DMITRY JOSÉ DE SANTANA SARMENTO

Avaliação da saúde bucal e padrão da excreção salivar dos herpesvírus em indivíduos transplantados renais

São Paulo
2019

DMITRY JOSÉ DE SANTANA SARMENTO

Avaliação da saúde bucal e padrão da excreção salivar dos herpesvírus em indivíduos transplantados renais

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientadora: Profa. Dra. Marina Helena Cury Gallottini

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catalogação-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Sarmento, Dmitry José de Santana.
Avaliação da saúde bucal e padrão da excreção salivar dos herpesvírus em indivíduos transplantados renais / Dmitry José de Santana Sarmento ; orientadora Marina Gallottini -- São Paulo, 2019.
108 p. : fig., tab. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais. – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.
Versão corrigida

1. Transplante de rim. 2. Imunossupressores. 3. Saúde bucal. 4. Herpesviridae. 5. Saliva. I. Gallottini, Marina. II. Título.

Sarmento DJS. Avaliação da saúde bucal e padrão da excreção salivar dos herpesvírus em indivíduos transplantados renais. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 11 / 12 / 2019

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Ligia Camera Pierrotti

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Débora Pallos

Instituição: Universidade de Santo Amaro

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Paulo Henrique Braz da Silva

Instituição: Faculdade de Odontologia – Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovado

À Deus,
Quando no silêncio provisório me mostra os caminhos a seguir com benevolência, mesmo quando eu, filho falho, não consigo enxergar ou aceitar a melhor trilha a seguir.

Aos meus pais e irmãos,
É difícil seguir e acolher alguém que ganha o mundo, mas mesmo assim vocês são fieis e inabaláveis. Obrigado por ensinar a dignidade, honestidade e retidão. Minha mãe, você é a maior representação divina na terra.

À minha família, Tássia, Carlos Dmitry e Mariana,
O amor salva e mantêm a sanidade, a distância fortalece e demonstra a cada dia o poder da família. Vocês são responsáveis por minha felicidade e a minha reinvenção a cada dia. Obrigado por cada segundo de compreensão, paciência e confiança durante esses anos. Vocês são a razão de tudo isso... em cada linha escrita, em cada paciente, em cada detalhe deste trabalho vocês estão presentes.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Marina Gallottini, minha orientadora, pelo exemplo de dedicação e entusiasmo ao ensino e pesquisa. Seus ensinamentos transpuseram a orientação deste trabalho. Além de toda excelência profissional vou poder levar para casa doses construtivas de ética, amor aos pacientes e ao trabalho, sensibilidade e comprometimento. Obrigado por tudo, sem dúvidas me tornei uma pessoa melhor e um profissional mais completo sob sua supervisão.

Ao Prof. Dr. Paulo Braz-Silva, meu co-orientador e amigo. Obrigado por toda a confiança, ensinamento e bons momentos.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais: Décio dos Santos Pinto Júnior, Fabio Daumas Nunes, Karem Lopes Ortega, Marília Trierveiler Martins e Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa. Poder aprender com vocês foi um privilégio, a FOUSP é uma instituição de excelência pelo material humano que possui.

À Universidade Estadual da Paraíba pela oportunidade de afastamento. A educação de qualidade só é possível graças aos incentivos e confiança das instituições de ensino.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio de bolsa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro (Projeto aprovado - nº. 2017/07778-8).

Ao Instituto Social de Assistência a Saúde, representado pelo Dr. Rafael Maciel, um grande amigo que adquiri nesta caminhada, ao Hospital do Rim e Hipertensão, representado por José Medina e Marina Cristelli e ao Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. A parceria multicêntrica é fundamental para o sucesso das pesquisas.

Aos meus pacientes, obrigado por tudo, vocês construíram esta pesquisa, espero que os resultados possam retribuir a contento.

Ao CAPE e todos os funcionários Sandrinha, Gil, Jeanne, Leninha, Selma, Fátima e Andressa. Vocês, junto com os pacientes e profissionais, fazem o centro possuir vida. No CAPE, aprendemos sobre humanidade.

Aos meus amigos Emanuel, Marilia, Talita, Karin, Natália, Jeffeson, Thalita, Marcos, Janaina, Juliana, Bruno Matuck, Dani Assis e Fabiana Mesquita e Martins. Em especial Rubens e Rosana que contribuíram diretamente para este trabalho. São Paulo foi muito mais fácil graças a vocês.

“Então entenderás a justiça, o juízo, a equidade e todas as boas veredas. Pois quando a sabedoria entrar no teu coração, e o conhecimento for agradável à tua alma, o bom siso te guardará e a inteligência te conservará”

Provérbios 2:9-11

RESUMO

Sarmento DJS. Avaliação da saúde bucal e padrão da excreção salivar dos herpesvírus em indivíduos transplantados renais [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2019. Versão Corrigida.

O transplante renal é a terapia mais eficaz para a doença renal em fase terminal, porém sua longevidade depende de várias condutas, dentre elas o uso crônico de fármacos imunossupressores, os quais predispõem infecções oportunistas, como as por herpesvírus, sendo estas uma das principais causas de morbidade e mortalidade para a maioria dos receptores de transplante. A literatura apresenta vários artigos focando o tipo e a frequência de manifestações bucais em pacientes transplantados renais a longo prazo no pós-transplante, mas é escassa em pesquisas que forneçam evidências científicas no curto prazo, principalmente em relação a saúde bucal e seu impacto no transplante renal. Outra área de interesse científico e pouco abordada é o uso da saliva para detecção e monitoramento de infecção por vírus da família *herpesviridae*. Este volume apresenta um compilado de três capítulos que abordaram o tema saúde bucal, manifestações orais e excreção salivar de herpesvírus em receptores de transplante renal. Os estudos objetivaram: avaliar o impacto da saúde bucal pré-transplante dos pacientes no desfecho a curto prazo do transplante renal e determinar a incidência de hospitalização por causa odontogênica; identificar as lesões orais de indivíduos com doença renal imediatamente antes e logo após o transplante renal; e avaliar a excreção salivar e a viremia dos vírus da família *Herpesviridae* em doentes renais. Foram desenvolvidos estudos coortes, onde um único dentista treinado coletou dados, durante três períodos consecutivos: dentro de 24 horas antes do transplante; 15 a 20 dias após o transplante; e 45 a 60 dias após o transplante. Os pacientes foram avaliados quando a saúde bucal, presença clínica de lesões/alterações bucais e foram coletados saliva e sangue para detecção dos herpesvírus nessas amostras. Todas as amostras foram submetidas a técnica da detecção da cadeia de polimerase (Panherpes) e subsequente digestão enzimática, para a detecção dos oito herpesvírus humanos. No primeiro estudo observou-se que pacientes transplantados com idade avançada

(p = 0,004; OR: 1,10; IC 95% 1,03-1,17) apresentaram maior risco de hospitalização a cada ano de vida; e pacientes com focos de infecção odontogênica no pré-transplante (p = 0,009; OR: 8,36; IC 95% 1,68-41,46) apresentaram 8,36 mais chances de serem internados nesse período. Apenas um paciente foi internado por infecção odontogênica aguda; O segundo estudo evidenciou que a candidíase oral foi diagnosticada em 10 dos 80 participantes, sendo associada ao uso de azatioprina (p=0,034) e que 10 participantes tiveram úlceras orais no período pós-transplante, sendo esta associada ao uso de everolimo (p = 0,005), sendo as duas principais lesões encontradas nestes pacientes. Em relação oo terceiro estudo, verificou-se que antes do transplante, o HSV-1 foi excretado por 2 (2.7%) pacientes, 15-20 e 45-60 dias após o transplante renal, foi excretado, respectivamente, por 13 (17.8%) e 7 (9.6%) pacientes. O EBV foi encontrado na saliva de 26 (35.6%) pacientes antes do transplante e nos dois momentos consecutivos, o percentual de pacientes com excreção salivar do EBV foi, respectivamente, de 56.2% e 46.6%. A viremia dos herpesvírus foi posiviva apenas para o CMV e o HHV-7, não havendo concordância com a excreção salivar (p>0,05). Concluiu-se que: a presença de focos infecciosos odontogênicos no pré-transplante foi associado a readmissão hospitalar/internação hospitalar prolongada, sendo rara a hospitalização por infecção dentária aguda; as lesões orais, principalmente a candidíase e as úlceras orais, são comuns a curto prazo após o transplante renal e estão relacionadas principalmente à imunossupressão e à toxicidade dos imunossupressores; o padrão de excreção salivar dos herpesvírus é alterado após o transplante renal, especialmente o HSV-1 e EBV. Não houve concordância entre a excreção salivar e viremia entre os pacientes transplantados renais.

Palavras-chave: Transplante de rim. Imunossupressores. Saúde bucal. Herpesviridae. Saliva.

ABSTRACT

Sarmento DJS. Evaluation of oral health and salivary shedding of herpesviruses in renal transplant recipients [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2019. Versão Corrigida.

Kidney transplantation is the most effective therapy for end-stage renal disease, but its longevity depends on several approaches, including the chronic use of immunosuppressive drugs, which predispose opportunistic infections, such as herpesvirus, being one of the main causes of morbidity and mortality to transplant recipients. The literature presents several articles focusing on the type and frequency of oral manifestations in long-term of transplant renal, but is scarce in research that provides scientific evidence in short-term of transplant, especially regarding oral health and its impact on transplantation renal. Another area of scientific interest and little addressed is the use of saliva to detect and monitor herpesviridae virus infection. This thesis presents a compilation of three chapters that addressed oral health, oral manifestations, and salivary shedding of herpesvirus in kidney transplant recipients. The studies aimed to: evaluate the impact of patients' pre-transplant oral health on the short-term outcome of kidney transplantation and to determine the incidence of hospitalization for odontogenic causes; identify oral lesions of individuals with kidney disease immediately before and soon after kidney transplantation; and to evaluate salivary excretion and viremia of herpesvirus in recipients renal transplant. Cohort studies were developed where a single trained dentist collected data for three consecutive periods: within 24 hours prior to transplantation; 15 to 20 days after transplantation; and 45 to 60 days after transplantation. Patients were evaluated for oral health, clinical presence of oral lesions / alterations. Saliva and blood were collected for herpesvirus detection, all samples were subjected to polymerase chain detection (Panherpes) and subsequent enzymatic digestion for the detection of eight human herpesviruses. In the first study, it was observed that transplanted patients with advanced age ($p = 0.004$; OR: 1.10; 95% CI 1.03-1.17) had a higher risk of hospitalization with each year of life; and patients with odontogenic infection in pre-transplant ($p = 0.009$; OR: 8.36; 95% CI 1.68-41.46) were 8.36 more likely to be

admitted during this period. Only one patient was admitted for acute odontogenic infection; The second study showed that oral candidiasis was diagnosed in 10 out of 80 participants, being associated with azathioprine use (p = 0.034) and 10 participants had oral ulcers in the post-transplant period, which was associated with everolimus use (p = 0.005), being the two main lesions found in these patients; Regarding the third study, it was found that before transplantation HSV-1 was excreted by 2 (2.7%) patients, and 15-20 and 45-60 days after kidney transplantation, was excreted respectively by 13 (17.8 %) and 7 (9.6%) patients. EBV was found in the saliva of 26 (35.6%) patients before transplantation and in two consecutive moments, the percentage of patients with EBV salivary excretion was, respectively, 56.2% and 46.6%. Herpesvirus viremia was positive only for CMV and HHV-7, with no agreement with salivary excretion (p> 0.05). It was concluded that: the presence of odontogenic infectious foci in pre-transplant was associated with hospital readmission/prolonged hospitalization, being hospitalization for acute dental infection rare; Oral lesions, especially candidiasis and oral ulcers, are common in the short term after kidney transplantation and are mainly related to immunosuppression and immunosuppressive toxicity; Herpesvirus salivary shedding pattern changes after renal transplantation, especially HSV-1 and EBV. There was no agreement between salivary excretion and viremia among renal transplant patients.

Keywords: Kidney transplantation. Immunosuppressants. Oral health. Herpesviridae. Saliva.

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 - Fluxograma de participantes ao longo do período do estudo 41

Figura 4.1 - Fluxograma do estudo 57

Figura 4.2 - A. Participante nº 7, sexo masculino, 24 anos, 48 dias de transplante, em uso de tacrolimo, everolimo e prednisona, apresentando lesão ulcerativa sintomática em assoalho de boca. B. Participante nº 36, sexo masculino, 52 anos, 18 dias de transplante, em uso de tacrolimo, azatioprina e prednisona, apresentando candidíase pseudomembranosa em rebordo alveolar. C. Participante nº 11, sexo feminino, 39 anos, 50 dias de transplante, em uso de tacrolimo, everolimo e prednisona, apresentando lesão ulcerativa sintomática em mucosa jugal. D. Participante nº 57, sexo feminino, 50 anos, 17 dias de transplante, em uso de tacrolimo, azatioprina e prednisona, apresentando herpes labial..... 58

Figura 5.1 - Fluxograma do estudo 82

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1- Características clínico-demográficas, comorbidades e regime imunossupressor utilizados pelos participantes 42

Tabela 3.2- Índice periodontal comunitário de necessidade de tratamento (CPITN) e índice CPOD nos períodos pré e pós-transplante..... 43

Tabela 3.3- Frequência e causas de readmissão ou permanência hospitalar após o transplante renal 44

Tabela 3.4- Associação entre focos de infecção oral pré-transplante e hospitalização 44

Tabela 4.1- Aspectos clínico-demográicos dos participantes da pesquisa 59

Tabela 4.2- Tratamento imunossupressor e medicamentos utilizados 60

Tabela 4.3- Lesões orais em receptores de transplante renal 61

Tabela 4.4- Associação entre droga imunossupressora e ulceração, candidíase e herpes labial..... 62

Tabela 4.5- Dados clínicos e laboratoriais dos participantes com ulcerações orais durante a 2º e 3º avaliação 63

Tabela 5.1- Sequência de bases usadas que caracterizam o DNA da família do *Herpesviridae*..... 82

Tabela 5.2- Características clínico-demográficas dos participantes do estudo..... 83

Tabela 5.3- Excreção salivar dos herpesvírus nos 3 momentos avaliados..... 84

Tabela 5.4- Relação da excreção salivar dos hespesvírus com o uso de Ganciclovir IV, no período de 15-20 dias após o transplante 85

Tabela 5.5- Relação da excreção salivar dos herpesvírus com o uso de Ganciclovir IV, no período de 45-60 dias após o transplante 86

Tabela 5.6- Viremia dos herpesvírus nos participantes da pesquisa e seus valores de concordância com a excreção salivar, nos respectivos períodos avaliados..... 87

Tabela 5.7- Diagnóstico clínico das lesões ulcerativas nos participantes da pesquisa 88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aza	Azatioprina
CMV	Citomegalovírus
CPITN	Índice periodontal comunitário de necessidades de tratamento
CPOD	Índice de dentes cariados, ausentes e preenchidos
Cyc	Ciclosporina
Cyc	Ciclosporina
EBV	Vírus Epstein-Barr
Eve	Everolimo
HHV-8	Herpesvírus-8
HSV	Vírus herpes simples
KPC	Klebsiella pneumoniae carbapenemase
mIAS	estomatite associada ao mTOR
mTOR	Alvo mamífero da rapamicina
Myc	Micofenolato de sódio
PCR	Reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction*)
Pred	Predinisona
RTR	Receptor de transplante renal
SPSS	Pacote Estatístico para as Ciências Sociais (Statistical Package for the Social Sciences)
Tac	Tacrolimo

PREFÁCIO

Esta tese contém 3 capítulos. Cada capítulo refere-se a um dos temas desenvolvidos durante a pesquisa de doutorado e está apresentado na forma de artigos científicos. Eles versam sobre o tema “saúde bucal e excreção salivar de herpesvírus em pacientes transplantados renais” e traduzem a evolução de um raciocínio clínico construído ao longo de quatro anos de estudos sobre o tema.

I: Impacto da saúde bucal no desfecho de curto prazo do transplante renal.

II: Lesões orais em receptores de transplante renal: um estudo prospectivo observacional.

III: Excreção salivar e viremia dos herpesvírus em receptores de transplante renal: Estudo longitudinal.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 25
2 PROPOSIÇÃO 27
3 CAPÍTULO I: SAÚDE BUCAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS 29
3.1 Introdução 29
3.2 Materiais e Métodos 30
3.3 Resultados 32
3.4 Discussão 34
3.5 Conclusão 36
REFERÊNCIAS 37
4 CAPÍTULO II: LESÕES ORAIS E IMUNOSSUPRESSÃO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS 45
4.1 Introdução 45
4.2 Materiais e Métodos 46
4.3 Resultados 47
4.4 Discussão 50
4.5 Conclusão 52
REFERÊNCIAS 53
5 CAPÍTULO III: EXCREÇÃO SALIVAR DOS HERPESVÍRUS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS 65
5.1 Introdução 65
5.2 Materiais e Métodos 67
5.2.1 Aspecto éticos 67
5.2.2 Desenho do estudo 67
5.2.3 PCR (Panherpes) 69
5.2.4 Análise estatística 70
5.3 Resultados 70
5.4 Discussão 73
5.5 Conclusão 76
REFERÊNCIAS 77

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS 89
REFERÊNCIAS 91
APÊNDICE 93
ANEXOS..... 99

1 INTRODUÇÃO

O transplante renal é reconhecido como um avanço importante da medicina moderna, que proporciona qualidade de vida aos pacientes com insuficiência renal em estágio terminal. Os países que mais transplantam no mundo são Estados Unidos, China, Brasil e Índia[1]. No Brasil, os avanços das drogas imunossupressoras e a consolidação dos programas de transplantes no Sistema Único de Saúde contribuíram para que o Brasil se tornasse um dos países que mais transplanta em seu sistema público de saúde[2].

Os indivíduos submetidos a transplantes renais necessitam de cuidados e cautela na proservação do enxerto. O tratamento imunossupressor faz parte dos protocolos para os pacientes transplantados com intuito de evitar a rejeição autoimune do transplante renal, em contrapartida esta mesma terapia influencia negativamente o equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imune celular, potencializando o risco de infecções primárias ou reativações oportunistas sistêmicas. Além disso, o uso prolongado e dose utilizada das drogas imunossupressores estão associados ao aumento do risco de complicações, efeitos colaterais, incluindo lesões orofaciais[3-5].

A disbiose são alterações composicionais e funcionais do microbioma de determinado local e está vinculada a patogênese de diversas doenças bem como influiencia o sistime imunológico[6]. Considerando que a boca é um ecossistema aberto que permite a entrada e saída de várias espécies de microrganismos, o equilíbrio da microbiota oral pode ser afetado pela resposta imunológica do hospedeiro, gerando diversas doenças, principalmente as de origem infecciosa oportunista como a candidíase e a estomatite herpética[7,8]. A saúde bucal deficiente, especialmente problemas periodontais, é um fato comumente relacionado aos pacientes transplantados renais, devido principalmente a negligência dos cuidados básicos dentais e orofaciais[3,9] e tem sido associada com a piora da função do enxerto e da saúde sistêmica nestes pacientes[10].

Dentre as infecções virais, as produzidas por vírus da família *herpesviridae* são preocupantes pois apresentam alta morbidade e mortalidade, muitas vezes

comprometendo o sucesso do transplante, tais como o vírus Herpes Simples tipo 1 (HSV-1), o citomegalovírus (CMV), o vírus Epstein-Barr (EBV) e o Herpesvírus-8 (HHV-8)[11,12]. Neste sentido, a utilização de testes de biologia molecular, em tecidos e em fluidos, é importante tanto para diagnóstico como monitoramento destas infecções. Nos últimos anos, a saliva tem sido apontada como fluido de grande potencial de diagnóstico uma vez que caracteriza-se por ser uma coleção abundante, permitindo um método de coleta não-invasivo, inclusive para a avaliação da presença e quantificação dos herpesvírus[13-15].

