2008; MISHRA; BHISHEN; MISHRA, 2011), como fibroblastos, cementoblastos e osteoblastos. Alguns autores ainda acreditam que o FOP possa se originar de células odontogênicas (MISHRA; BHISHEN; MISHRA, 2011), o que o destaca, apesar da semelhança clínica, como uma entidade totalmente diferente do GP. Sua apresentação clínica é análoga ao GP gengival, sendo que alguns FOP são considerados GP que na fase inicial sofrem maturação fibrosa e subsequente calcificação (NEVILLE *et al.*, 2008). Entretanto, o FOP acomete mulheres mais jovens que o GG e GP (MISHRA; BHISHEN; MISHRA, 2011). Segundo Mishra, Bhishen e Mishra (2011), o pico de incidência do FOP é aos 13 anos de idade, sendo comum, muitas vezes, em indivíduos pré-púberes, o que jamais poderia ocorrer com o GG (NEVILLE *et al.*, 2008; JAFARZADEH; SANATKHANI, 2007). Eversole & Rovin (1975), observaram que a constante irritação durante a esfoliação dos dentes decíduos e erupção de dentes permanentes pode estar associada com a maior prevalência do FOP nesta faixa etária. O FOP também difere histopatologicamente do GP devido à presença da mineralização variável, podendo consistir em osso, material semelhante a cimento ou calcificação distrófica, havendo relatos de até 95% dos casos apresentando estas características histopatológicas (DE CARLI; SILVA, 2004). Muitas vezes, essa mineralização, é vista no exame

MENEZES, Rafaela Elvira Rozza de *et al.* Patogênese e aspectos clínicos do granuloma gravídico: relato de caso e revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 1, p. 111-127, 2014.

MENEZES, Rafaela Elvira Rozza de *et al.* Patogênese e aspectos clínicos do granuloma gravídico: relato de caso e revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 1, p. 111-127, 2014.

radiográfico como áreas radiopacas no interior da lesão. O GG e GP normalmente não demonstram esse aspecto radiográfico.

Segundo recomendações de Little *et al.* (2012), as cirurgias periodontais durante a gestação devem ser evitadas. O índice de recidiva da lesão também se encontra aumentado neste período (SHAFFER, 1983; NEVILLE *et al.*, 2008; JAFARZADEH; SANATKHANI; MOHTASHAM, 2006; SILK *et al.*, 2008) entretanto, muitas vezes a lesão causa desconforto estético, sangramento e alterações funcionais durante a mastigação, sendo indicado, nestes casos, o procedimento cirúrgico. Silk *et al.* (2008) recomendaram, ao ser indicado o procedimento odontológico, que ele seja realizado no segundo trimestre de gestação devido à completa organogênese do feto e também por evitar o desconforto postural durante o procedimento no último trimestre. Tais cuidados foram considerados em nosso caso, e a biópsia excisional foi indicada devido ao desconforto funcional durante a mastigação e realizada no segundo trimestre de gestação, sob anestesia local e sem intercorrências. Delay *et al.* (1991) sugeriram que existem duas formas clínicas do GG, uma que regride espontaneamente após o parto e outra que permanece após o parto ou recidiva se removida durante a gestação. Em nosso caso, o prognóstico foi excelente após 60 dias de acompanhamento, não ocorrendo recidiva durante e após a gestação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No decorrer da gravidez o GG pode apresentar evolução súbita e exacerbada, atingindo dimensões tais que podem alarmar profissionais da Odontologia menos informados. Assim, a conduta baseada em adequada anamnese, avaliação clínica criteriosa e observação do período gestacional da paciente será decisiva para a realização do tratamento, o qual pode ser cirúrgico ou apenas observacional. É importante evidenciar a necessidade de cuidados com a higiene, remoção da placa bacteriana e o uso de escovas dentais adequadas, com técnicas de escovação que diminuam o trauma da mucosa bucal.

REFERÊNCIAS

AL-KHATEEB, T.; ABABNEH, K. Oral pyogenic granuloma in Jordanians: a retrospective analysis of 108 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, Philadelphia, v. 61, p. 1285-1288, 2003.

ANGELOPOULOS, A. P. Pyogenic granuloma of the oral cavity: statistical analysis of its clinical features. **J Oral Surg**, Chicago, v. 28, p. 840-847, 1971.

CAILLOUETTE, J. C.; MATTAR, N. Massive peripheral giant-cell reparative granuloma of the jaw: a pregnancy dependent tumor. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 131, p. 176-179, 1978.

CRUZ L. E.; MARTOS, J. Granuloma gravidarum (pyogenic granuloma) treated with periodontal plastic surgery. **Int J Gynaecol Obstet**, Baltimore, v. 109, p. 73-74, 2010.

DALEY, T. D.; NARTEY, N. O.; WYSOCKI, G. P. Pregnancy tumor: an analysis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v. 72, p. 196-199, 1991.