Desta forma, três questionamentos principais guiaram o desenvolvimento do presente estudo: 1. Qual a condição de saúde bucal o paciente submetido ao transplante apresenta, e qual o impacto de uma saúde bucal deficiente no desfecho a curto prazo do transplante renal?; 2. O uso de drogas imunossupressoras no transplante renal aumentam a incidência de lesões orais em transplantados renais, e existe associação do uso da droga específica com o diagnóstico clínico da lesão?; 3. Existe alteração do padrão de excreção salivar e viremia dos herpesvírus após o transplante renal e adoção do esquema imunossupressor?

Apesar de alguns dados relevantes que fundamentaram esses questionamentos terem sido previamente publicados, inclusive por nosso grupo de estudos, as pesquisas apresentam uma heterogeneidade metodológica, bem como de resultados[8-10,13,14,16,17], principalmente por avaliarem os pacientes em momentos diferentes no período pós-transplante e por se tratarem de estudos transversais ou relatos de caso. Além disso, a literatura foca o estudo no período de longo prazo do pós-transplante, mas é escassa em pesquisas que forneçam evidências científicas no curto prazo, sendo importante realizar estudos neste intervalo de tempo.

A presente pesquisa destaca-se pelo desenho metodológico longitudinal. De forma que os pacientes envolvidos foram acompanhados desde o momento imediatamente antes do transplante até dois momentos consecutivos após o transplante (15-20 dias e 45-60 dias), permitindo que o paciente fosse seu próprio controle. Sendo avaliada a saúde bucal, prevalência de lesões, excreção salivar e viremia dos herpesvírus durante estes períodos.

2 PROPOSIÇÃO

A presente pesquisa possuiu como objetivos:

- Avaliar o impacto da saúde bucal pré-transplante dos pacientes no desfecho a curto prazo do transplante renal e determinar a incidência de hospitalização por causa odontogênica.
- Identificar as lesões orais de indivíduos com doença renal imediatamente antes e logo após o transplante renal.
- Avaliar a excreção salivar e a viremia dos vírus da família *Herpesviridae* em doentes renais em 3 momentos consecutivos, sendo o primeiro imediatamente antes do transplante renal e os dois subsequentes, após o transplante renal.

3 CAPÍTULO I: SAÚDE BUCAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS

Impacto da saúde bucal no desfecho de curto prazo do transplante renal

3.1 Introdução

O transplante renal é considerado a melhor opção de tratamento para pessoas com insuficiência renal em estágio terminal. O cuidado geral aos receptores de transplantes e os avanços nos regimes imunossupressores melhoraram significativamente as taxas de sobrevivência dos aloenxertos renais a curto e longo prazo. Apesar desses avanços, a rejeição e a infecção são complicações importantes após o transplante de órgãos sólidos[1].

As infecções são relatadas como a segunda principal causa de morte após o transplante, especialmente a infecção bacteriana do trato urinário e o CMV, que representa uma das principais causas de hospitalização, e que está associada a uma diminuição nas taxas de sobrevida do paciente e do enxerto renal[2-4].

Entre as infecções bacterianas de origem odontogênica, a cárie e a doença periodontal, em teoria, caracterizam-se como risco de infecções secundárias e hospitalizações[5]. Tem sido proposto que, em pacientes imunossuprimidos, a disseminação hematogênica de patógenos da cavidade oral, como *Streptococcus, Staphylococcus, Porphyromonas e Fusobacteria*, pode contaminar o órgão transplantado, levando à sepse[6]. Dada essa possibilidade, muitos nefrologistas e outros profissionais de saúde, bem como centros de transplante recomendam avaliação e tratamento odontológico antes do transplante renal. No entanto, há pouca evidência científica comprovando que os focos de infecção odontogênicos e / ou a má saúde bucal influenciam o desfecho do transplante[5,7].

A prevalência de hospitalização por causas odontogênicas não está bem estabelecida na literatura[8]. Witzke et al.[9] avaliaram a prevalência hospitalizações por infecções em pacientes transplantados, e relataram que a infecção bucal ocorreu com episódios de febre em apenas dois dos 39 receptores de transplante renal avaliados.

Apesar da alta taxa de complicações infecciosas entre os pacientes que receberam transplantes de órgãos, há poucas evidências de que focos de infecção odontogênica contribua para esse risco. O real impacto do mau estado de saúde bucal no resultado do transplante renal não está claro, especialmente no período pós-transplante de curta duração, no qual o paciente é submetido a imunossupressão terapêutica máxima. Assim, o objetivo deste estudo longitudinal foi avaliar o impacto da saúde bucal pré-transplante dos pacientes no desfecho a curto prazo do transplante renal e determinar a incidência de complicações odontogênicas agudas.

3.2 Materiais e Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, conforme protocolo nº 1.824.857 (Anexo A). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos participantes e o estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque (Anexo C).

Trata-se de um estudo coorte prospectivo que envolve pacientes submetidos ao transplante renal no Brasil, cujos dados foram coletados entre janeiro de 2017 e janeiro de 2018. Adotou-se como critérios de inclusão participantes com idade maior que 18 anos e que tinham sido submetidos ao transplante renal em um dos dois centros de transplante participantes do estudo (Hospital do Rim e Hipertensão, São Paulo / SP, Brasil e Instituto Social de Assistência à Saúde, Campina Grande / PB, Brasil). Os pacientes foram excluídos da pesquisa quando tivessem um transplante prévio de órgão ou mais de um transplante de órgão ao mesmo tempo.

Um único dentista treinado coletou dados clínicos e basais antes de avaliar o estado de saúde bucal de todos os participantes durante três períodos consecutivos: 1º momento - dentro de 24 horas antes do transplante; 2º momento - 15 a 20 dias após o transplante; e 3º momento - 45 a 60 dias após o transplante. Durante o 1º momento, o pesquisador questionou sobre tratamento odontológico pré-transplante e queixas bucais, fez avaliação clínica odontológica, verificou a presença de infecção odontogênica, registrou CPOD (índice de dentes cariados, ausentes e obturados) e CPITN (índice periodontal comunitário de necessidades de tratamento); no segundo e no terceiro momento, o pesquisador realizou os mesmos questionamentos e exames clínicos realizados no primeiro momento e, quando o participante estava internado (devido a internação prolongada ou readmissão hospitalar), investigou-se o motivo envolvido.

Oitenta pacientes foram avaliados no primeiro momento de observação, 76 no segundo (devido a um óbito, uma transferência para outro hospital e duas desistências), e 74 pacientes no terceiro momento (devido a um óbito e a uma desistência) (Figura 3.1). A amostra final foi de 74 participantes, dos quais 20 eram do Instituto Social de Assistência à Saúde e 54 do Hospital do Rim e Hipertensão.

O desfecho primário foi a readmissão hospitalar e/ou internação hospitalar prolongada, avaliou-se ainda a incidência de internações por complicações odontogênicas durante o período de acompanhamento.

A avaliação clínica odontológica foi realizada sob luz artificial e utilizando espelho dental, sonda CPI (tipo OMS-1978, Morita Corporation, Japão) e abaixadores de língua. Avaliamos a resposta de sangramento, profundidade de sondagem e presença de cálculo, e determinamos o CPITN. Os critérios de pontuação para o CPITN foram definidos da seguinte forma: 0 = periodonto saudável, 1 = sangramento gengival durante a sondagem, 2 = cálculo dentário, 3 = bolsas periodontais (com perda de inserção interproximal) 4-5 mm, 4 = bolsas periodontais de ao menos 6 mm de profundidade[10].

Observou-se as características da cárie dentária, como extensão e comprometimento pulpar. O CPOD foi classificado em quatro categorias, de acordo com a OMS[10], da seguinte forma: Muito baixo (CPOD<5); Baixo (CPOD = 5-8,9); Moderado (CPOD = 9-13,9); Alta (CPOD> 13,9).

Utilizou-se o software SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA) para análise estatística, o nível de significância adotado foi de 5% (p> 0,05). As variáveis não apresentaram distribuição normal (Kolmogorov-Smirnov, p <0,05). O teste de Wilcoxon e o teste qui-quadrado de Pearson foram utilizados para análise dos dados do estudo. A regressão logística foi usada para avaliar o impacto das covariáveis 'idade' e 'focos odontogênicos pré-transplante' na readmissão hospitalar ou no período prolongado de internação após o transplante no 3º momento. Foram considerados focos de infecção odontogênica periodontos com no mínimo doença periodontal sangrande e a cárie com pelo menos comprometimento pulpar.

3.3 Resultados

A maioria dos participantes, 51,4% (38/74) eram do sexo masculino, 35,1% (26/74) eram brancos, 28,4% (21/74) negros e 36,5% (27/74) pardos. A idade variou de 19 a 69 anos, com média de idade de 43,73 ± 11,89. As comorbidades mais prevalentes, durante a primeira consulta (pré-transplante), foram hipertensão (64/74, 86,5%), seguida de diabetes mellitus (59/74, 79,7%), anemia (30/74, 40,5%) e doença cardiovascular (3/74, 4%) (Tabela 3.1). O tempo médio de espera para um transplante renal foi de 39,47 ± 37,24 meses e a maioria dos participantes (52,7%; 39/74) recebeu transplante de doador vivo. Antes do transplante, 67 participantes (90,5%) estavam em hemodiálise, três (4%) em diálise peritoneal e quatro (5,5%) não haviam sido submetidos a nenhum tipo de diálise.

Todos os indivíduos foram inicialmente induzidos a imunossupressão com anticorpos policlonais no transcirúrgico e iniciaram antibioticoterapia preventiva com sulfametoxazol-trimetoprima (Bactrim DS) 400/80 mg por dia. Dos 74 indivíduos, 8 (10,8%) receberam terapia antiviral profilática (Ganciclovir, 5mg por kg durante 14 dias), a profilaxia foi prescrita para receptores com sorologia negativa para CMV que receberam o transplante de doadores com sorologia positiva para o CMV. A partir do segundo momento de observação, todos os pacientes estavam sob regime terapêutico imunossupressor, sendo a maioria dos participantes em tratamento com imunossupressão baseada no uso de tacrolimo (68/74; 91,9%) (Tabela 3.1).

Em geral, no primeiro momento de observação, imediatamente antes do transplante, a maioria dos participantes apresentou má higiene bucal, cáries cavitadas, raízes residuais, sangramento à sondagem e cálculo dentário. Um padrão semelhante foi observado no período pós-transplante, somado ao aumento do número de pacientes com cálculo dentário associado ao sangramento à sondagem.

O índice CPOD possuía uma média de 15,70 ± 8,98 e a prevalência de cárie foi 33,7% (25/74). Quarenta e cinco (60,7%) participantes apresentaram um alto índice CPOD, 13 (17,6%) apresentaram CPOD moderado, 7 (9,5%) apresentaram CPOD baixo e 9 (12,2%) apresentaram CPOD muito baixo. No primeiro momento, o CPITN obteve média de 0,39 ± 0,72 (rank médio = 14,20), aumentando para 0,93 ± 0,87 (rank médio = 23,56), no terceiro momento. O aumento nos valores de CPITN entre o primeiro e o terceiro momento foi estatisticamente significante (Teste de Wilcoxon, $p<0,001$) (Tabela 3.2).

No primeiro momento de observação, 12 participantes apresentaram apenas cárie (12/74; 16,2%), 19 (19/74; 25,6%) apresentaram apenas alterações periodontais (sangramento gengival, cálculo dentário ou bolsa periodontal) e 13 pacientes (13/74; 17,6%) apresentaram concomitantemente cárie e alterações periodontal. Trinta participantes (30/74; 40,6%) não tinham cáries nem doenças periodontais. Ao longo da avaliação, não houve novos casos de lesões de cárie, mas houveram 11 novos casos de indivíduos com cálculo dentário associados a sangramento à sondagem. Em resumo, no início do estudo, 44 participantes (44/74, 59,5%) tinham focos odontogênicos de infecção e, no último momento de observação, esse número aumentou para 55 participantes (55/74, 74,3%).

A maioria dos indivíduos (53/74; 71,6%) foi examinado ambulatorialmente no segundo e terceiro momentos, enquanto 21 sujeitos foram atendidos em ambiente hospitalar. No segundo momento, 15 participantes (15/74; 20,3%) foram internados e, no terceiro momento, 18 (18/74; 24,3%) haviam internados. Nenhum dos 74 participantes exibiu sinais de rejeição do enxerto, e apenas um participante foi hospitalizado devido a infecção odontogênica. A tabela 3.3 resumiu as causas da hospitalização.

No terceiro momento, 15 dos 18 participantes que foram hospitalizados apresentaram focos de infecção odontogênica no pré-transplante (doença periodontal com sangramento e cárie com exposição pulpar), sugerindo associação entre esses focos com a hospitalização no período de 45 a 60 dias após o transplante renal (qui-quadrado de Pearson, p = 0,018) (Tabela 3.4). Um modelo de regressão logística para readmissão hospitalar ou internação prolongada após 45-60 dias mostrou que pacientes transplantados com idade avançada (p = 0,004; OR: 1,10; IC 95% 1,03-1,17) apresentaram maior risco de hospitalização a cada ano de vida; e pacientes com focos de infecção odontogênica no pré-transplante (p = 0,009; OR: 8,36; IC 95% 1,68-41,46) apresentaram 8,36 mais chances de serem internados nesse período.

3.4 Discussão

Os benefícios do transplante renal estão bem estabelecidos, e apesar dos avanços significativos na imunossupressão multimodal e melhores cuidados cirúrgicos e médicos no decorrer do pós-transplante, os pacientes com transplante renal permanecem em risco de rejeição, infecção e septicemia após o transplante[11]. Até o momento, não há estudos longitudinais no curto prazo que busquem avaliar o impacto da saúde bucal nos desfechos do transplante renal.

Existem algumas evidências científicas de que a inflamação crônica e a infecção aumentam significativamente o risco de hospitalização do receptor de transplante renal[7,12,13]. Pesquisadores especulam que as infecções dentárias em indivíduos transplantados podem contribuir para o aumento da morbidade e mortalidade, incluindo a rejeição do enxerto. Em recente revisão sistemática para identificar desfechos clínicos após transplante renal associado a condição periodontal, os autores encontraram associação entre a condição periodontal e piora da função do enxerto e saúde sistêmica entre receptores de transplante renal[5].

O presente estudo acompanhou 74 receptores de transplante renal por 60 dias e a maioria deles apresentou precária saúde bucal imediatamente antes do transplante, e ainda mais após o transplante. Nenhum dos participantes apresentou rejeição aguda do enxerto renal durante o período estudado, mas cerca de 24% dos participantes foram hospitalizados ou tiveram internação prolongada, devido a vários motivos, principalmente por causas infecciosas. Observou-se associação entre focos de infecção odontogênica pré-transplante e hospitalização no período de 45 a 60 dias após o transplante renal, reforçando dados publicados previamente[5,7] (Tabela 3.4). No presente estudo, os pacientes com focos de infecção odontogênica no pré-transplante apresentaram 8,36 mais chances de serem internados nesse período.

Além disso, os resultados mostraram que, mesmo com a maioria dos participantes apresentando saúde bucal ruim no momento do transplante, apenas um participante teve que ser hospitalizado por exacerbação aguda de focos infecciosos odontogênicos preexistentes. O caso foi de um segundo molar inferior esquerdo com destruição parcial devido a lesão profunda de cárie com envolvimento pulpar. O paciente foi submetido a cirurgia de transplante e, 53 dias após o transplante, compareceu ao hospital com queixa de dor, febre e edema facial. A extração dentária foi realizada no ambiente hospitalar e a antibioticoterapia foi prescrita (Amoxicilina 500mg, 8/8 horas, por 10 dias). O paciente recebeu alta hospitalar após o terceiro dia de internação. Witzke et al.[9] relataram 2 casos, entre 39 receptores renais (5,1%), de infecção dentária aguda após transplante renal.

No presente estudo, mais da metade dos participantes (44/74, 59,5%) apresentaram focos infecciosos odontogênicos, percentual ainda maior durante o período pós-transplante, devido a novos casos de sangramento à sondagem associada ao cálculo dentário, dados que concordam com outros estudos que observaram piora da saúde bucal após o transplante oral[7,14-17]. Existem alguns estudos prospectivos que tentam explicar a relação entre a saúde bucal e os desfechos pós-transplante renal. O tacrolimo, utilizado pela maioria dos participantes deste estudo, tem sido relacionado a um aumento da inflamação periodontal, induzindo a angiogênese através da produção de citocinas e, por sua vez, contribuindo para a inflamação[18,19].

Nosso estudo mostrou que a saúde bucal é importante dentro de um contexto sistêmico, podendo influenciar em uma maior morbidade para o paciente transplantado renal durante o curto prazo no período pós-transplante, aumentando o risco, de forma indireta, de um maior tempo de internação. Desta forma, é importante incluir o cirurgião-dentista capacitado na equipe multidisciplinar do cuidado ao paciente transplantado renal. Sugere-se estudos com maior casuística e que avaliem o paciente no longo prazo para detectar possíveis outras associações entre a saúde bucal e o desfecho no transplante renal.

3.5 Conclusão

Conclui-se que houve associação entre a presença de focos infecciosos odontogênicos e a readmissão hospitalar/internação hospitalar prolongada, entretanto, dada a natureza observacional deste estudo, nossos achados são associativos e não causais. A hospitalização por infecção dentária aguda foi rara, nos dois primeiros meses após o transplante renal, apesar da presença de focos odontogênicos crônicos no momento do transplante.

REFERÊNCIAS

1. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, Park KM, Kim JK, Kim MJ, Song JH. Efficacy and safety of induction therapy in kidney transplantation: a network meta-analysis. Transplant Proc. 2018 May;50(4):987-92. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.01.022.

2. Memikoğlu KO, Keven K, Sengül S, Soypaçaci Z, Ertürk S, Erbay B. Urinary tract infections following renal transplantation: a single-center experience. Transplant Proc. 2007 Dec;39(10):3131-4. doi: https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.10.005.

3. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for hospitalization for bacterial or viral infection in renal transplant recipients--an analysis of USRDS data. Am J Transplant. 2007 Mar;7(3):653-61. doi: https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01674.x.

4. Kawecki D, Wszola M, Kwiatkowski A, Sawicka-Grzelak A, Durlik M, Paczek L, Mlynarczyk G, Chmura A. Bacterial and fungal infections in the early post-transplant period after kidney transplantation: etiological agents and their susceptibility. Transplant Proc. 2014 Oct;46(8):2733-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.115.

5. Nunes-Dos-Santos DL, Gomes SV, Rodrigues VP, Pereira ALA. Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review. Oral Dis. 2019 Jan 20. doi: 10.1111/odi.13040. [Epub ahead of print].

6. Rustemeyer J, Bremerich A. Necessity of surgical dental foci treatment prior to organ transplantation and heart valve replacement. Clin Oral Investig. 2007 Jun;11(2):171-4. doi: https://doi.org/10.1007/s00784-007-0101-8.

7. Zwiech R, Bruzda-Zwiech A. Does oral health contribute to post-transplant complications in kidney allograft recipients? Acta Odontol Scand. 2013 May-Jul;71(3-4):756-63. doi: 10.3109/00016357.2012.715203.

8. Guggenheimer J, Eghtesad B, Stock DJ. Dental management of the (solid) organ transplant patient. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod. 2003 Apr;95(4):383-9. doi: https://doi.org/10.1067/moe.2003.150.

9. Witzke O, Schmidt C, Kohnle M, Lütkes P, Philipp T, Heemann U. Impact of febrile infections on the long-term function of kidney allografts. J Urol. 2001 Dec;166(6):2048-52. doi: https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65503-6.

10. Benigeri M, Brodeur JM, Payette M, Charbonneau A, Ismaïl AI. Community periodontal index of treatment needs and prevalence of periodontal conditions. J Clin Periodontol. 2000 May;27(5):308-12. doi: https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027005308.x.

11. Cowan J, Bennett A, Fergusson N, McLean C, Mallick R, Cameron DW, Knoll G. Incidence rate of post-kidney transplant infection: a retrospective cohort study examining infection rates at a large canadian multicenter tertiary-care facility. Can J Kidney Health Dis. 2018 Sep 12;5:2054358118799692. doi: 10.1177/2054358118799692.

12. Greenberg MS, Cohen G. Oral infection in immunosuppressed renal transplant patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1977 Jun;43(6):879-85. doi: https://doi.org/10.1016/0030-4220(77)90080-9.

13. Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, Beck JD, Offenbacher S, Kotanko P, Klemmer PJ, Yoshino M, Levin NW, Yip JK, Almas K, Lupovici EM, Usvyat LA, Falk RJ. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2009 Apr;75(7):746-51. doi: 10.1038/ki.2008.660.

14. Schander K, Jontell M, Johansson P, Nordén G, Hakeberg M, Bratel J. Oral infections and their influence on medical rehabilitation in kidney transplant patients. Swed Dent J. 2009;33(3):97-103.

15. Rojas G, Bravo L, Cordero K, Sepúlveda L, Elgueta L, Díaz JC, Urzúa B, Morales I. Integrity of the oral tissues in patients with solid-organ transplants. J Transplant. 2012;2012:603769. doi: 10.1155/2012/603769.

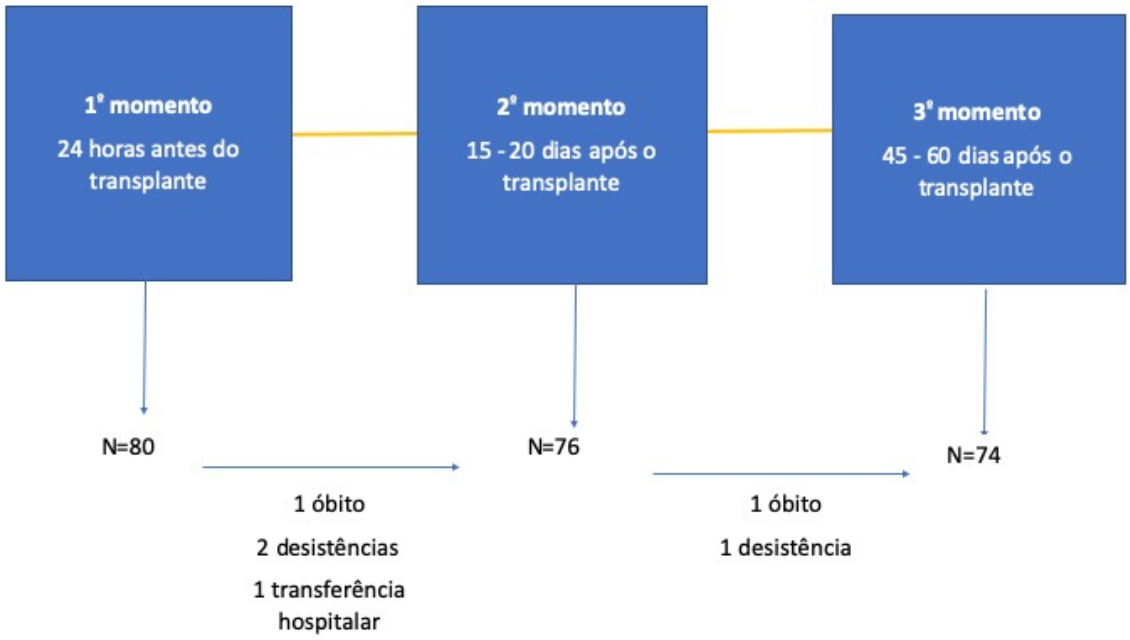
16. Gašpar M, Glavina A, Grubišić K, Sabol I, Bušić M, Mravak M, Stipetić. The oral cavity state in renal transplant recipients. Acta Stomatol Croat. 2015 Sep;49(3):204-13. doi: 10.15644/asc49/3/2.

17. Schmalz G, Kauffels A, Kollmar O, Slotta JE, Vasko R, Müller GA, Haak R, Ziebolz D. Oral behavior, dental, periodontal and microbiological findings in patients undergoing hemodialysis and after kidney transplantation. BMC Oral Health. 2016 Aug;16(1):72. doi: 10.1186/s12903-016-0274-0.

18. Pereira-Lopes O, Sampaio-Maia B, Sampaio S, Vieira-Marques P, Monteiro-da-Silva F, Braga AC, Felino A, Pestana M. Periodontal inflammation in renal transplant recipients receiving everolimus or tacrolimus - preliminary results. Oral Dis. 2013 Oct;19(7):666-72. doi: 10.1111/odi.12051.

19. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. Transplantation. 2004 Jun 27;77(12):1777-82. doi: 10.1097/01.TP.0000120181.89206.54.

Figura 3.1 - Fluxograma de participantes ao longo do período do estudo



Fonte: O autor.

Tabela 3.1 - Características clínico-demográficas, comorbidades e regime imunossupressor utilizados pelos participantes

Variável		n	%
Sexo	Masculino	38	51,4
	Feminino	36	48,6
Raça	Branca	26	35,1
	Negra	21	28,4
	Parda	27	36,5
Regime imunossupressor	Tac + Aza + Pred	21	28,4
	Cyc + Aza + Pred	6	8,1
	Tac + Eve + Pred	15	20,3
	Tac + Myc + Pred	32	43,2
Hipertensão	Sim	64	86,5
	Não	10	13,5
Diabetes Mellitus	Sim	59	79,7
	Não	15	20,3
Anemia	Sim	30	40,5
	Não	44	59,5
Doença cardiovascular	Sim	3	4
	Não	71	96
TOTAL		**74**	**100**

Tac=Tacrolimo, Aza=Azatioprina, Pred=Predinisona, Cyc=Ciclosporina, Eve=Everolimo, Myc= Micofenolato de sódio

Fonte: O autor.

Tabela 3.2 - Índice periodontal comunitário de necessidade de tratamento (CPITN) e índice CPOD nos períodos pré e pós-transplante

CPITN	**1° momento**		**3° momento**	
	n	**%**	**n**	**%**
Saudável (Score 0)	38	51,4	15	20,3
Sangramento gengival (Score 1)	1	1,3	1	1,3
Cálculo dentário (Score 2)	23	31,1	47	63,5
Bolsa periodontal (4-5 mm) (Score 3)	4	5,4	3	4,1
Bolsa periodontal (≥ 6) (Score 4)	1	1,3	1	1,3
Excluído (Without score)	7	9,5	7	9,5
TOTAL	**74**	**100**	**74**	**100**
CPOD				
Muito baixo (<5)	9	12,2	9	12,2
Baixo (5-8.9)	7	9,5	7	9,5
Moderado (9-13.9)	13	17,6	13	17,6
Alto (>13.9)	45	60,7	45	60,7
TOTAL	**74**	**100**	**74**	**100**

Fonte: O autor.

Tabela 3.3 - Frequência e causas de readmissão ou permanência hospitalar após o transplante renal

Causas de hospitalização	2° momento		3° momento	
	n	%	n	%
CMV	3	20,0	10	55,4
Bactéria KPC	2	13,3	2	11
Infecção do trato urinário	2	13,3	1	5,6
Trombose	1	6,7	1	5,6
Fístulação do acesso cirúgico	3	20,0	1	5,6
Infecção pulmonar	1	6,7	1	5,6
Infecção intestinal	1	6,7	-	-
Permanência pós-operatória	2	13,3	1	5,6
Infecção odontogênica	-	-	1	5,6
TOTAL	15	100	18	100
PREVALÊNCIA	**20.3% (15/74)**		**24.3% (18/74)**	

Legenda: CMV – citomegalovírus; KPC - Klebsiella pneumoniae carbapenemase

Fonte: O autor.

Tabela 3.4 - Associação entre focos de infecção oral pré-transplante e hospitalização

Período de observação		Foco de infecção oral pré-transplante		Total n(%)	p[1]
		Não n(%)	Sim n(%)		
2° momento	Não hospitalizado	24 (40,7)	35 (59,3)	59 (100)	0,962
	Hospitalizado	6 (40)	9 (60)	15 (100)	
	TOTAL	**30 (40,5)**	**44 (59,5)**	**74 (100)**	
3° momento	Não hospitalizado	27 (48,2)	29 (51,8)	56 (100)	**0,018***
	Hospitalizado	3 (16,7)	15 (83,3)	18 (100)	
	TOTAL	**30 (40,5)**	**44 (59,5)**	**74 (100)**	

[1] Teste qui-quadrado de Pearson, * Significância estatística

Fonte: O autor.

4 CAPÍTULO II: LESÕES ORAIS E IMUNOSSUPRESSÃO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS

Lesões orais em receptores de transplante renal: um estudo prospectivo observacional

4.1 Introdução

O transplante renal é o tratamento de eleição para a doença renal em estágio terminal. Apesar das melhorias das estratégias imunossupressoras, ocorridas nos últimos anos, inúmeras complicações ainda são relatadas desde o primeiro transplante renal em 1954. Essas complicações são classificadas como patológicas ou cirúrgicas. A maioria das complicações patológicas inclui rejeição, infecção e eventos cardiovasculares, enquanto as complicações cirúrgicas envolvem principalmente problemas vasculares e urológicos provenientes da técnica de transplante adotada[1].

De acordo com a literatura, as lesões orais estão entre as complicações patológicas relacionadas principalmente à imunossupressão induzida por drogas. A prevalência de lesões orais em receptores de transplante renal varia de 28% a 60%[2-12] e diferentes tipos de lesões têm sido descritas, os resultados variam de acordo com o local do estudo, regime imunossupressor utilizado e tempo decorrido desde o transplante. A maioria dos estudos avaliou as lesões orais após 6 meses do transplante. Neste período, o paciente está clinicamente estável e em terapia imunossupressora de manutenção. As lesões principalmente orais descritas nesses estudos incluem crescimento gengival, com prevalência variando entre 3,2% e 74,1%[2-6]; candidíase, variando de 2,2% a 33,1%[2,4-11]; lesões orais por HSV, variando de 2% a 7,8%[2,6-8,12]; leucoplasia pilosa, variando de 5,3% a 12,2%[2,5,7]; papilomas orais, variando de 3% a 7%[7]; e úlceras orais, que afeta cerca de 2,5% dos receptores de transplante renal (RTRs)[6,7].

Não encontramos nenhum estudo de coorte na literatura avaliando lesões orais a curto prazo após o transplante renal. Neste contexto, e considerando que regimes terapêuticos imunossupressivos e profiláticos avançados foram recentemente introduzidos, o objetivo deste estudo é identificar as lesões orais de indivíduos com doença renal imediatamente antes e logo após o transplante renal, levando em consideração o regime imunossupressor adotado.

4.2 Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo coorte prospectivo e observacional, entre janeiro de 2017 e janeiro de 2018, em dois centros de transplante renal no Brasil. Indivíduos com 18 anos ou mais que foram admitidos para transplante renal foram elegíveis para participar. Os critérios de exclusão incluíram transplante de múltiplos órgãos e transplante renal prévio. O estudo foi aprovado pelos comitês de revisão institucional dos centros clínicos participantes (Anexos A e B) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo C).

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevista face a face, captação de prontuários, e exame físico e laboratorial. O hemograma completo foi obtido no mesmo dia do exame físico, em três períodos consecutivos da seguinte forma: dentro de 24 horas antes do transplante (1ª avaliação), 15-20 dias (2ª avaliação) e 45-60 dias após transplante renal (3ª avaliação) (Apêndice A). A figura 4.1 ilustra o fluxo de participantes através do estudo.

Um exame físico foi realizado em uma sala de consulta usando espelhos bucais e fonte de luz portátil, com o paciente sentado em uma cadeira com a cabeça ligeiramente inclinada para trás ou deitado em uma cama. Todos os participantes foram examinados quanto à presença de lesões orais e um diagnóstico presuntivo foi estabelecido de acordo com os critérios clinicamente aceitos[13]. A avaliação da xerostomia foi realizada por meio de duas duas questões objetivas (ou seja, sim ou não), desenvolvidas para a presente pesquisa: 1. Você sente a boca seca ao longo

do dia? 2. Você sente a boca seca durante as refeições? Duas respostas positivas indicaram xerostomia.

Por se tratar de um estudo longitudinal, utilizamos o teste de McNemar para comparar a prevalência de lesões bucais durante os três períodos de estudo. Também utilizamos o teste exato de Fisher para correlacionar drogas imunossupressoras com presença de lesões orais específicas. Os dados resultantes foram analisados usando o software SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA). Todos os testes foram realizados considerando um nível de significância de 0,05.

4.3 Resultados

Oitenta participantes elegíveis foram avaliados no primeiro momento, 76 foram avaliados no segundo momento (pois houve um óbito, uma transferência para outro hospital e duas desistências), e 74 pacientes foram avaliados no terceiro momento (sendo um óbito e uma desistência). A média de idade foi de 43,21 $\pm$ 11,68 anos, variando entre 19 e 69 anos. Quarenta e três entre os 80 (53,8%) eram do sexo masculino e 31 (38,8%) eram brancos, 21 (26,3%) eram negros e 28 (35%) eram pardos. Do total, 5% (4/80) eram fumantes atuais e 26,3% (21/80) ex-fumantes. O tempo médio de espera pelo transplante renal foi de 38,36 ± 36,92 meses, variando de 1 a 180 meses. Seis pacientes não receberam diálise e 56,3% (45/80) receberam transplante de doador vivo. Hipertensão (28,7%; 23/80) e diabetes mellitus (13,7%; 11/80) foram as doenças de base mais prevalentes. A tabela 4.1 resume os dados demográficos e de linha de base dos participantes.

Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento de imunossupressão induzida com anticorpos policlonais no momento do transplante em combinação com um inibidor de calcineurina (por exemplo, ciclosporina ou tacrolimo), corticosteróides, um agente antiproliferativo (por exemplo, micofenolato de mofetil) e azatioprina ou inibidor de mTOR (por exemplo, everolimo ou sirolimo). Todos os pacientes receberam cefazolina antes da cirurgia. O uso combinado de tacrolimo, micofenolato de sódio e prednisona foi o regime imunossupressor mais utilizado (31/75 - 41,4%).

Bactrim (sulfametoxazol + trimetoprim, 400mg / 80mg por dia) também foi prescrito para todos os pacientes imediatamente após o transplante para a profilaxia da pneumonia. Considerando o uso de cada droga imunossupressora individualmente, todos os pacientes receberam prednisona e a maioria recebeu tacrolimo (69/75 - 92%) e micofenolato de sódio (31/75 - 41,3%) (Tabela 4.2). Nove pacientes (9/80, 11,3%) receberam profilaxia antiviral com ganciclovir IV.

Antes do transplante, no primeiro momento, 3,8% (3/80) dos pacientes apresentavam pelo menos uma lesão oral de partes moles, as lesões eram candidíase, herpes labial e leucoplasia, 28/80 (35%) relataram xerostomia durante este período. Dos pacientes com lesões no pré-transplante: a paciente que apresentou candidíase eritematosa oral na primeira avaliação antes do transplante (participante # 12) utilizou prótese parcial removível, e esta mesma condição também estava presente no segundo momento; o participante que apresentou herpes labial no primeiro momento não apresentou lesão após o transplante, enquanto o participante com leucoplasia era fumante e a lesão persistiu ao longo do tempo. No segundo momento, 23,7% (18/76) dos pacientes apresentavam lesões orais e 10,7% (8/75) relataram xerostomia. No 3º momento, a prevalência de lesões bucais de partes moles foi de 25,7% (19/74), e 8,2% (6/73) dos participantes referiram xerostomia. A frequência de lesões bucais aumentou ao longo do estudo. O número de pessoas com lesões orais na segunda e terceira avaliações foi significativamente maior do que na primeira (teste de McNemar, P <0,001). Mas não houve diferença estatisticamente significativa entre o número de participantes com lesões orais no segundo (23,7%) e no terceiro período (25,7%) de observação. Verificamos uma redução estatisticamente significativa nos casos de xerostomia entre o exame inicial e final (teste de McNemar, p <0,001). A tabela 4.3 resume as lesões orais e o regime imunossupressor usado pelos receptores de transplante renal. Encontramos uma associação positiva entre o uso de azatioprina e a candidíase e entre o uso de everolimus e a úlcera oral (Tabela 4.4).

No total, 10 participantes tiveram úlceras orais no período pós-transplante. Cinco deles apresentaram úlceras no 2º momento, que persistiu em três participantes no 3º tempo. Cinco casos adicionais foram observados neste último período de avaliação, totalizando oito casos. Estabelecemos o diagnóstico presuntivo, levando em consideração características clínicas, tempo de evolução,

tipo (ou seja, único ou múltiplo), tamanho, sintomas e exclusão de associação com trauma, neutropenia e doença sistêmica por CMV. Assim, 3 casos foram diagnosticados como úlcera traumática, com base na história de trauma recente, 2 casos foram relacionados à neutropenia e diagnosticados como úlceras neutropênicas, e 1 caso recebeu o diagnóstico presuntivo de úlcera oral por CMV porque o paciente foi hospitalizado com doença sistêmica por CMV (Tabela 4.5).

Os dois casos de úlceras observados no segundo momento e cinco casos atendidos no terceiro momento, em pacientes em uso de evelolimo, receberam o diagnóstico presuntivo de estomatite associada ao mTOR (mIAS). Essas úlceras eram extremamente dolorosas, discretas, ovóides ou irregulares, superficiais, bem demarcadas com pseudomembrana branco-acinzentada ou halo eritematoso, medindo cerca de 4 mm de diâmetro (Figura 4.2). As úlceras orais foram associadas ao uso de everolimo (p = 0,005), pois dos 16 participantes que usaram everolimo, 37,5% (6/16) apresentaram úlceras, enquanto dos 59 que não utilizaram nenhum inibidor de mTOR, 6,7% (4/59) apresentavam ulcerações na mucosa bucal. A tabela 4.5 resume os dados clínicos e laboratoriais, bem como o diagnóstico presuntivo das lesões ulcerativas orais.

No total, cinco participantes apresentaram lesões orais por herpesvírus (HSV). Um deles foi diagnosticado no 1º momento, três participantes no 2º momento, e um novo paciente foi diagnosticado no 3º momento (Figura 4.2D). Os diagnósticos finais foram estabelecidos com base nas características clínicas e na confirmação da PCR. Em três pacientes, as lesões foram autolimitadas e, em dois pacientes, as lesões envolveram orofaringe.

Candidíase oral foi diagnosticada em 10 dos 80 participantes, dos quais um foi visto no primeiro momento, sete foram observados no segundo momento e dois no terceiro momento. Entre os 10 casos de candidíase, seis eram pseudomembranosas, três eram candidíase eritematosa e um foi classificado como queilite angular. Dos seis casos de candidíase pseudomembranosa, um afetou o palato mole e a orofaringe e os demais foram limitados à cavidade oral (Figura 4.2B). Três pacientes com candidíase eritematosa eram portadores de próteses removíveis. Considerando todos os tipos de candidíase, as lesões foram mais prevalentes em pacientes que tomavam azatioprina (P = 0,034). Dos 28 pacientes

em uso de azatioprina, sete (25%) apresentaram candidíase oral, enquanto que dos 47 que não tomaram azatioprina, três (6,3%) apresentavam candidíase oral (Tabela 4.4).

4.4 Discussão

Nossos resultados mostraram que 36,2% (29/80) dos receptores de transplante renal (RTRs) submetidos à terapia imunossupressora apresentavam lesões de partes moles em algum momento no curto prazo, ou seja, até 60 dias após o transplante renal. O presente estudo é único, pois cada paciente serviu como controle próprio na investigação do impacto do transplante renal e terapia imunossupressora na mucosa bucal.