DE CARLI, J. P.; SILVA, S. O. Análise clínico-histopatológica do granuloma piogênico e do fibroma ossificante periférico. **Revista da Faculdade de Odontologia – UPF**, Passo Fundo, v. 9, n. 2, p. 13-17, 2004.

DEMIR, Y.; DEMIR, S.; AKTEPE, F. Cutaneous lobular capillary hemangioma induced by pregnancy. **J Cutan Pathol**, Copenhagen, v. 31, p. 77-80, 2004.

DOMÍNGUEZ-CHERIT, J.; PUEBLA-MIRANDA, M.; RANGEL-GAMBOA, L.; ROLDÁN-MARÍN, R. Giant gravidarum granuloma of the scalp. **Gac Med Mex**, México, v. 142, p. 411-413, 2006.

DURAIRAJ, J.; BALASUBRAMANIAN, K.; RANI, P. R.; SAGILI, H.; PRAMYA, N. Giant lingual granuloma gravidarum. **J Obstet Gynaecol**, Bristol, v. 31, p. 769-770, 2011.

EPIVATIANOS, A.; ANTONIADES, D.; ZARABOUKAS, T.; ZAIRI, E.; POULOPOULOS, A.; KIZIRIDOU, A. *et al.* Pyogenic granuloma of the oral cavity: comparative study of its clinicopathological and immunohistochemical features. **Pathol Int**, Tokyo, v. 55, p. 391-397, 2005.

EVERSOLE, L. R.; ROVIN, S. Reactive lesions of the gingiva. **J Oral Pathol**, Copenhagen, v. 1, p. 30-38, 1972.

FENTON, J. E.; TIMON, C. I.; MCSHANE, D. P. Lingual granuloma gravidarum. **Otolaryngol Head Neck Surg**, Rochester, v. 114, p. 682-683, 1996.

FOWLER, E. B.; CUENIN, M. F.; THOMPSON, S. H.; KUDRYK, V. L.; BILLMAN, M. A. Pyogenic granuloma associated with guided tissue regeneration: a case report. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 67, p. 1011-1015, 1996.

MENEZES, Rafaela Elvira Rozza de *et al.* Patogênese e aspectos clínicos do granuloma gravídico: relato de caso e revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v. 33, n. 1, p. 111-127, 2014.

MENEZES, Rafaela Elvira Rozza de *et al.* Patogênese e aspectos clínicos do granuloma gravídico: relato de caso e revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 1, p. 111-127, 2014.

HAGIWARA, K.; KHASKHELY, N. M.; UEZATO, H.; NONAKA, S. Mast cell “densities” in vascular proliferations: a preliminary study of pyogenic granuloma, portwine stain, cavernous hemangioma, cherry angioma, Kaposi’s sarcoma, and malignant hemangioendothelioma. *J Dermatol*, Tokyo, v. 26, p. 577-586, 1999.

HARTZELL, M. B. Granuloma pyogenicum (botryomycosis of French authors). *J Cutan Dis*, [S.I.], v. 22, p. 520-523, 1904.

HENRY, F.; QUATRESOOZ, P.; VALVERDE-LOPEZ, J. C.; PIÉ-RARD, G. E. Blood vessel changes during pregnancy: a review. *Am J Clin Dermatol*, Auckland, v. 7, p. 65-69, 2006.

HULLIHEN, S. P. Case of aneurysm by anastomosis of the superior maxilla. *Am J Dent Sc*, [S.I.], v. 4, p. 160-162, 1844.

IGARASHI, A.; HAYASHI, N.; NASHIRO, K.; TAKEHARA, K. Differential expression of connective tissue growth factor gene in cutaneous fibrohistiocytic and vascular tumors. *J Cutan Pathol*, Copenhagen, v. 25, p. 143-148, 1998.

JAFARZADEH, H.; SANATKHANI, M.; MOHTASHAM, N. Oral pyogenic granuloma: a review. *J Oral Sci*, Tokyo, v. 48, p. 167-175, 2006.

JAFARZADEH, H.; SANATKHANI, M. Regression of a lesion resembling pyogenic granuloma after endodontic treatment. *Aust Endod J*, Melbourne, v. 33, p. 32-35, 2007.

KANDA, N.; WATANABE, S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci*, Amsterdam, v. 38, p. 1-7, 2005.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. *et al.* **Robbins Basic Pathology: with STUDENT CONSULT Online Access**. 9. ed. Philadelphia: Saunders, 2012.

LITTLE, J. W.; FALACE, D.; MILLER, C.; RHODUS, N. L. **Little and Falace’s Dental Management of the Medically Compromised Patient**. 8. ed. Missouri: Mosby, 2012.

MARTENS, V. E.; MACPHERSON, D. J. Fibroangioma: a proposed descriptive term for granuloma pyogenicum, granuloma gravidarum, juvenile angiofibroma, and urethral caruncle. *AMA Arch Pathol*, Chicago, v. 61, p. 120-124, 1956.