A maioria dos estudos na literatura avaliou RTRs que receberam terapia imunossupressora em um longo prazo após o transplante, a frequência de indivíduos com lesões orais possuíram grandes variações e o tipo de lesão encontrada incluiu aumento gengival, candidíase oral e leucoplasia pilosa[3,6,7,10]. A porcentagem de RTRs que desenvolvem lesões variou de 24% no Irã a 81% no Brasil[2,3,5,6,9,12].

Úlceras e candidíase foram as lesões orais mais frequentemente observadas no presente estudo, e encontramos uma associação entre a presença de úlceras orais e o uso de everolimo (P <0,005). A estomatite aftosa foi identificada como uma das toxicidades dependentes de dose mais comuns associadas à terapia com inibidores da mTOR (sendo o everolimo o representante da presente amostra) em pacientes com câncer[14-16]. Desde que Sonis et al.[17] propuseram o termo estomatite associada ao mTOR (mIAS), ele se tornou o descritor preferido da toxicidade associada a estes medicamentos.

Alguns relatos de mIAS em RTRs foram publicados. O diagnóstico diferencial de mIAS inclui ulceração traumática, úlceras neutropênicas e estomatite aftosa recorrente. A frequência e a gravidade da estomatite parecem estar associadas a doses mais elevadas e à administração intravenosa de inibidores da mTOR[15-17]. As

úlceras geralmente melhoram com o tempo, mas alguns pacientes necessitam de redução de dose e/ou interrupção, juntamente com medidas de cuidados intensivos de suporte.

Ulcerações orais secundárias à terapia com micofenolato mofetil também foram descritas em RTRs[18-20]. No presente estudo, dos 10 participantes com úlceras orais, três estavam em tratamento com micofenolato mofetil. Nestes pacientes foram identificados história de trauma e neutropenia. Esta sobreposição de fatores não nos permitiu associar essas úlceras ao uso de micofenolato. A biópsia neste momento também não seria esclarecedora. Para esses casos, é ideal seguir o paciente e, se o trauma e a neutropenia tiverem sido resolvidos e a úlcera persistir, a redução ou substituição do micofenolato mofetil deve ser considerada.

Este estudo foi observacional e não fomos capazes de realizar biópsias no momento da coleta de dados, esta é uma limitação do estudo. De qualquer forma, mesmo com a análise histopatológica, estabelecer a causa da úlcera oral sempre representa um desafio para o estomatologista. O benefício da biópsia estaria relacionado à confirmação da hipótese de lesões ulceradas causadas pelo CMV. De acordo com Peterson et al.[21], semelhanças clínicas entre mucosite oral e estomatite aftosa recorrente, associado a dificuldade em diferenciar uma da outra provavelmente resultarão em superestimação da verdadeira incidência de mIAS em RTRs.

Verificamos uma alta prevalência de candidíase oral, que foi observada em 10 participantes ao longo do estudo, concordando com outros autores[3,8,9,11]. A candidíase foi mais prevalente em pacientes em uso de azatioprina, confirmando os resultados encontrados por Gupta et al.[22]. Estudos anteriores mostraram que os corticosteróides também influenciam a prevalência de candidíase[5]. da Silva et al.[12] relataram que o uso concomitante de azatioprina e corticosteroides potencializa o efeito imunossupressor e pode aumentar o risco de candidíase oral, e esses dados são corroborados pelos nossos achados.

López-Pintor et al.[10] relataram que a candidíase grave é mais frequente no período imediato pós-transplante. Entretanto, em nosso estudo, apenas um paciente apresentou candidíase pseudomembranosa orofaríngea, durante o período imediato pós-transplante. Os nove casos restantes foram limitados à cavidade oral.

No terceiro momento, três dos 74 (4%) participantes apresentavam lesões orais por HSV. A literatura mostra que a prevalência em longo prazo de lesões orais por HSV em RTRs varia de 0% a 11,3% no período pós-transplante[2,6-8,12,23-25], sendo a infecção viral mais comum esses indivíduos[26]. Em nosso estudo, dois pacientes apresentaram estomatite herpética extensa no nariz lábios inferiores e superiores, incluindo orofaringe em um caso.

Verificou-se que um risco mais elevado de reativação do HSV-1 estava relacionado com receptores de aloenxerto renal que estavam sob um regime imunossupressor baseado na ciclosporina (CsA)[24]. Em nossa amostra, apenas seis pacientes usaram CsA no regime imunossupressor. Todos os casos de lesões orais por HSV afetaram os pacientes sob regimes de tacrolimus e prednisona associados à azatioprina, everolimus ou micofenolato de sódio. Nove dos nossos pacientes receberam profilaxia para CMV com ganciclovir IV e um deles apresentou herpes labial após o transplante. A incidência de reativação do HSV é menor na "era da profilaxia com citomegalovírus"[27], como confirmado por outros estudos[2,6,8,25,28].

A xerostomia é um achado comum em pacientes com doença renal crônica avançada, uma vez que o paciente em diálise ingere quantidades desconsideráveis de água, o que influencia na produção de saliva, isto explica a alta prevalência desse sintoma em nossos pacientes no primeiro momento, ou seja, imediatamente antes do transplante[29,30]. Após o transplante, apenas um participante ainda se queixou de xerostomia durante o período do estudo.

4.5 Conclusão

Em resumo, as lesões orais, principalmente a candidíase e as úlceras orais, são comuns a curto prazo após o transplante renal e estão relacionadas principalmente à imunossupressão e à toxicidade dos imunossupressores. Nossos dados sugerem que as ulcerações estão associadas ao uso do everolimo e que a candidíase está associada ao uso de azatioprina.

REFERÊNCIAS

1. Reyna-Sepúlveda F, Ponce-Escobedo A, Guevara-Charles A, Escobedo-Villarreal M, Pérez-Rodríguez E, Muñoz-Maldonado G, Hernández-Guedea M. Outcomes and surgical complications in kidney transplantation. Int J Organ Transplant Med. 2017;8(2):78-84.

2. de la Rosa-García E, Mondragón-Padilla A, Irigoyen-Camacho ME, Bustamante-Ramírez MA. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005 May-Jul;10(3):196-204.

3. Al-Mohaya MA, Darwazeh AM, Bin-Salih S, Al-Khudair W. Oral lesions in Saudi renal transplant patients. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009 Jan;20(1):20-9.

4. Mansourian A, Manouchehri A, Shirazian S, Moslemi E, Haghpanah G. Comparison of oral lesion prevalence between renal transplant patients and dialysis patients. J Dent (Tehran) 2013 Nov;10(6):487-93.

5. Rezvani G, Davarmanesh M, Azar MR, Salehipour M, Sedaghat R, Karimi F, Pazhoohi N, Ansari E, Nazhvani AD. Oral manifestations of allograft recipients before and after renal transplantation. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2014 Mar;25(2):278-84.

6. Kaswan S, Patil S, Maheshwari S, Wadhawan R. Prevalence of oral lesions in kidney transplant patients: A single center experience. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2015 Jul-Aug;26(4):678-83. doi: 10.4103/1319-2442.160128.

7. De la Rosa-García E, Mondragón-Padilla A. Oral lesions associated to immunosuppression in kidney transplant patients. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014 Jul-Aug;52(4):442-7.

8. Güleç AT, Haberal M. Lip and oral mucosal lesions in 100 renal transplant recipients. J Am Acad Dermatol. 2010 Jan;62(1):96-101. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.022.

9. Sahebjamee M, Shakur Shahabi M, Nikoobakht MR, Momen Beitollahi J, Mansourian A. Oral lesions in kidney transplant patients. Iran J Kidney Dis. 2010 Jul;4(3):232-6.

10. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Oral candidiasis in patients with renal transplants. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 May 1;18(3):e381-7. doi: http: //dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.18658.

11. Imko-Walczuk BB, Prędota A, Okuniewska A, Jaśkiewicz J, Zegarska B, Placek W, Włodarczyk Z, Dębska-Slizień A, Rutkowski B. Superficial fungal infections in renal transplant recipients. Transplant Proc. 2014 Oct;46(8):2738-42. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.051.

12. da Silva LC, de Almeida Freitas R, de Andrade MP Jr, Piva MR, Martins-Filho PR, de Santana Santos T. Oral lesions in renal transplant. J Craniofac Surg. 2012 May;23(3):e214-8. doi: 10.1097/SCS.0b013e31824de388.

13. Coleman GC, Flaitz CM, Vincent SD. Differential diagnosis of oral soft tissue lesions. Tex Dent J. 2002 Jun;119(6):484-8, 490-2, 494-503.

14. Liu J, Liu D, Li J, Zhu L, Zhang C, Lei K, Xu Q, You R. Efficacy and safety of everolimus for maintenance immunosuppression of kidney transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2017 Jan 20;12(1):e0170246. doi: 10.1371/journal.pone.0170246.

15. Kalogirou EM, Tosios KI, Piperi EP, Sklavounou A. mTOR inhibitor-associated stomatitis (mIAS) in three patients with cancer treated with everolimus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 Jan;119(1):e13-9. doi: 10.1016/j.oooo.2014.08.023.

16. de Oliveira MA, Martins e Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, George S, Butrynski J, Treister NS. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. Oral Oncol. 2011 Oct;47(10):998-1003. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.009.

17. Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. Cancer. 2010 Jan;116(1):210-5. doi: 10.1002/cncr.24696.

18. Weng RR, Foster CE 3rd, Hsieh LL, Patel PR. Oral ulcers associated with mycophenolate mofetil use in a renal transplant recipient. Am J Health Syst Pharm. 2011 Apr;68(7):585-8. doi: 10.2146/ajhp100276.

19. Philipone E, Rockafellow A, Sternberg R, Yoon A, Koslovsky D. Oral ulcerations as a sequela of tacrolimus and mycophenolate mofetil therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 Dec;118(6):e175-8. doi: 10.1016/j.oooo.2014.08.018.

20. Plana-Pla A, Solé LC, Garcia AB, Valdemoros RL. Mycophenolate mofetil-induced mouth ulcers in a kidney transplant patient: Case report and literature review. Nefrologia. 2019 Jan-Feb;39(1):80-3. doi: 10.1016/j.nefro.2018.05.005.

21. Peterson DE, O'Shaughnessy JA, Rugo HS, Elad S, Schubert MM, Viet CT, Campbell-Baird C, Hronek J, Seery V, Divers J, Glaspy J, Schmidt BL, Meiller TF. Oral mucosal injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors: emerging perspectives on pathobiology and impact on clinical practice. Cancer Med. 2016 Aug;5(8):1897-907. doi: 10.1002/cam4.761.

22. Gupta KL, Ghosh AK, Kochhar R, Jha V, Chakrabarti A, Sakhuja V. Esophageal candidiasis after renal transplantation: comparative study in patients on different immunosuppressive protocols. Am J Gastroenterol. 1994 Jul;89(7):1062-5.

23. King PD. Renal transplantation. N Engl J Med. 1994 Dec;331(25):1719-20. doi: 10.1056/NEJM199412223312514.

24. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Massucato EM, Neppelenbroek KH, Campanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. Oral Dis. 2006 May;12(3):309-14. doi: https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01200.x.

25. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. Oral Dis. 2010 Jan;16(1):89-95. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01609.x.

26. Summers SA, Tilakaratne WM, Fortune F, Ashman N. Renal disease and the mouth. Am J Med. 2007 Jul;120(7):568-73.
doi: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.12.007.

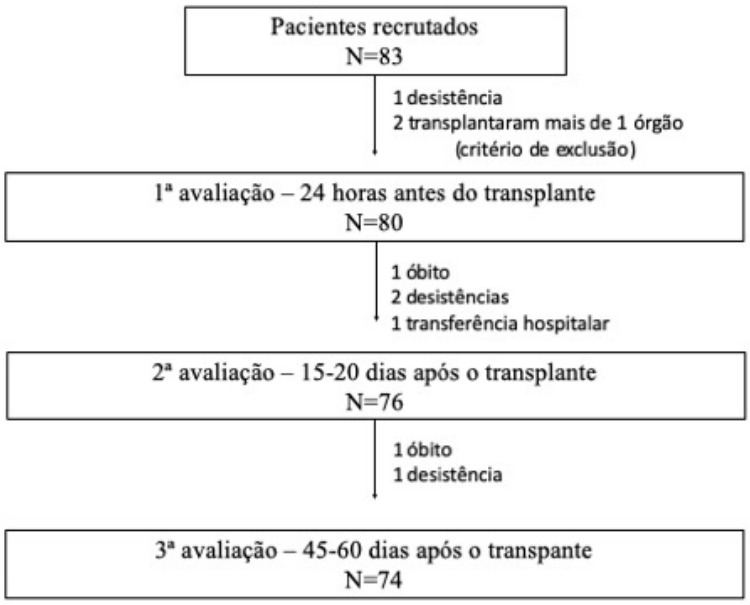
27. Netchiporouk E, Tchervenkov J, Paraskevas S, Sasseville D, Billick R. Evaluation of herpes simplex virus infection morbidity and mortality in pancreas and kidney-pancreas transplant recipients. Transplant Proc. 2013 Nov;45(9):3343-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.05.002.

28. Rojas G, Bravo L, Cordero K, Sepúlveda L, Elgueta L, Díaz JC, Urzúa B, Morales I. Integrity of the oral tissues in patients with solid-organ transplants. J Transplant. 2012;2012:603769. doi: 10.1155/2012/603769.

29. Orsal E, Seven B, Keles M, Ayan AK, Cankaya E, Ozkan O. Assessment of salivary gland function in patients after successful kidney transplantation using (99m) Tc-pertechnetate salivary gland scintigraphy. Hell J Nucl Med. 2013 May-Aug;16(2):107-10.

30. Khanum N, Mysore-Shivalingu M, Basappa S, Patil A, Kanwar S. Evaluation of changes in salivary composition in renal failure patients before and after hemodialysis. J Clin Exp Dent. 2017 Nov 1;9(11):e1340-5. doi: 10.4317/jced.54027.

Figura 4.1 - Fluxograma do estudo



Fonte: O autor.

Figura 4.2 – **A.** Participante nº 7, sexo masculino, 24 anos, 48 dias de transplante, em uso de tacrolimo, everolimo e prednisona, apresentando lesão ulcerativa sintomática em assoalho de boca. **B**. Participante nº 36, sexo masculino, 52 anos, 18 dias de transplante, em uso de tacrolimo, azatioprina e prednisona, apresentando candidíase pseudomembranosa em rebordo alveolar. **C**. Participante nº 11, sexo feminino, 39 anos, 50 dias de transplante, em uso de tacrolimo, everolimo e prednisona, apresentando lesão ulcerativa sintomática em mucosa jugal. **D**. Participante nº 57, sexo feminino, 50 anos, 17 dias de transplante, em uso de tacrolimo, azatioprina e prednisona, apresentando herpes labial

Fonte: O autor.

Tabela 4.1 - Aspectos clínico-demográicos dos participantes da pesquisa

Variável		**N=80**	**100%**
Sexo	Masculino	43	53,8
	Feminino	37	46,3
Raça	Branca	31	38,8
	Negra	21	26,3
	Parda	28	35,0
Tabagismo	Presente	4	5,0
	Ausente	55	68,7
	Histórico passado	21	26,3
Diálise	Hemodiálise	71	88,7
	Peritoneal	3	3,7
	Ausente	6	7,6
Doador	Vivo	45	56,3
	Falecido	35	43,7
Doença base da falência renal	Hipertensão	23	28,7
	Diabetes Mellitus	11	13,7
	Rins policísticos	6	7,5
	Lupus sistêmico	2	2,5
	Síndrome de Alport	2	2,5
	Hidronefroso	1	1,3
	Nefropatia por IgA	4	5,0
	Glomeruloesclerose segmentar focal	6	7,5
	Rim único	2	2,5
	Defeito congênito da uretra	2	2,5
	Infecção recorrente do trato urinário	1	1,3
	Cálculo renal	3	3,7
	Glomerulonefrite	5	6,3
	Indeterminado	12	15,0

Fonte: O autor.

Tabela 4.2 - Tratamento imunossupressor e medicamentos utilizados

Medicamentos		**N=75***	**100%**
Tacrolimo	Sim	69	92
	Não	6	8
Ciclosporina	Sim	6	8
	Não	69	92
Micofenolato de sódio	Sim	31	41,3
	Não	44	58,7
Azatioprina	Sim	28	37,3
	Não	47	62,7
Everolimo	Sim	16	21,3
	Não	59	78,7
Regime imunossupressor adotado			
Tacrolimo + Azatioprina + Prednisona		22	29,3
Ciclosporina + Azatioprina + Prednisona		6	8
Tacrolimo + Everolimo + Prednisona		16	21,3
Tacrolimo + Micofenolato de sódio + Prednisona		31	41,4

* Durante a 2ª avaliação, 1 paciente não fazia uso de tratamento imunossupressor devido a internação em Unidade de Terapia Intensiva com pneumonia e estomatite herpética agressiva.

Fonte: O autor.

Tabela 4.3 - Lesões orais em receptores de transplante renal

Lesão	n	1ª avaliação	2ª avaliação*	3ª avaliação*	Regime imunossupressor
Ulceração	10	-	5	8	2 utilizaram Tac + Aza + Pred 6 utilizaram Tac + Eve + Pred 2 utilizaram Tac + Myc + Pred
Candidíase	10	1	8	5	6 utilizaram Tac + Aza + Pred 1 utilizaram Cyc + Aza + Pred 3 utilizaram Tac + Myc + Pred
Herpes labial	5	1	3	3	2 utilizaram Tac + Aza + Pred 2 utilizaram Tac + Eve + Pred 1 utilizaram Tac + Myc + Pred
Leucoplasia	1	1	1#	1	1 utilizaram Tac + Myc + Pred
Mucocele	2	-	1	1	2 utilizaram Tac + Aza + Pred
Fístula	1	-	1#	-	1 utilizaram Tac + Myc + Pred
Papiloma oral	1	-	-	1	1 utilizaram Tac + Myc + Pred
Prevalência por período de avaliação		**3.8% (3/80)**	**23.7% (18/76)**	**25.7% (19/74)**	

Legenda: Tac = tacrolimo; Aza = Azatioprina; Pred = Prednisona; Eve = Everolimo; Myc = Micofenolato de sódio; Cyc= Ciclosporina

* Dados perdidos devido a morte ou desistência. O mesmo paciente poderia apresentar a mesma lesão em diferentes períodos

O mesmo paciente apresentou fistula e leucoplasia durante a 2ª avaliação.

Nota: A prevalência total representa o número de pacientes afetados, independentemente do número de lesões apresentadas.

Fonte: O autor.

Tabela 4.4 - Associação entre droga imunossupressora e ulceração, candidíase e herpes labial

Terapia	Lesão	Ulceração		p[(1)]	Candidíase		p[(1)]	Herpes labial*		p[(1)]
		Sim n(%)	Não n(%)		Sim n(%)	Não n(%)		Sim n(%)	Não n(%)	
Tacrolimo	Sim	10 (100)	59 (90,8)	0,999	9 (90)	60 (92,3)	0.999	4 (100)	65 (91,5)	0,999
	Não	0 (0)	6 (9,2)		1 (10)	5 (7,7)		0 (0)	6 (8,5)	
,										
Ciclosporina	Sim	0 (0)	6 (9,2)	0,999	1 (10)	5 (7,7)	0.999	0 (0)	6 (8,5)	0,999
	Não	10 (100)	59 (90,8)		9 (90)	60 (92,3)		4 (100)	65 (91,5)	
Micofenolato de sódio	Sim	3 (30)	29 (44,6)	0,502	3 (30)	29 (44,6)	0.502	1 (25)	31 (43,7)	0,632
	Não	7 (70)	36 (55,4)		7 (70)	36 (55,4)		3 (75)	40 (56,3)	
Azatioprina	Sim	2 (20)	26 (40)	0,304	7 (70)	21 (32,3)	**0.034**	1 (25)	27 (38)	0,999
	Não	8 (80)	39 (60)		3 (30)	44 (67,7)		3 (75)	44 (62)	
Everolimo	Sim	6 (60)	10 (15,4)	**0,005**	0 (0)	16 (24,6)	0.107	2 (50)	14 (19,7)	0,198
	Não	4 (40)	55 (84,6)		10 (100)	49 (75,4)		2 (50)	57 (80,3)	
TOTAL		**10 (100)**	**65 (100)**		**10 (100)**	**65 (100)**		**4 (100)**	**71 (100)**	

[(1)]Teste Exato de Fisher

* Um paciente morreu antes de estabelecer o regime imunossupressor. Assim, 4 pacientes foram incluídos nos testes estatísticos.

Nota: Os dados correspondem a todas as lesões observadas no período pós-transplante (2ª e 3ª avaliações)

Fonte: O autor.

Tabela 4.5 - Dados clínicos e laboratoriais dos participantes com ulcerações orais durante a 2º e 3º avaliação

Participante	Neutropenia	CMV sistêmico	Histórico de trauma	Uso de everolimo	Diagnóstico presuntivo
2ª avaliação					
#6	+	+	-	-	Úlcera neutropênica
#16	-	-	-	+	mIAS
#23	-	-	-	+	mIAS
#47	-	-	+	-	Úlcera traumática
#53	-	-	+	-	Úlcera traumática
3ª avaliação					
#4	-	-	-	+	mIAS
#6	+	+	-	-	Úlcera neutropênica
#7	-	-	-	+	mIAS
#11	-	-	-	+	mIAS
#20	-	-	-	+	mIAS
#23	-	-	-	+	mIAS
#53	-	+	-	-	Úlcera induzida por CMV
#66	-	-	+	-	Úlcera traumática

mIAS = estomatite associada ao mTOR

Pacientes #6, #23 and #53 apresentaram úlceras em ambas as avaliações

Fonte: O autor.

5 CAPÍTULO III: EXCREÇÃO SALIVAR DOS HERPESVÍRUS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS

Excreção salivar e viremia dos herpesvírus em receptores de transplante renal: Estudo longitudinal

5.1 Introdução

O transplante renal é a melhor opção para o tratamento da insuficiência renal crônica em estágio avançado. Com a evolução das técnicas cirúrgicas, o melhor entendimento da imunologia relacionada aos transplantes e desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras, o transplante de órgãos sólidos se tornou uma modalidade terapêutica com resultados previsíveis e seguros[1,2]. Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, em 2018 foram realizados 5.923 transplantes renais no Brasil[3]. Nos Estados Unidos, em 2018, foram realizados 21.167 transplantes renais[4], e 21.102 na Europa em 2017[5].

A terapia imunossupressora é fundamental para o sucesso e longevidade do transplante renal. A necessidade da administração de medicamentos imunossupressores ao longo da vida associada à presença de uma variedade de comorbidades faz dos transplantados renais um grupo peculiar e único de pacientes com necessidades complexas de assistência de saúde em longo prazo, e risco aumentado de infecções oportunistas devido à imunossupressão induzida[6,7].

Durante o primeiro ano após o transplante, os transplantados podem apresentar uma série de complicações infecciosas, das quais aproximadamente 60% ocorrem durante os três primeiros meses após o transplante. As infecções do trato urinário e as infecções virais são, respectivamente, as mais prevalentes neste grupo de pacientes. Dentre as infecções virais, cerca de 95% são causadas por vírus da família herpesviridae, sendo o citomegalovírus (CMV) o mais frequentemente implicado nas complicações infecciosas dos receptores de transplante renal[8].

Os vírus HSV-1, HSV-2 e VZV frequentemente são reativados no contexto de imunossupressão após o transplante de órgãos sólidos. Clinicamente a doença por HSV caracteriza-se por lesões vesículo-bolhosas na mucosa oral ou genital. A reativação do VZV pode se manifestar por erupção vesicular cutânea difusa e dolorosa unilateral[9], no padrão clínico da herpes-zoster. O vírus Epstein-Barr (EBV) pode se multiplicar no sangue levando a viremia assintomática ou estar associado a desordem linfoproliferativa pós-transplante[10]. A infecção por CMV pode causar diferentes síndromes ou doenças de órgãos-alvo, como infecções em pulmão, no trato gastrointestinal e urinário, que podem evoluir com desfechos clínicos desfavoráveis e disfunção do aloenxerto renal[11]. Os demais herpesvírus, como HHV-6, HHV-7 e HHV-8 têm sido menos relacionados a complicações nos receptores de transplante renal[7,8].

A utilização de testes de biologia molecular em tecidos e em fluidos têm sido muito empregados, tanto pela sua importância para diagnóstico como para monitoramento de infecção viral. Há alguns anos, a saliva tem sido apontada como fluido de grande potencial de diagnóstico uma vez que se caracteriza por uma coleção abundante, cujo método de coleta é não-invasivo, que possibilita a avaliação da presença e da quantidade viral[12,13].

Existem poucos estudos na literatura que abordaram a excreção salivar dos herpesvírus em receptores de transplante renal[14-18]. Os resultados obtidos até hoje originam-se de avaliações transversais e estudos caso-controle, e revelam que indivíduos transplantados renais excretam herpesvírus, principalmente o HSV-1 e o EBV, na saliva mais frequentemente que indivíduos não imunodeprimidos. No entanto, pouco ainda se conhece sobre o padrão dessa excreção, seu significado clínico e tão pouco o seu significado no rastreio desse tipo de infecção, nesse grupo de pacientes[16-18].

Neste contexto, o objetivo desse estudo foi avaliar a excreção salivar e a viremia dos vírus da família *Herpesviridae* em doentes renais em 3 momentos consecutivos, sendo o primeiro imediatamente antes do transplante renal e os dois subsequentes, após o transplante renal.

5.2 Material e métodos

Este estudo foi desenvolvido em parceria com o Hospital do Rim e Hipertensão da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo/SP, Instituto Social de Assistência a Saúde, Campina Grande/PB e Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5.2.1 Aspecto éticos

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, parecer nº 1.824.857, estando de acordo com as normas éticas da Declaração de Helsinque (Anexo A). Todos os participantes desta pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C).

5.2.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo coorte em que foram incluídos pacientes de dois serviços de referência em transplante renal no Brasil, maiores de 18 anos, submetidos ao transplante renal único. Os critérios de exclusão incluíam terem realizado outro tipo de transplante de órgãos, terem realizado transplante renal associado ao de outro órgão, terem recebido terapia imunossupressora antes do estudo, serem HIV positivos ou possuirem alguma doença neurológica que não permitisse o entendimento a questionamentos diretos. Pacientes desistentes ou que apresentaram amostras salivares ou sanguíneas inconclusivas para detecção viral (Panherpes) foram excluídos do estudo.

Inicialmente foi realizado um estudo piloto com 20 pacientes transplantados renais, com intuito de obter a prevalência média dos herpesvírus em saliva para realização do cálculo amostral de Fleiss. A prevalência geral dos herpesvírus encontrada na saliva foi de 21,25%, resultando num cálculo de no mímino 69 participantes. Os participantes do estudo piloto não foram utilizados na amostra final do trabalho.

Recrutamos 81 sujeitos dos quais 1 foi transferido de hospital no início da pesquisa, 2 faleceram, 3 desistiram e 2 foram excluídos do estudo devido a resultados inconclusivos do PCR nas amostras de saliva ou plasma. A amostra final foi 73 participantes (Figura 5.1).

Os participantes foram examinados em 3 períodos distintos, sempre pelo mesmo examinador, sendo o primeiro período até 24 horas antes do transplante renal, o segundo 15 a 20 dias, e o terceiro período, 45 a 60 dias após o transplante renal.

Nos 3 momentos de exame foram observadas as condições gerais dos pacientes, se estavam internados ou sendo atendidos em ambulatório, e as medicações em uso. Os participantes eram então interrogados sobre suas queixas bucais e examinados, sempre pelo mesmo pesquisador, com espelho e espátula, sob luz artificial (Apêndice A). Nos 3 momentos também realizamos a coleta de lavado bucal e sangue para a detecção dos vírus da família *Herpesviridae.* Esta era realizada em sala ventilada e iluminada com os pacientes sentados confortavelmente. Os pacientes foram instruídos a realizarem um bochecho com 10 ml de Listerine® por 30 segundos e depositarem esse líquido bochechado em tubo coletor tipo Falcon de 50 ml. Amostras de sangue foram coletadas pela enfermagem, no mesmo momento da coleta de saliva e o plasma foi utilizado para a detecção dos herpesvírus.

Após a coleta e identificação, as amostras de sangue e de lavado bucal foram centrifugadas a 800 rpm em tubo cônico e 200 µl de cada amostra foram aliquotadas em criotubos e armazenadas em freezer a -80 °C até o momento da análise laboratorial.

5.2.3 PCR (Panherpes)

Todas as amostras foram submetidas a técnica da detecção da cadeia de polimerase - PCR (Panherpes) e subsequente digestão enzimática, para a detecção dos oito herpesvírus humanos: HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, VZV, HHV-6A e B, HHV-7 e HHV-8.

A reação para amplificação do DNA viral utilizou dois *sets* de *primers* que se alinham a uma região bem conservada do gene da DNA polimerase dos vírus da família *Herpesviridae*, seguindo a descrição da tabela 5.1, conforme descrito por Johnson et al.[12].

A extração do DNA foi realizada utilizando o Kit Genomic DNA extraction (Real Genomics ™, Real Biotech Corporation) seguindo as instruções do fabricante. Três diferentes ambientes foram utilizados para cada etapa do procedimento: (1) área de extração de ácidos nucleicos, (2) pré-PCR, e (3) área de amplificação de DNA, com distribuição do produto de PCR aninhado e detecção de DNA fragmentos após PCR. Foram utilizados ao menos três controles negativos (Milli-Q água) por ensaio, incluindo intercalação das amostras. As amostras obtidas da extração de DNA foram submetidas à reação de amplificação do DNA da β-globina humana para avaliação de sua viabilidade.

Cada reação foi realizada em um volume total de 50 µl, que continha 5 µl de 10X Gold Star 10X Buffer (Promega, Madison, WI, EUA), 10 µM de cada primer, 0,4 µl (5 U) de Platisnum® Taq DNA Polymerase (Invitrogen) e 10 µl de DNA extraído como modelo. As amostras foram inicialmente desnaturadas a 95 ° C por 5 min, seguido por 40 ciclos incluindo desnaturação por 50 s a 94 ° C, anelamento por 50 s a 62 ° C, extensão para 60 s a 72 ° C, e extensão final a 72 ° C para 5 min para HSVP1 / P2. Em seguida, as amostras foram novamente desnaturadas a 95 ° C por 5 min, seguido por 45 ciclos incluindo desnaturação por 50 s a 94 ° C, emparelhamento por 50 s a 50 ° C, extensão por 50 s a 72 ° C, e extensão final a 72 ° C por 5 min para VZVP1 / P2. Controles positivos de cultura de herpesvírus foram também incluídos, enquanto o controle negativo era água. Todos as reações de amplificação foram realizadas em um termociclador (PTC 200 MJ Research). Os

produtos de PCR foram separados por eletroforese em gel de agarose 1,75%, corado com etídio solução de brometo (10 mg/ ml, Invitrogen, Carlsbad, Califórnia, EUA) e expostos a radiação ultravioleta luz para visualização.

Cada mistura de reação em que os amplicons foram detectados foi submetido à digestão com as enzimas de restrição BamHI e BstUI (New England Biolabs). A mistura de digestão consistia em 10 µl de mistura de PCR, 1,5 µl de um tampão enzimático, 1 µl de enzima e 2,5 µl de Qwater para um volume total de 15 µl. As misturas reacionais foram incubadas durante 1 h a 37ºC (BamHI) e depois a 60 ºC (BstUI).

5.2.4 Análise estatística

Os resultados foram analisados no software SPSS versão 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA). A comparação da presença viral entre os períodos de coleta do estudo foi analisada por meio do teste de McNemar. Utilizou-se o Teste Exato de Fisher para análise da relação da presença viral com o uso de Ganciclovir e com a presença de ulcerações bucais. O teste de concordância de Kappa foi utilizado para analisar a concordância entre viremia e a excreção viral na saliva. O nível de significância adotado foi de 5%.

5.3 Resultados

Dos 73 participantes, 50.7% eram do sexo masculino (37/73), 37% (27/73) se auto intitularam pardos, 34.2% (25/73) se auto intitularam brancos, e 28.8% (21/73) se auto intitularam negros. A média de idade foi de 43.56$\pm$11.89 anos. A maioria dos pacientes realizaram diálise (94.5%, 69/73) com tempo médio de 39.58$\pm$37.50 meses. A maioria, 53.4% (39/73), recebeu o órgão transplantado de doadores vivos e 46.6% (34/73) de doadores falecidos. A hipertensão (27.4%) e a diabetes mellitus (15.1%) foram as doenças de base mais frequentemente apontadas como causa

para falência renal. Os esquemas imunossupressores mais utilizados pelos participantes no momento das coletas eram: Tacrolimo + Micofenolato de sódio + Prednisona, usado por 43.8% dos participantes (32/73); e Tacrolimo + Azatioprina + Prednisona, usado por 28.8% (21/73). Dez participantes fizeram uso de Ganciclovir IV para tratamento ou prevenção do CMV durante o 2º momento (15-20 dias pós transplante) e durante o 3º momento (45-60 dias pós transplante) de avaliação desta pesquisa. (Tabela 5.2)

No período pré-transplante, pelo menos um tipo de herpesvírus foi detectado na saliva de 86.6% (61/73) dos participantes. A co-detecção de herpesvírus na saliva foi observada em 32,8% (24/73) dos sujeitos e 1 (1,4%) participante apresentou viremia para CMV com sinais clínicos da doença. No período de 15-20 dias após o transplante, pelo menos um tipo de herpesvírus foi detectado na saliva de 90.4% (66/73) dos pacientes. Em 56,1% (41/73) dos pacientes detectamos mais de um tipo de herpesvírus na saliva simultaneamente e 2 (2,7%) pacientes apresentaram viremia para HHV-7. No período de 45-60 dias após o transplante, pelo menos um tipo de herpesvírus foi detectado na saliva de 87.7% (64/73) dos pacientes. Em 52% (38/73) dos pacientes houve co-detecção de herpesvírus na saliva, e 11 (15,1%) pacientes apresentaram viremia, sendo 9 de CMV e 2 de HHV-7. A presença dos diferentes herpesvírus na saliva, coletada nos 3 momentos distintos, está resumida na tabela 5.3.

A análise das amostras de saliva dos participantes da pesquisa revelou que o HSV-1 e EBV passaram a ser mais excretados após o transplante, sendo que houve aumento estatisticamente significante entre a excreção salivar antes do transplante e no período de 15-20 dias após o transplante. Antes do transplante, o HSV-1 foi excretado por 2 (2.7%) pacientes, 15-20 e 45-60 dias após o transplante renal, foi excretado, respectivamente, por 13 (17.8%) e 7 (9.6%) pacientes. O EBV foi encontrado na saliva de 26 (35.6%) pacientes antes do transplante e nos dois momentos consecutivos, o percentual de pacientes com excreção salivar do EBV foi de 56.2% (15-20 dias após transplante) e 46.6% (45-60 dias após transplante). Poucas amostras de saliva foram positivas para o CMV, HHV-6A, HHV-6B durante os 3 períodos avaliados. O HHV-7 apresentou percentuais elevados de detecção (75,3-78.1%) porém sem variações significativas entre os períodos avaliados. O

HSV-2, VZV e HHV-8 foram negativos em todas as amostras de saliva, durante os 3 momentos avaliados (Tabela 5.3).

Participantes que usaram Ganciclovir IV no período do estudo também apresentaram menor excreção salivar do HSV-1, EBV e HHV-7, sendo esta diferença estatisticamente significante para o EBV (Tabela 5.4). No período de 45-60 dias após o transplante, pacientes em uso do Ganciclovir IV apresentaram, menor excreção salivar do HSV-1, EBV, CMV e HHV-6B quando comparados aos pacientes sem uso do Ganciclovir IV (Tabela 5.5).

A viremia dos herpesvírus nos diferentes períodos desse estudo está resumida na tabela 5.6. O CMV foi positivo para 1 paciente antes do transplante e para 9 pacientes no período de 45-60 dias após o transplante (Teste de McNemar, p=0.008). O HHV-7 foi positivo em 2 pacientes, tanto no período de 15-20 quanto 45-60 dias após o transplante. Observamos que todos os pacientes não exibiram viremia para HSV-1, HSV-2, EBV, VZV, HHV-6A, HHV-6B e HHV-8, durante todos os períodos avaliados. Não houve concordância entre a excreção salivar e viremia para nenhum dos herpesvírus estudados (Tabela 5.6).

Os achados clínicos bucais dos participantes nos 3 momentos de avaliação estão resumidos na tabela 5.7. Durante a segunda avaliação (15-20 dias após o transplante), 7 pacientes (9,6%, 7/73) exibiram lesões ulcerativas, das quais 2 foram diagnosticadas clinicamente como herpes labial, 2 como úlceras traumáticas, 1 úlcera neutropênica e 2 úlceras relacionadas ao uso de everolimo. Dos 7 participantes com úlceras bucais, 3 excretaram HSV-1 na saliva e seus diagnósticos presuntivos foram ulcera neutropênica, úlcera traumática, herpes labial. Na terceira avaliação (45-60 dias após o transplante), observamos 10 pacientes com lesões ulcerativas (13.7%, 10/73), sendo 1 úlcera neutropênica, 1 úlcera traumática, 1 úlcera relacionada ao CMV, 5 úlceras relacionadas ao uso de everolimo e 2 com herpes labial. Um dos 10 participantes, o qual foi diagnosticado com herpes labial, excretou o HSV-1 na saliva. Não houve associação entre as lesões bucais ulceradas e detecção viral em nenhum dos momentos avaliados neste estudo (Teste Exato de Fisher, p>0.05).

5.4 Discussão

Os resultados do presente estudo mostraram que os pacientes transplantados renais passaram a excretar mais herpesvírus na saliva, após o transplante renal, e que essa excreção foi mais evidente no período de 15-20 dias após o transplante. Os resultados foram estatisticamente significantes para o HSV-1 e EBV, confirmando os achados previamente publicados nos estudos transversais e caso-controle[16-18]. Além disso, os herpesvírus foram mais frequentemente identificados na saliva que no plasma.

Após o transplante renal o CMV foi encontrado no plasma de 9 participantes, no período de 45-60 dias após o transplante e todos estes pacientes estavam internados para tratamento. No período pós-transplante, 4 participantes exibiram viremia para HHV-7, no entanto, sem sinais clínicos de infecção. Não ocorreu viremia de HSV-1, HSV-2, EBV, VZV, HHV-6A, HHV-6B e HHV-8. O estudo mostrou ainda que não houve concordância entre a excreção salivar destes vírus e a viremia.

Um estudo com pacientes transplantados pediátricos de rim e fígado observou que os herpesvírus foram detectados em 88,9% da saliva e em 37,0% das amostras de plasma e que a maioria dos pacientes (22/27) apresentava mais de um vírus ao mesmo tempo[19], um padrão semelhante também foi observado no presente estudo com adultos transplantados renais. Esses autores ainda associaram o CMV na saliva com viremia por CMV, porém não encontraram associação entre a carga viral do CMV na saliva e a doença ativa[19], estes dados diferem dos nossos resultados. As diferenças entre esquema imunossupressor utilizado, tamanho e idade da amostra, tipo de transplante abordado e técnicas utilizadas na metodologia podem explicar as diferenças entre as pesquisas.