MCDONALD, R. H. Granuloma gravidarum; pregnancy tumor of the gingiva. *Am J Obstet Gynecol*, St. Louis, v. 72, p. 1132-1136, 1956.

MISHRA, M. B.; BHISHEN, K. A.; MISHRA, S. Peripheral ossifying fibroma. *J Oral Maxillofac Pathol*, [S.I.], v.15, p. 65-68, 2011.

MOTAMEDI, M. H. K.; ESHGHYAR, N.; JAFARI, S. M.; LASSEMI, E.; NAVI, F.; ABBAS, F. M. *et al.* Peripheral and central giant cell granulomas of the jaws: a demographic study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 103, p. 39-43, 2007.

MUSSALLI, N. G.; HOPPS, R. M.; JOHNSON, N. W. Oral pyogenic granuloma as a complication of pregnancy and the use of hormonal contraceptives. **Int J Gynaecol Obstet**, Baltimore, v. 14, p. 187-191, 1976.

NADERI, N. J.; ESHGHYAR, N.; ESFEHANIAN, H. Reactive lesions of the oral cavity: A retrospective study on 2068 cases. **Dent Res J**, Isfahan, v. 9, p. 251-255, 2012.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C.; BOUQUOT, J. E. **Oral and Maxillofacial Pathology**. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2008.

OJANOTKO-HARRI, A. O.; HARRI, M. P.; HURTTIA, H. M.; SEWÓN, L. A. Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 18, p. 262-266, 1991.

RODINS, K.; GRAMP, D.; JAMES, D.; KUMAR, S. Pyogenic granuloma, port-wine stain and pregnancy. **Australas J Dermatol**, Sidney, v. 52, p. 8-10, 2011.

SHADMAN, N.; EBRAHIMI, S. F.; JAFARI, S.; ESLAMI, M. Peripheral giant cell granuloma: a review of 123 cases. **Dent Res J**, Isfahan, v. 6, p. 47-50, 2009.

SHAFER, W. G. **Textbook of Oral Pathology**. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 1983.

SHIMIZU, K.; NAITO, S.; URATA, Y.; SEKINE, I.; KONDO, T.; KATAYAMA, I. Inducible nitric oxide synthase is expressed in granuloma pyogenicum. **Br J Dermatol**, London, v. 138, p. 769-773, 1998.

SILK, H.; DOUGLASS, A. B.; DOUGLASS, J. M.; SILK, L. Oral health during pregnancy. **Am Fam Physician**, Kansas City, v. 77, p. 1139-1144, 2008.

SILLS, E. S.; ZEGARELLI, D. J.; HOSCHANDER, M. M.; STRIDER, W. E. Clinical diagnosis and management of hormonally responsive oral pregnancy tumor (pyogenic granuloma). **J Reprod Med**, Chicago, v. 41, p. 467-470, 1996.

SOORIYAMOORTHY, M.; GOWER, D. B. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 16, p. 201-208, 1989.

MENEZES, Rafaela Elvira Rozza de *et al.* Patogênese e aspectos clínicos do granuloma gravídico: relato de caso e revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v. 33, n. 1, p. 111-127, 2014.

MENEZES, Rafaela
Elvira Rozza de *et al.*
Patogênese e aspectos
clínicos do granuloma
gravídico: relato de
caso e revisão de
literatura. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 33, n. 1, p.
111-127, 2014.

ZEGARELLI, D. J.; RANKOW, R. M.; ZEGARELLI, E. V. A large dental granuloma (inflammatory pseudotumor) with unusual features: report of case. **J Am Dent Assoc**, Chicago, v. 89, p 891-894, 1974.

WHITAKER, S. B.; BOUQUOT, J. E.; ALIMARIO, A. E.; WHITAKER, T. J. Jr. Identification and semiquantification of estrogen and progesterone receptors in pyogenic granulomas of pregnancy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol**, St. Louis, v. 78, p. 755-760, 1994.

YAO, T.; NAGAI, E.; UTSUNOMIYA, T.; TSUNEYOSHI, M. An intestinal counterpart of pyogenic granuloma of the skin. A newly proposed entity. **Am J Surg Pathol**, New York, v. 19, p. 1054-1060, 1995.

YE, F.; FLORIAN, M.; MAGDER, S. A.; HUSSAIN, S. N. A. Regulation of angiopoietin and Tie-2 receptor expression in non-reproductive tissues by estrogen. **Steroids**, San Francisco, v. 67, p. 305-310, 2002.

YUAN, K.; JIN, Y. T.; LIN, M. T. The detection and comparison of angiogenesis-associated factors in pyogenic granuloma by immunohistochemistry. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 71, p. 701-709, 2000.

YUAN, K.; WING, L.; LIN, M. T. Pathogenetic roles of angiogenic factors in pyogenic granulomas in pregnancy are modulated by female sex hormones. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 73, p. 701-708, 2002.

YUAN, K.; LIN, M. T. The roles of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 in the regression of pregnancy pyogenic granuloma. **Oral Dis**, Houndmills, v. 10, p. 179-185, 2004.