Desde o conhecimento sobre o impacto negativo da infecção por CMV nos transplantes renais, como a rejeição aguda, os pesquisadores têm objetivado desenvolver protocolos clínicos e técnicas de rastreio que visem diagnosticar e acompanhar as infecções por CMV. A pesquisa da viremia tem sido a técnica mais utilizada para monitoramento e rastreio desta infecção[20,21]. Percebe-se que a incidência de infecções por CMV tem diminuído ao longo dos anos, principalmente

devido ao uso de imunossupressores mais modernos, melhor controle das doses e uso de protocolos de prevenção e tratamento com antivirais[22,23]. Receptores de transplante de rim que fizeram uso de dose reduzida de tacrolimo e everolimo apresentaram uma redução significativa na incidência de infecção / doença por CMV em comparação aos que utilizaram doses padrão de tacrolimo e micofenolato de sódio[24], outro estudo observou a mesma redução, na mudança do esquema de tacrolimo com micofenolato de sódio por tacrolimo e inibidores de mTOR em transplantados de rim e pâncreas[25]. Na presente amostra, 14 pacientes faziam uso associado de tacrolimo e everolimo, mas apenas 1 destes apresentou viremia de CMV, corroborando com os achados de Tedesco-Silva[24] e Knight et al. [25].

O significado clínico da infecção pelo EBV no pós-transplante permanece em grande parte desconhecido. Bamoulid et al.[26] acompanharam a viremia do EBV em 383 pacientes transplantados renais ao longo de 1 ano. Observaram presença de viremia em ao menos uma coleta durante o primeiro ano após o transplante e que aqueles que receberam globulinas antitimocíticas tinham mais probabilidade de desenvolver infecção por EBV. Além disso, um PCR positivo para EBV durante os primeiros 6 meses pós-transplante foi associado à perda do enxerto[26]. Nosso estudo acompanhou os pacientes por 2 meses, não identificando nenhuma amostra de plasma positiva para o EBV, embora tenha observado um aumento na excreção deste herpesvírus na saliva dos transplantados renais, no período pós-transplante.

Os exames laboratoriais bioquímicos sanguíneos são padrão ouro para o diagnóstico e monitoramento de infeções virais, porém a saliva tem sido sugerida como promissor fluido para substituir o sangue neste sentido[27,28]. A infecção por CMV é uma importante causa de complicação do transplante renal e o diagnóstico precoce da infecção no rim é fundamental para melhor prognóstico do paciente transplantado renal[11]. Nossa hipótese inicial era a de que a excreção salivar do CMV poderia ser um indicador de viremia, como relatado em um estudo com pacientes transplantados pediátricos de rim e fígado[19]. No entanto, nossos resultados não suportaram essa ideia e reforçam o fato de que a saliva não pode ser usada isoladamente no rastreio para infecção por herpesvírus após o transplante renal, visto que não houve qualquer concordância entre a excreção salivar e viremia.

A urina também foi sugerida como um material de rastreamento para os herpesvírus, especialmente para o CMV, uma vez que esse vírus é o que mais compromete o rim entre os herpesvírus. Na população saudável, a excreção de CMV na urina e as cargas virais diminuem drasticamente com a idade, sendo mais comuns em crianças quando comparadas a adultos[29]. Os estudos discordam em afirmar qual a melhor opção de rastreio para o CMV, se saliva ou urina, porém concordam que a pesquisa da viremia é mais eficaz e segura para o diagnóstico de infecções por herpesvírus[30-33].

Desde a introdução de ferramentas de diagnóstico molecular multiplex, técnica utilizada pelo presente estudo, vários patógenos são frequentemente detectados ao mesmo tempo, principalmente em indivíduos imunossuprimidos, como receptores de transplantes. Durante os períodos avaliados, a co-detecção de herpesvírus na saliva foi observado sequencialmente em 32,8% dos participantes, antes do transplante, em 56,1% deles após 15-20 dias do transplante, e em 52% dos participantes, 45-60 dias após o transplante. O significado da excreção salivar de vários herpesvírus simultaneamente para o prognóstico do transplante e associação com doenças ativas não são bem conhecidas[16,17,19]. A associação e alta frequência da co-circulação dos hespesvírus em amostras de saliva após o transplante pode ser a consequência do caráter oportunista e aditivo dos herpesvírus, associado a transativação, imunossupressão e modulação de citocinas a partir do uso de imunossupressores[33,34].

Observou-se que o uso do ganciclovir reduziu a detecção salivar da maioria dos herpesvírus nos pacientes transplantados renais, com significância estatística para o EBV. Yager et al.[35], em 2017, avaliaram o efeito do valganciclovir, pró-farmaco do ganciclovir, na excreção oral de EBV em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 26 indivíduos. O valganciclovir reduziu a incidência do EBV de 61,3% para 17,8% e quantidade de vírus detectada[35]. Também foi reportado que a profilaxia com ganciclovir por 1-3 meses, após o transplante, é responsável por uma redução significativa da detecção de CMV na saliva[19].

Encontramos lesões ulcerativas orais em 14 participantes. Não observamos associação entre a presença de lesão ulcerada bucal com a excreção salivar e nem

com a viremia dos herpesvírus, este achado reforça a ideia de que a excreção salivar dos herpesvírus não tem relação com aparecimento de lesões ulceradas como as causadas por CMV e HSV 1. É importante ressaltar que o fato do herpesvírus não ser excretado na saliva, também não exime o paciente da presença de lesões. A excreção dos herpesvírus em saliva apresenta um padrão intermitente e variado na população. Por exemplo, pelo menos 70% da população libera o HSV-1 de forma assintomática pelo menos uma vez por mês[36] e poucos exibem lesão recorrente de herpes; e o EBV foi detectado em 86,6% dos receptores de transplante renal e em 46,6% dos indivíduos saudáveis em outro estudo brasileiro[37], comprovando essa variabilidade de excreção entre as populações estudadas.

5.5 Conclusão

Conclui-se que o padrão de excreção salivar dos herpesvírus é alterado após o transplante renal, especialmente o HSV-1 e EBV, e que o período crítico de mudança no perfil de excreção dos herpesvírus é de 15-20 dias após o transplante. Este perfil tende a se manter, sem alterações significantes, durante o período de 45-60 dias após o transplante. A viremia de herpesvírus não foi comum nessa população de transplantados renais, exceto pelo aumento de infecção por CMV após o transplante. Não houve concordância entre a excreção salivar e viremia, nem associação entre a presença de ulcerações orais com a excreção salivar entre os pacientes transplantados renais.

REFERÊNCIAS

1. Guggenheimer J, Eghtesad B, Stock DJ. Dental management of the (solid) organ transplant patient. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003 Apr;95(4):383-9. doi: https://doi.org/10.1067/moe.2003.150.

2. Stoopler ET, Sia YW, Kuperstein AS. Do patients with solid organ transplants or breast implants require antibiotic prophylaxis before dental treatment? J Can Dent Assoc. 2012;78:c5.

3. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2011-2018). Registro Bras Transpl. 2018 Jan/Dez;24(4).

4. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) - U.S. Department of Health & Human Services. National data. [date unknown] [citado em 18 ago. 2019]. Disponível em: https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/.

5. European Commission. Organs. [date unknown] [citado em 18 ago. 2019]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/organs_en.

6. López-Oliva MO, Flores J, Madero R, Escuin F, Santana MJ, Bellón T, Selgas R, Jiménez C. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. Nefrologia. 2017 Sep-Oct;37(5):515-25. doi: 10.1016/j.nefro.2016.11.018.

7. Jorgenson MR, Descourouez JL, Cardinale B, Lyu B, Astor BC, Garg N, Saddler CM, Smith JA, Mandelbrot DA. Risk of opportunistic infection in kidney transplant recipients with cytomegalovirus infection and associated outcomes. Transpl Infect Dis. 2019 Jun;21(3):e13080. doi: 10.1111/tid.13080.

8. Bahrami A, Shams SF, Eidgahi ES, Lotfi Z, Sheikhi M, Shakeri S. Epidemiology of infectious complications in renal allograft recipients in the first year after transplant. Exp Clin Transplant. 2017 Dec;15(6):631-5. doi: 10.6002/ect.2016.0068.

9. Abad CL, Razonable RR. α Herpes Virus Infections among renal transplant recipients. Semin Nephrol. 2016 Sep;36(5):344-350. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.05.011.

10. Le J, Durand CM, Agha I, Brennan DC. Epstein-Barr virus and renal transplantation.Transplant Rev (Orlando). 2017 Jan;31(1):55-60. doi: 10.1016/j.trre.2016.12.001.

11. Morgantetti GF, Balancin ML, de Medeiros GA, Dantas M, Silva GEB. Cytomegalovirus infection in kidney allografts: a review of literature. Transl Androl Urol. 2019 May;8(Suppl 2):S192-7. doi: 10.21037/tau.2018.10.14.

12. Johnson G, Nelson S, Petric M, Tellier R. Comprehensive PCR-based assay for detection and species identification of human herpesviruses. J Clin Microbiol. 2000 Sep;38(9):3274-9.

13. Nunes LA, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. Biochem Med (Zagreb). 2015 Jun 5;25(2):177-92. doi: 10.11613/BM.2015.018. eCollection 2015.

14. Al-Otaibi LM, Ngui SL, Scully CM, Porter SR, Teo CG. Salivary human herpesvirus 8 shedding in renal allograft recipients with Kaposi's sarcoma. J Med Virol. 2007 Sep;79(9):1357-65. doi: https://doi.org/10.1002/jmv.20929.

15. Al-Otaibi LM, Al-Sulaiman MH, Teo CG, Porter SR. Extensive oral shedding of human herpesvirus 8 in a renal allograft recipient. Oral Microbiol Immunol. 2009 Apr;24(2):109-15. doi: 10.1111/j.1399-302X.2008.00481.x.

16. Sarmento DJS, Caliento R, Souza AO, Tozetto-Mendoza TR, Palmieri M, Martins VAO, Braz-Silva PH, Gallottini M. Salivary shedding of herpesviruses in renal transplant recipients. J Investig Clin Dent. 2018 Nov;9(4):e12356. doi: 10.1111/jicd.12356.

17. de Santana Sarmento DJ, Tozetto-Mendoza TR, Masami Sumita L, Pierroti LC, Pallos D, Caliento R, Palmieri M, de Oliveira Martins VA, Gallottini M, Pannuti CS, Braz-Silva PH. Oral shedding of human herpesviruses in renal transplant recipients. Clin Oral Investig. 2018 Mar;22(2):885-91. doi: 10.1007/s00784-017-2166-3.

18. Caliento R, Sarmento DJS, Silva ÉMP, Tozetto-Mendoza TR, Tobouti PL, Benini V, Braz-Silva PH, Gallottini M. Oral shedding of HSV-1 and EBV and oral manifestations in paediatric chronic kidney disease patients and renal transplant recipients. Acta Odontol Scand. 2018 Nov;76(8):539-44. doi: 10.1080/00016357.2018.1437218.

19. Correa Sierra CB, Kourí Cardellá V, Pérez Santos L, Silverio CE, Hondal N, Florin J. Herpesviruses excretion in saliva of pediatric transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2017 Dec;19(6). doi: 10.1111/tid.12771.

20. van der Bij W, Schirm J, Torensma R, van Son WJ, Tegzess AM, The TH. Comparison between viremia and antigenemia for detection of cytomegalovirus in blood. J Clin Microbiol. 1988 Dec;26(12):2531-5.

21. Reischig T, Kacer M, Hruba P, Jindra P, Hes O, Lysak D, Bouda M, Viklicky O. The impact of viral load and time to onset of cytomegalovirus replication on long-term graft survival after kidney transplantation. Antivir Ther. 2017;22(6):503-13. doi: 10.3851/IMP3129.

22. Selvey LA, Lim WH, Boan P, Swaminathan R, Slimings C, Harrison AE, Chakera A. Cytomegalovirus viraemia and mortality in renal transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Lessons from the western Australian experience. BMC Infect Dis. 2017 Jul 17;17(1):501. doi: 10.1186/s12879-017-2599-y.

23. Večerić-Haler Ž, Bizjak B, Romozi K, Arnol M. Expanded valganciclovir prophylaxis in kidney transplant recipients is associated with lower incidence of cytomegalovirus infection. Clin Nephrol. 2017 Supplement 1;88(13):126-30. doi: 10.5414/CNP88FX27.

24. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, Aguiar W, Campos E, Gerbase-DeLima M, Franco M, Medina-Pestana J. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. Am J Transplant. 2015 Oct;15(10):2655-64. doi: 10.1111/ajt.13327.

25. Knight RJ, Graviss EA, Nguyen DT, Kuten SA, Patel SJ, Gaber L, Gaber AO. Conversion from tacrolimus-mycophenolate mofetil to tacrolimus-mTOR immunosuppression after kidney-pancreas transplantation reduces the incidence of both BK and CMV viremia. Clin Transplant. 2018 Jun;32(6):e13265. doi: 10.1111/ctr.13265.

26. Bamoulid J, Courivaud C, Coaquette A, Chalopin JM, Gaiffe E, Saas P, Ducloux D. Subclinical Epstein-Barr virus viremia among adult renal transplant recipients: incidence and consequences. Am J Transplant. 2013 Mar;13(3):656-62. doi: 10.1111/ajt.12009.

27. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi P, Xu X, Zhou XD. Saliva in the diagnosis of diseases. Int J Oral Sci. 2016 Sep 29;8(3):133-7. doi: 10.1038/ijos.2016.38.

28. Chojnowska S, Baran T, Wilińska I, Sienicka P, Cabaj-Wiater I, Knaś M. Human saliva as a diagnostic material. Adv Med Sci. 2018 Mar;63(1):185-91. doi: 10.1016/j.advms.2017.11.002.

29. Amin MM, Bialek SR, Dollard SC, Wang C. Urinary cytomegalovirus shedding in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999-2004. Clin Infect Dis. 2018 Aug 1;67(4):587-92. doi: 10.1093/cid/ciy143.

30. Pillay D, Ali AA, Liu SF, Kops E, Sweny P, Griffiths PD. The prognostic significance of positive CMV cultures during surveillance of renal transplant recipients. Transplantation. 1993 Jul;56(1):103-8. doi:10.1097/00007890-199307000-00019.

31. Amin MM, Stowell JD, Hendley W, Garcia P, Schmid DS, Cannon MJ, Dollard SC. CMV on surfaces in homes with young children: results of PCR and viral culture testing. BMC Infect Dis. 2018 Aug 13;18(1):391. doi: 10.1186/s12879-018-3318-z.

32. Gautheret-Dejean A, Aubin JT, Poirel L, Huraux JM, Nicolas JC, Rozenbaum W, Agut H. Detection of human Betaherpesvirinae in saliva and urine from immunocompromised and immunocompetent subjects. J Clin Microbiol. 1997 Jun;35(6):1600-3.

33. Yamamoto Y, Morooka M, Hashimoto S, Ihra M, Yoshikawa T. Analysis of the shedding of three β-herpesviruses in urine and saliva of children with renal disease. J Med Virol. 2014 Mar;86(3):505-11. doi: 10.1002/jmv.23782.

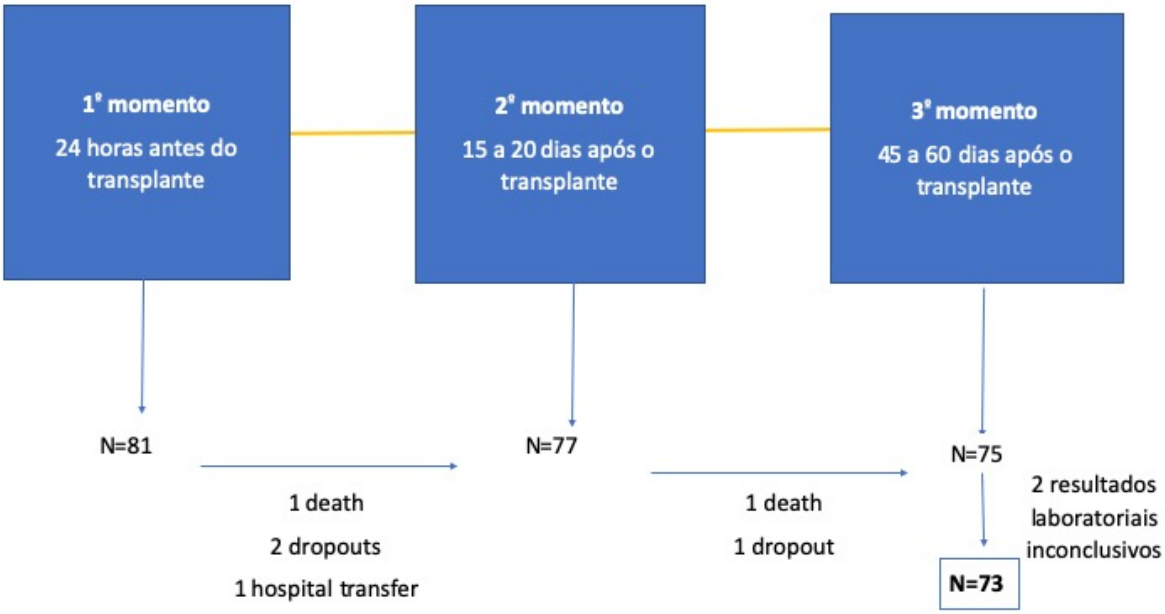
34. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. J Oral Microbiol. 2013 Oct 25;5. doi: 10.3402/jom.v5i0.22766.

35. Yager JE, Magaret AS, Kuntz SR, Selke S, Huang ML, Corey L, Casper C, Wald A. Valganciclovir for the suppression of Epstein-Barr virus replication. J Infect Dis. 2017 Jul 15;216(2):198-202. doi: 10.1093/infdis/jix263.

36. Miller CS, Danaher RJ. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus (HSV) in the oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 Jan;105(1):43-50. doi: https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.06.011.

37. Braz-Silva PH, Ortega KL, Rezende NP, Nunes FD, Magalhães MH. Detection of Epstein-Barr virus (EBV) in the oral mucosa of renal transplant patients. Diagn Cytopathol. 2006 Jan;34(1):24-8. doi: https://doi.org/10.1002/dc.20380.

Figura 5.1 - Fluxograma do estudo



Fonte: O autor.

Tabela 5.1 - Sequência de bases usadas que caracterizam o DNA da família do *Herpesviridae*

PRIMERS	Sequências (5' - 3')
HSVP1	5’-GTGGTGGACTTTGCCAGCCTGTACCC-3’
HSVP2	5’-TAAACATGGAGTCCGTGTCGCCGTAGATGA-3’
VZVP1	5’-GTCGTGTTTGATTTTCAAAGTTTATATCC-3’
VZVP2	5’-ATAAACACACAATCCGTATCACCATAAATAACCT-3’

Fonte: O autor.

Tabela 5.2 - Características clínico-demográficas dos participantes do estudo

Variável		n	%
Sexo	Masculino	37	50,7
	Feminino	36	49,3
Raça	Parda	27	37,0
	Branca	25	34,2
	Negra	21	28,8
Regime imunossupressor	Tacrolimo + Micofenolato de sódio + Prednisona	32	43,8
	Tacrolimo + Azatioprina + Prednisona	21	28,8
	Tacrolimo + Everolimo + Prednisona	14	19,2
	Ciclosporina + Azatioprina + Prednisona	6	8,2
Tabagismo	Presente	2	2,7
	Ausente	51	69,8
	Passado	20	27,5
Uso de Álcool	Presente	2	2,7
	Ausente	28	41,1
	Passado	43	58,9
Diálise	Hemodiálise	66	90,4
	Peritoneal	3	4,1
	Não realizou	4	5,5
Doador	Vivo	39	53,4
	Falecido	34	46,6
Doença base para falência renal	Hipertensão	20	27,4
	Diabetes Mellitus	11	15,1
	Glomeruloesclerose segmentar focal	10	13,7
	Rins policísticos	6	8,2
	Nefropatia por IgA	3	4,1
	Cálculo renal	3	4,1
	Lupus sistêmico	2	2,7
	Síndrome de Alport	2	2,7
	Defeito congênito de ureter	2	2,7
	Rim único	1	1,4
	Infecção urinária de repetição	1	1,4
	Indeterminado	12	16,5

Fonte: O autor.

Tabela 5.3 - Excreção salivar dos herpesvírus nos 3 momentos avaliados

Vírus	Períodos	Positivo n(%)	Negativo n(%)	TOTAL	p[(1)]
HSV-1	Pré-transplante	2 (2,7)	71(97,3)	73 (100)	
	15-20 dias após o transplante	13(17,8)	60(82,2)	73 (100)	**0,007***
	45-60 dias após o transplante	7(9,6)	66 (90,4)	73 (100)	0,180
EBV	Pré-transplante	26 (35,6)	47 (64,4)	73 (100)	
	15-20 dias após o transplante	41 (56,2)	32 (43,8)	73 (100)	**0,014***
	45-60 dias após o transplante	34 (46,6)	39 (53,4)	73 (100)	0,215
CMV	Pré-transplante	0 (0)	73 (100)	73 (100)	
	15-20 dias após o transplante	1 (1,4)	72 (98,6)	73 (100)	0,999
	45-60 dias após o transplante	1 (1,4)	72 (98,6)	73 (100)	0,999
HHV-6A	Pré-transplante	2 (2,7)	71 (97,3)	73 (100)	
	15-20 dias após o transplante	3 (4,1)	70 (95,9)	73 (100)	0,999
	45-60 dias após o transplante	3 (4,1)	70 (95,9)	73 (100)	0,999
HHV-6B	Pré-transplante	1 (1,4)	72 (98,6)	73 (100)	
	15-20 dias após o transplante	0 (0)	73 (100)	73 (100)	0,999
	45-60 dias após o transplante	1 (1,4)	72 (98,6)	73 (100)	0,999
HHV-7	Pré-transplante	55 (75,3)	18 (24,7)	73 (100)	
	15-20 dias após o transplante	54 (74,0)	19 (26,0)	73 (100)	0,999
	45-60 dias após o transplante	57 (78,1)	16 (21,9)	73 (100)	0,824

[(1)] Teste de McNemar– Os valores de “p” correspondem a associação do pré-transplante com o período de 15-20 dias após o transplante; e com o período de 45-60 dias após o transplante.

* Significância estatística (p< 0,05).

Observação: HSV-2, VZV e HHV-8 foram negativos para todas as amostras de saliva.

Fonte: O autor.

Tabela 5.4 - Relação da excreção salivar dos hespesvírus com o uso de Ganciclovir IV, no período de 15-20 dias após o transplante

Herpesvirus		Ganciclovir		$p^{(a)}$
		Sim n(%)	Não n(%)	
HSV-1	Negativo	9 (90)	51 (81)	0,679
	Positivo	1 (10)	12 (19)	
EBV	Negativo	8 (80)	24 (38.1)	**0,018***
	Positivo	2 (20)	39 (61.9)	
CMV	Negativo	9 (90)	63 (100)	0,137
	Positivo	1 (10)	0 (0)	
HHV-6A	Negativo	9 (90)	61 (96,8)	0,362
	Positivo	1 (10)	2 (3,2)	
HHV-7	Negativo	3 (30)	16 (25,4)	0,714
	Positivo	7 (70)	47 (74,6)	
TOTAL		**10 (100)**	**63 (100)**	

(a) Teste Exato de Fisher

* Significância estatística (p< 0,05).

Observação: Todas as amostras foram negativas para HSV-2, VZV, HHV-6B e HHV-8 durante o período de 15-20 dias após o transplante

Fonte: O autor.

Tabela 5.5 - Relação da excreção salivar dos herpesvírus com o uso de Ganciclovir IV, no período de 45-60 dias após o transplante

Herpesvírus		Ganciclovir		*p* [(a)]
		Sim	**Não**	
		n(%)	**n(%)**	
HSV-1	Não	10 (100)	56 (88,9)	0,583
	Sim	0 (0)	7 (11,1)	
EBV	Não	8 (80)	31 (49,2)	0,093
	Sim	2 (20)	32 (50,8)	
CMV	Não	10 (100)	61 (98,4)	0,999
	Sim	0 (0)	1 (1,6)	
HHV-6A	Não	9 (90)	61 (96,8)	0,362
	Sim	1 (10)	2 (3,2)	
HHV-6B	Não	10 (100)	62 (98,4)	0,999
	Sim	0 (0)	1 (1,6)	
HHV-7	Não	2 (20)	14 (22,2)	0,999
	Sim	8 (80)	49 (77,8)	
TOTAL		**10(100)**	**63(100)**	

[(a)] Teste Exato de Fisher

* Significância estatística (p< 0,05).

Observação: Todas as amostras foram negativas para HSV-2, VZV e HHV-8 durante o período de 45-60 dias após o transplante

Fonte: O autor.

Tabela 5.6 - Viremia dos herpesvírus nos participantes da pesquisa e seus valores de concordância com a excreção salivar, nos respectivos períodos avaliados

Vírus	Período	Negativo n(%)	Positivo n(%)	TOTAL	Concordância com a saliva k[1]	p
HSV-1	Pré-transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	15-20 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	45-60 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
HSV-2	Pré-transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	15-20 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	45-60 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
EBV	Pré-transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	15-20 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	45-60 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
CMV	Pré-transplante	72 (98,6)	1 (1,4)	73 (100)	-	
	15-20 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	45-60 dias após o transplante	64 (87,7)	9 (12,3)	73 (100)	-0,025[+]	0,706
VZV	Pré-transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	15-20 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	45-60 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
HHV-6A	Pré-transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	15-20 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	45-60 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
HHV-6B	Pré-transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	15-20 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	45-60 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
HHV-7	Pré-transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	15-20 dias após o transplante	71 (97,3)	2 (2,7)	73 (100)	-0,018[+]	0,433
	45-60 dias após o transplante	71 (97,3)	2 (2,7)	73 (100)	-0,020[+]	0,330
HHV-8	Pré-transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	15-20 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	
	45-60 dias após o transplante	73 (100)	0 (0)	73 (100)	-	

[1] Valor de Kappa [+] A força de concordância foi fraca

Fonte: O autor.

Tabela 5.7 - Diagnóstico clínico das lesões ulcerativas nos participantes da pesquisa

Paciente	HSV-1 (saliva)	Neutropenia	CMV	Histórico de trauma	Uso de everolimo	Diagnóstico clínico
15-20 dias pós-transplante						
#6	+	+	+	-	-	Úlcera neutropênica
#16	-	-	-	-	+	mIAS
#23	-	-	-	-	+	mIAS
#47	+	-	-	+	-	Úlcera traumática
#53	-	-	-	+	-	Úlcera traumática
#57	+	-	-	-	-	Herpes Labial
#68	-	-	-	-	-	Herpes Labial
45-60 dias pós-transplante						
#4	-	-	-	-	+	mIAS
#6	-	+	+	-	-	Úlcera neutropênica
#7	-	-	-	-	+	mIAS
#11	-	-	-	-	+	mIAS
#20	-	-	-	-	+	mIAS
#23	-	-	-	-	+	mIAS
#38	+	-	-	-	-	Herpes labial
#44	-	-	-	-	-	Herpes labial
#53	-	-	+	-	-	Úlcera por CMV
#66	-	-	-	+	-	Úlcera traumática

mIAS = *estomatite associado ao uso de inibidor de mTOR*
Pacientes #6, #23 e #53 tinham úlceras em ambos os momentos.

Fonte: O autor.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento destes estudos longitudinais compilou em importante evidência científica sobre o estado de saúde bucal, perfil e prevalência de lesões orais, e excreção salivar e viremia dos herpesvírus em pacientes transplantados renais no curto prazo do período pós-transplante. Foi possível concluir:

- A presença de focos infecciosos odontogênicos no pré-transplante foi associado a readmissão hospitalar/internação hospitalar prolongada, sendo esses achados associativos e não causais. A hospitalização por infecção dentária aguda foi rara, nos dois primeiros meses após o transplante renal, apesar da presença de focos odontogênicos crônicos no momento do transplante.

- As lesões orais, principalmente a candidíase e as úlceras orais, são comuns a curto prazo após o transplante renal e estão relacionadas principalmente à imunossupressão e à toxicidade dos imunossupressores. As ulcerações foram associadas ao uso do everolimo e a candidíase foi associada ao uso de azatioprina.

- O padrão de excreção salivar dos herpesvírus é alterado após o transplante renal, especialmente o HSV-1 e EBV, durante o período de 15-20 dias após o transplante. A viremia de herpesvírus não foi comum nessa população de transplantados renais, exceto pelo aumento de infecção por CMV após o transplante. Não houve concordância entre a excreção salivar e viremia, nem associação entre a presença de ulcerações orais com a excreção salivar entre os pacientes transplantados renais.

REFERÊNCIAS[1]

1. Garcia GG, Harden P, Chapman J; World Kidney Day Steering Committee 2012. The global role of kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2013 Aug;28(8):e1-5. doi: 10.1093/ndt/gfs013.

2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dados Númericos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/março – 2019. Registro Bras Transpl. 2019;25(1).

3. Gašpar M, Glavina A, Grubišić K, Sabol I, Bušić M, Mravak M, Stipetić. The oral cavity state in renal transplant recipients. Acta Stomatol Croat. 2015 Sep;49(3):204-13. doi: 10.15644/asc49/3/2.

4. Yalci A, Celebi ZK, Ozbas B, Sengezer OL, Unal H, Memikoğlu KO, Sengul S, Tuzuner A, Keven K. Evaluation of infectious complications in the first year after kidney transplantation. Transplant Proc. 2015 Jun;47(5):1429-32. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.04.056.

5. Morgantetti GF, Balancin ML, de Medeiros GA, Dantas M, Silva GEB. Cytomegalovirus infection in kidney allografts: a review of literature. Transl Androl Urol. 2019 May;8(Suppl 2):S192-7. doi: 10.21037/tau.2018.10.14.

6. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. Nat Rev Immunol. 2017 Apr;17(4):219-232. doi: 10.1038/nri.2017.7. Epub 2017 Mar

7. Mansourian A, Manouchehri A, Shirazian S, Moslemi E, Haghpanah G. Comparison of oral lesion prevalence between renal transplant patients and dialysis patients. J Dent (Tehran). 2013 Nov;10(6):487-93.

8. Rezvani G, Davarmanesh M, Azar MR, Salehipour M, Sedaghat R, Karimi F, Pazhoohi N, Ansari E, Nazhvani AD. Oral manifestations of allograft recipients before and after renal transplantation. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2014 Mar;25(2):278-84.

9. Schönfeld B, Varga Á, Szakály P, Bán Á. Oral health status of kidney transplant patients. Transplant Proc. 2019 May;51(4):1248-50. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.03.009.

[1] De acordo com Estilo Vancouver.

10. Nunes-Dos-Santos DL, Gomes SV, Rodrigues VP, Pereira ALA. Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review. Oral Dis. 2019 Jan 20. doi: 10.1111/odi.13040. [Epub ahead of print].

11. Jorgenson MR, Descourouez JL, Cardinale B, Lyu B, Astor BC, Garg N, Saddler CM, Smith JA, Mandelbrot DA. Risk of opportunistic infection in kidney transplant recipients with cytomegalovirus infection and associated outcomes. Transpl Infect Dis. 2019 Mar 20:e13080. doi: 10.1111/tid.13080.

12. Dandamudi R, Smith J, Dharnidharka VR. Renal transplantation and predisposition to opportunistic infections. Curr Opin Pediatr. 2019 Apr;31(2):226-31. doi: 10.1097/MOP.0000000000000728.

13. Sarmento DJS, Caliento R, Souza AO, Tozetto-Mendoza TR, Palmieri M, Martins VAO, Braz-Silva PH, Gallottini M. Salivary shedding of herpesviruses in renal transplant recipients. J Investig Clin Dent. 2018 Nov;9(4):e12356. doi: 10.1111/jicd.12356.

14. de Santana Sarmento DJ, Tozetto-Mendoza TR, Masami Sumita L, Pierroti LC, Pallos D, Caliento R, Palmieri M, de Oliveira Martins VA, Gallottini M, Pannuti CS, Braz-Silva PH. Oral shedding of human herpesviruses in renal transplant recipients. Clin Oral Investig. 2018 Mar;22(2):885-91. doi: 10.1007/s00784-017-2166-3.

15. Chojnowska S, Baran T, Wilińska I, Sienicka P, Cabaj-Wiater I, Knaś M. Human saliva as a diagnostic material. Adv Med Sci. 2018 Mar;63(1):185-91. doi: 10.1016/j.advms.2017.11.002.

16. Caliento R, Sarmento DJS, Silva ÉMP, Tozetto-Mendoza TR, Tobouti PL, Benini V, Braz-Silva PH, Gallottini M. Oral shedding of HSV-1 and EBV and oral manifestations in paediatric chronic kidney disease patients and renal transplant recipients. Acta Odontol Scand. 2018 Nov;76(8):539-44. doi: 10.1080/00016357.2018.1437218.

17. Correa Sierra CB, Kourí Cardellá V, Pérez Santos L, Silverio CE, Hondal N, Florin J. Herpesviruses excretion in saliva of pediatric transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2017 Dec;19(6). doi: 10.1111/tid.12771.

APÊNDICE A - Formulário de coleta de dados. Capítulo I, II e III.

Controle de ficha: _____ CONVÊNIO: _____
Data das coletas: 1ª Coleta:_____2ª Coleta_____3ª Coleta_____

DADOS DEMOGRÁFICOS			
Nome:			**Data de nascimento:**
Telefone:		**Procedência:**	
Idade: _____	**Sexo:** ( )Masculino ( ) Feminino	**Estado civil:** ( ) Solteiro(a) ( ) Viúvo (a) ( ) Separado(a) ( ) Casado(a)/União estável	**Raça:** ( ) Leucoderma ( ) Feoderma ( ) Melanoderma ( ) Outra:
Renda familiar: _____ ( ) 1-3 SM ( ) 4 - 6 SM ( ) 7 -10 SM ( ) Mais de 10 SM SM=R$ 880,00			
Profissão:			
Escolaridade: ( )Fundamental Incompleto ( ) Fundamental Completo ( )Médio incompleto ( )Médio completo ( )Superior incompleto ( )Superior completo ( )Pós-graduação			

HISTÓRICO DE TABAGISMO, ETILISMO E DROGAS ILÍCITAS		
Fuma: ( ) Sim ( ) Não	**Quantos cigarros ao dia?**	**Há quantos anos?**
Já fumou: ( ) Sim - Tempo:_____ ( ) Não	**Quantos cigarros ao dia?**	**Parou há quantos anos?**
Faz uso de drogas ilícitas: ( ) Sim – Tempo:_____ ( ) Não		**Qual?**
Já usou drogas ilícitas: ( ) Sim – Tempo:_____ ( ) Não		**Qual?**
Bebe: ( ) Sim ( ) Não	**Frequência**: ( )Nunca ( ) Diariamente ( ) Semanalmente ( ) Esporadicamente (festas e ocasiões especiais) **Há quanto tempo?**_____	
Já Bebeu: ( ) Sim – Tempo:_____ ( ) Não	**Frequência**: ( )Nunca ( ) Diariamente ( ) Semanalmente ( ) Esporadicamente (festas e ocasiões especiais) **Parou há quanto tempo?**_____	

DADOS MÉDICOS		
Data do transplante:	**Tempo de diálise:** _____ ( ) Hemodiálise ( )Peritoneal	**Tempo do transplante:**
Tipo do transplante: ( ) Doador vivo - Quem:		**( )Doador cadáver**
Doença base: ( ) Glomerulonefrite ( ) Pielonefrite ( ) Rins policísticos ( ) Diabetes ( ) Hipertensão arterial ( ) Outra:		
Comorbidades presentes no pré-transplante: ( ) Diabetes – Tipo: __ ( ) Hipertensão ( ) História de infarto do miocárdio ( ) Histórico de AVC ( ) Hepatite viral (tipo):___ ( ) Anemia ( ) Discrasia sanguínea ( ) Depressão/ansiedade ( ) Gastrite ( )Alergia a medicação-Qual?_____ ( ) Outra doença:_____		

HISTÓRIA ODONTOLÓGICA
COLETAR NO PRÉ-TRANSPLANTE
Fez tratamento odontológico pré-transplante? ( ) Sim ( ) Não
Qual(is)? ( ) Dentística ( ) Periodontia ( ) Cirurgia ( ) Endodontia ( ) Outro:
Alguém o informou sobre a necessidade de tratamento odontológico antes do transplante?( ) Sim ( ) Não
COLETAR NO PÓS-TRANSPLANTE DURANTE A 3ª COLETA (40-50 dias)
Fez tratamento odontológico pós-transplante? ( ) Sim ( ) Não
Qual(is)? ( ) Dentística ( ) Periodontia ( ) Cirurgia ( ) Endodontia ( ) Outro:
Houve dificuldade em encontrar dentista para tratamento? ( ) Sim ( ) Não ( ) Não se aplica
Qual motivo? ( ) Custo ( ) Receito do CD ( ) Medo de dentista ( ) Outro:
Você teve alguma complicação na boca neste período? ( ) Sim ( ) Não
Qual?
Período (dias após o transplante): ( ) 0-15 ( ) 16-30 ( ) > 30
Houve necessidade de internação? ( ) Sim ( ) Não

ESQUEMA DE TERAPIA IMUNOSSOPRESSORA E MEDICAÇÕES UTILIZADAS			
Medicamento	**Apresentação**	**Dose(mg)/dia**	**Posologia**
Tacrolimus			
Ciclosporina			
Micofenolato de sódio (Myfortic)			
Micofenolato de mofetila (CELLCEPT)			
Sirolimus			
Azatioprina			
Prednisona			
Sulfametoxazol + trimetoprima (Bactrim)			
Omeprazol			
Atenolol			
Furosemida			
Metformina			
Ranitidina			

DADOS BASAIS				
VARIÁVEL	**Valores de referência**	**PERIODO AVALIADO**		
		Pré-transplante (Até 7 dias antes)	**Pós-transplante (15-20 dias)**	**Pós-transplante (40-50 dias)**
Contagem de hemácias	3,9-5,03 milhões/mm^3			
Contagem de hemoglobina	12-15,5 g/dL			
Contagem de leucócitos	3.500-10.500 N/mm^3			
Contagem de neutrófilos	1700-8000 N/mm^3			
Contagem de línfocito	900-2900 N/mm^3			
Contagem de plaquetas	150.000-450.000 N/mm^3			
Glicose	75-99 mg/dL			
Cálcio iônico	1,11-1,40 mmol/dL			
Creatinina	0,6-1 mg/dL			
Uréia	10-45 mg/dL			
Sódio	137-145 mEq/L			
Potássio	3,6-5 mEq/L			
Desidrogenase lácta (DHL)	140 a 271 U/L			
PTH	15-68 pg/mL			
Anti-HCV	Não Reagente : < 0,8 Indeterminado: 0,8 a 1,2 Reagente: > 1,2			
Anti-HIV	Não Reagente : < 0,8 Indeterminado: 0,8 a 1,2 Reagente: > 1,2			
HBSAg	Não Reagente : < 0,8 Indeterminado: 0,8 a 1,2 Reagente: > 1,2			
Sorologia CMV (IgG)	Não reagente : < 6 UA/mL Indeterminado: 6 a 15 UA/mL Reagente: > 15 UA/mL			
Concentração Tracolimus	ng/mL			
Concentração Micofenolato de sódio	ng/mL			
Concentração _____	ng/mL			
Concentração _____	ng/mL			

QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA Oral Health Impact Profile (OHIP14)

PRÉ-TRANSPLANTE					
Pergunta	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
1.Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
2.Você sentiu que o sabor dos alimentos ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
3.Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?					
4.Você se sentiu incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
5.Você ficou preocupado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
6.Você se sentiu estressado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
7.Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
8.Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
9.Você encontrou dificuldade para relaxar por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
10.Você sentiu-se envergonhado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
11.Você ficou irritado com outras pessoas por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
12.Você teve dificuldades em realizar suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
13.Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
14.Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					

LEGENDA: Nunca (0), Raramente (1), Às vezes (2), Repetidamente (3) e Sempre (4).

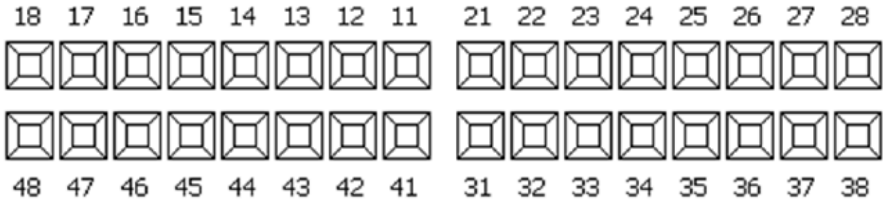
PÓS-TRANSPLANTE (DURANTE A 3ª COLETA - 40-50 DIAS)					
Pergunta	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
1.Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
2.Você sentiu que o sabor dos alimentos ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
3.Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?					
4.Você se sentiu incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
5.Você ficou preocupado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
6.Você se sentiu estressado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
7.Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
8.Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
9.Você encontrou dificuldade para relaxar por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
10.Você sentiu-se envergonhado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
11.Você ficou irritado com outras pessoas por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
12.Você teve dificuldades em realizar suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
13.Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
14.Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					

LEGENDA: Nunca (0), Raramente (1), Às vezes (2), Repetidamente (3) e Sempre (4).

DADOS CLÍNICOS			
VARIÁVEL	PERIODO AVALIADO		
	Pré-transplante (Até 7 dias antes)	Pós-transplante (15-20 dias)	Pós-transplante (40-50 dias)
Xerostomia	( ) Sim ( ) Não	( ) Sim ( ) Não	( ) Sim ( ) Não
Usa prótese	( ) Sim - ( ) PT ( ) PPR ( ) Não	( ) Sim - ( ) PT ( ) PPR ( ) Não	( ) Sim - ( ) PT ( ) PPR ( ) Não
Lesão em pele	( ) Sim ( ) Não	( ) Sim ( ) Não	( ) Sim ( ) Não
Linfonodos anormais	( ) Sim ( ) Não Característica:_____	( ) Sim ( ) Não Característica:_____	( ) Sim ( ) Não Característica:_____
Aumento de glândula salivar	( ) Sim ( ) Não ( ) Parótida ( ) Submandibular ( ) Sublingual	( ) Sim ( ) Não ( ) Parótida ( ) Submandibular ( ) Sublingual	( ) Sim ( ) Não ( ) Parótida ( ) Submandibular ( ) Sublingual
Lesão oral	( ) Sim ( ) Não	( ) Sim ( ) Não	( ) Sim ( ) Não
Característica da lesão oral	( ) Vesicular ( ) Bolhosa ( ) Ulcerativa ( ) Crostosa ( ) Outro aspecto:	( ) Vesicular ( ) Bolhosa ( ) Ulcerativa ( ) Crostosa ( ) Outro aspecto:	( ) Vesicular ( ) Bolhosa ( ) Ulcerativa ( ) Crostosa ( ) Outro aspecto:
Localização da lesão oral	( ) Palato:_____ ( ) Língua:_____ ( ) Rebordo alveolar:_____ ( ) Assoalho bucal:_____ ( ) Mucosa jugal:_____ ( ) Lábio:_____ ( ) Trígono retromolar:_____ ( ) Orofaringe:	( ) Palato:_____ ( ) Língua:_____ ( ) Rebordo alveolar:_____ ( ) Assoalho bucal:_____ ( ) Mucosa jugal:_____ ( ) Lábio:_____ ( ) Trígono retromolar:_____ ( ) Orofaringe:	( ) Palato:_____ ( ) Língua:_____ ( ) Rebordo alveolar:_____ ( ) Assoalho bucal:_____ ( ) Mucosa jugal:_____ ( ) Lábio:_____ ( ) Trígono retromolar:_____ ( ) Orofaringe:
Diagnóstico clínico da lesão oral	_____ _____	_____ _____	_____ _____
Candidíase	( ) Sim ( ) Não Tipo:_____	( ) Sim ( ) Não Tipo:_____	( ) Sim ( ) Não Tipo:_____
Leucoplasia pilosa	( ) Sim ( ) Não	( ) Sim ( ) Não	( ) Sim ( ) Não
Hiperplasia gengival medicamentosa	( ) Sim ( ) Não Grau: ( ) 1( )2 ( )3	( ) Sim ( ) Não Grau: ( ) 1( )2 ( )3	( ) Sim ( ) Não Grau: ( ) 1( )2 ( )3
Internação	( ) Sim – Motivo:_____ ( ) Não	( ) Sim – Motivo:_____ ( ) Não	( ) Sim – Motivo:_____ ( ) Não

PERFIL DA EXCREÇÃO DO HERPESVÍRUS NA SALIVA			
VARIÁVEL	PERIODO AVALIADO		
	Pré-transplante	Pós-transplante (15-20 dias)	Pós-transplante (40-50 dias)
Positividade para HSV-1	( ) Sim ( ) Não QNT:_____	( ) Sim ( ) Não QNT:_____	( ) Sim ( ) Não QNT:_____
Positividade para HSV-2	( ) Sim ( ) Não QNT:_____	( ) Sim ( ) Não QNT:_____	( ) Sim ( ) Não QNT:_____
Positividade para EBV	( ) Sim ( ) Não QNT:_____	( ) Sim ( ) Não QNT:_____	( ) Sim ( ) Não QNT:_____
Positividade para CMV	( ) Sim ( ) Não QNT:_____	( ) Sim ( ) Não QNT:_____	( ) Sim ( ) Não QNT:_____
Positividade para VZV	( ) Sim ( ) Não QNT:	( ) Sim ( ) Não QNT:	( ) Sim ( ) Não QNT:
Positividade para HHV-6 A	( ) Sim ( ) Não QNT:	( ) Sim ( ) Não QNT:	( ) Sim ( ) Não QNT:
Positividade para HHV-6 B	( ) Sim ( ) Não QNT:	( ) Sim ( ) Não QNT:	( ) Sim ( ) Não QNT:
Positividade para HHV-7	( ) Sim ( ) Não QNT:_____	( ) Sim ( ) Não QNT:_____	( ) Sim ( ) Não QNT:_____
Positividade para HHV-8	( ) Sim ( ) Não QNT:	( ) Sim ( ) Não QNT:	( ) Sim ( ) Não QNT:

CPO-D

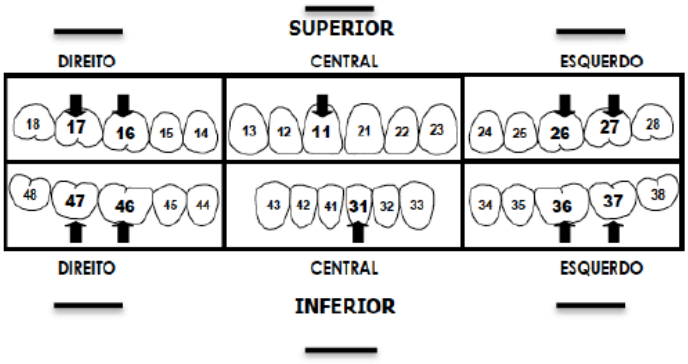


Diagnóstico	Código
Indicado para extração	/
Dente ausente	A
Dente Perdido (extração)	X
Restauração	●
Cárie	○

CPO-D individual:

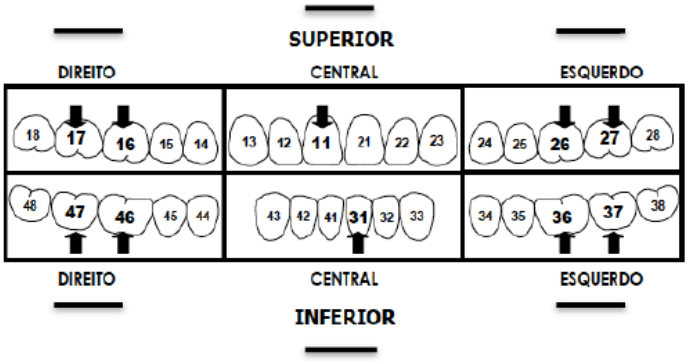
Risco: ( ) muito baixo (0,0 a 1,1) ( ) baixo (1,2 a 2,6) ( ) moderado (2,7 a 4,4)
( )alto (4,5 a 6,5) ( )muito alto (6,6 e mais)

INDICE PERIODONTAL COMUNITÁRIO



0 – Hígido
1 - Sangramento
2 – Cálculo
3 – Bolsa 4-5 mm
4 – Bolsa 6 + mm
X - Excluído

Pré-transplante	



0 – Hígido
1 - Sangramento
2 – Cálculo
3 – Bolsa 4-5 mm
4 – Bolsa 6 + mm
X - Excluído

Pós-transplante (40-50 dias)	

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da FOUSP. Capítulo I, II e III

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA SAÚDE BUCAL E PADRÃO DA EXCREÇÃO SALIVAR DOS HERPESVÍRUS EM INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS RENAIS

Pesquisador: Marina Helena Cury Gallottini

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 55976516.2.0000.0075

Instituição Proponente: Universidade de Sao Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.824.857

Apresentação do Projeto:

A emenda refere-se a inclusão do Hospital do Rim.

Objetivo da Pesquisa:

Não houve alteração do objetivo inicial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não houve alteração.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto continua viável e atendendo as normas vigentes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentada a carta de aceite do projeto no Hospital do Rim.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.824.857

objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_811715_E2.pdf	17/10/2016 22:30:37		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	21/09/2016 16:11:59	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	aceite_projeto_HRim.pdf	21/09/2016 16:10:33	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/05/2016 15:09:49	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	05/05/2016 16:04:40	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	29/04/2016 15:21:16	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_ISAS.pdf	29/04/2016 15:18:21	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 18 de Novembro de 2016

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br

ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da UNIFESP. Capítulo I, II e III

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - HOSPITAL SÃO PAULO UNIFESP-HSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA SAÚDE BUCAL E PADRÃO DA EXCREÇÃO SALIVAR DOS HERPESVÍRUS EM INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS RENAIS

Pesquisador: Marina Helena Cury Gallottini

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55976516.2.3001.5505

Instituição Proponente: Universidade de Sao Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.833.247

Apresentação do Projeto:

CEP-UNIFESP /H RIM (instituição co-participante)

O aumento da longevidade, observado nas últimas décadas, e o estilo de vida moderno levaram ao crescimento do número de pessoas com doenças renais crônicas com repercussão nefrótica e impulsionaram o número de transplantes renais realizados no Brasil e no mundo. As infecções oportunistas virais representam uma grande preocupação especialmente na fase de imunossupressão máxima do receptor do transplante renal. A detecção de diferentes vírus da família Herpesviridae na saliva de indivíduos transplantados renais já foi demonstrada na literatura. No entanto, a heterogeneidade das metodologias utilizadas e a variação dos resultados obtidos pelos diferentes autores, não nos permite conhecer o real padrão

da excreção salivar dos diferentes tipos de herpesvirus humanos nesses indivíduos. Além disso, não existem estudos prospectivos que monitorem o padrão de excreção no mesmo paciente ao longo de diferentes períodos após o transplante. O objetivo desta pesquisa é traçar um perfil da excreção salivar dos herpesvirus humanos (HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, VZV, HHV-6, HHV-7 e HHV-8) em 3 momentos distintos, em pacientes transplantados renais.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com

Objetivo da Pesquisa:

GERAL

O objetivo desta pesquisa é traçar um perfil da excreção salivar dos herpesvírus humanos (HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, VZV, HHV-6, HHV-7 e HHV-8) em 3 momentos distintos em pacientes transplantados renais.

ESPECÍFICOS

- Observar o perfil de excreção salivar dos herpesvírus em pacientes transplantados renais;
- Comparar o perfil de excreção salivar com a viremia sanguínea dos herpesvírus nos pacientes participantes da pesquisa;
- Observar o impacto da terapia imunossupressora na saúde bucal e qualidade de vida de pacientes transplantados renais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador: Riscos:

Essa pesquisa poderá, eventualmente, expor o participante da pesquisa ao dano imediato. Especificamente, o desconforto do tempo gasto para responder o formulário de pesquisa bem como para coletar a saliva e sangue, ou ao constrangimento quando se sentir que foi exposto a algo indesejável (situação psicológica) pelo instrumento de pesquisa conter variáveis clínicas. Caso o dano ocorra isoladamente, o indivíduo terá pleno direito se recusar ou retirar seu consentimento em participar da pesquisa em qualquer fase desta. Vale ressaltar que o Comitê de Ética em Pesquisa será plenamente comunicado sob quaisquer eventos relevantes que por ventura alterem o andamento normal da presente pesquisa.

Benefícios:

Essa pesquisa destaca os quatros referenciais da bioética (autonomia, não maleficência, beneficência e justiça). Dessa forma os benefícios do presente estudo serão potencialmente explorados e superiores aos riscos, resultando, pela exploração dos dados, em benefícios aos sujeitos da pesquisa. A pesquisa utilizará o termo de consentimento livre e esclarecido para o consentimento dos envolvidos na pesquisa, expondo de forma clara o respeito e a autonomia dos mesmos em participar da pesquisa. O estudo resultará no conhecimento sobre peculiaridades desses pacientes, gerando dados que serão úteis na prevenção e/ou controle das doenças causadas pelos vírus da família Herpesviridae, que afeta o bem-estar e equilíbrio desses indivíduos, além de apresentar potencial risco para rejeição dos transplantes.

Estabelecerá em amostras salivares e de soro sanguíneo quais variantes virais da família Herpesviridae são predominantes na população estudada, no decorrer do período pós-transplante, propiciando fontes para um diagnóstico e tratamento mais fundamentado. A pesquisa contribuirá para a comunidade científica, uma vez que poucos estudos na literatura abordam o tema, principalmente em uma análise prospectiva do paciente. O estudo irá servir de base científica para o desenvolvimento de programas de acompanhamento e prevenção ao paciente transplantado renal, voltados para o controle de infecções causadas pelos herpesvírus, possibilitando melhores condições de vida e uma menor morbidade desta população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo envolve o Hospital do Rim e Hipertensão -Fundação Osvaldo Ramos, vinculada a Unifesp como instituição co-participante.

Trata-se de um estudo longitudinal, tipo coorte, desenvolvido de forma prospectiva. Adicionalmente, uma parte da pesquisa apresenta delineamento laboratorial.

A pesquisa será desenvolvida em duas fases distintas: 1. Fase clínica; 2. Fase laboratorial.

A princípio a amostra será de 60 pacientes para o grupo caso e 60 pacientes para o grupo controle. A coleta dos dados, saliva e sangue dos pacientes será realizada nos Hospitais e Centros de Referência em transplantes renais da cidade de Campina Grande/PB, vinculados ao Instituto Social de Assistência à Saúde (ISAS) e no Hospital do Rim e Hipertensão, São Paulo/SP. Serão pesquisadas variáveis demográficas, clínicas e basais dos participantes do estudo, bem como o perfil da excreção salivar do herpesvírus. No momento inicial, será explicada a finalidade da pesquisa, sendo, então solicitada a participação do paciente através de assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecida. Será aplicado um questionário para mensurar o impacto da saúde bucal na qualidade de vida, para tanto será utilizada a versão reduzida do Oral Health Impact Profile (OHIP-14), validada para língua portuguesa. O OHIP-14 será aplicado em dois momentos distintos, imediatamente antes do transplante renal e no terceiro período de coleta do presente estudo (40-50 dias após o transplante). A análise do CPO-D e Índice Periodontal Comunitário será realizada de acordo com o manual do examinador do projeto SB2000 (BRASIL, 2001). Todas as normas de biossegurança serão rigorosamente seguidas. O lavado bucal e amostras de sangue serão coletados no mesmo momento, em 3 períodos distintos, sendo o primeiro imediatamente antes do transplante, o segundo 15 a 20 dias, e o terceiro período, 40 a 50 dias após o transplante. Os pacientes serão instruídos a realizar um bochecho com 10 ml de Listerine® e depositar esse líquido bochechado

em tubo coletor tipo Falcon® (50mL). As amostras serão identificadas e armazenadas a -20ºC. As coletas de sangue, dentros desses 3 periodos citados acima, já são realizadas dentro da rotina dos serviços do ISAS, como protocolo para os pacientes transplantados renais. Esta coleta é realizada por um dos profissionais responsáveis do próprio hospital no momento do exame de retorno, a coleta de fluido bucal será realizada no mesmo momento desta coleta de sangue feita pelo hospital. A presente pesquisa irá coletar parte desta amostra de sangue (1 ml) para a pesquisa dos herpesvírus. Em todas as coletas o mesmo dentista, treinado e calibrado, examinará a boca do participante, em busca de alterações que incluem cárie, doença periodontal e lesão em tecido mole e realizará a coleta de saliva. A extração de DNA viral será realizada por meio do "QIAamp DNA Mini Kit" (QIAGEN Inc., USA), seguindo o protocolo descrito no manual fornecido pelo fabricante do produto, no Laboratório de Biologia Molecular da Disciplina de Patologia Bucal, da FOUSP. A reação para amplificação do DNA viral e identificação dos tipos virais serão realizadas no Laboratório do Instituto de Medicina Tropical da FMUSP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Documentos obrigatórios apresentados para a Unifesp:Projeto Detalhado (Projeto.pdf);
TCLE (TCLE.pdf); Orçamento Orcamento.pdf;
Declaração de Instituição e Infraestrutura aceite_projeto_HRim.pdf;

Recomendações:
Nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Sem inadequações para a Unifesp com recomendação

Esclarecimento do CEP-unifesp para antes de iniciar o estudo: como a plataforma brasil não dá opção de pendência para a instituição co-participante, o CEP-Unifesp solicita que seja enviado um TCLE com dados do pesquisador e do CEP da Unifesp para que possa ser aplicado aos participantes de pesquisa da Unifesp
.

Considerações Finais a critério do CEP:
O CEP informa que a partir da data de aprovação final, é necessário o envio de relatórios semestrais (no caso de estudos pertencentes à área temática especial) e anuais (em todas as outras situações). É também obrigatória, a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_811715_E2.pdf	17/10/2016 22:30:37		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	21/09/2016 16:11:59	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	aceite_projeto_HRim.pdf	21/09/2016 16:10:33	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/05/2016 15:09:49	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	05/05/2016 16:04:40	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	29/04/2016 15:21:16	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_ISAS.pdf	29/04/2016 15:18:21	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 23 de Novembro de 2016

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

ANEXO C - Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Capítulo I, II e III

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP
FACULDADE DE ODONTOLOGIA - FO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Por meio da assinatura do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a equipe científica convida o(a) Senhor(a) para participar, de forma voluntária, da pesquisa: "AVALIAÇÃO DA SAÚDE BUCAL E PADRÃO DE EXCREÇÃO SALIVAR DOS HERPESVÍRUS EM INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS RENAIS".

Antes da assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, solicitamos que leia atentamente os itens abaixo, com intuito de esclarecimento sobre a pesquisa:

- O trabalho intitulado acima tem como objetivo conhecer como se comporta a excreção salivar dos herpesvírus humanos (HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, VZV, HHV-6, HHV-7 e HHV-8) em 3 momentos distintos (imediatamente antes do transplante, 15-20 dias, e 40-50 dias após o transplante) em pacientes transplantados renais. Procura-se, ainda, observar a saúde bucal e qualidade de vida destes pacientes, por meio, respectivamente, de exame clínico visual não-invasivo e aplicação do questionário. A pesquisa será realizada no Instituto Social de Assistência à Saúde (ISAS), na cidade de Campina Grande/PB e Hospital do Rim e Hipertensão, na cidade de São Paulo/SP
- Para participar da pesquisa é necessário uma entrevista, preencher um formulário e permitir a coleta de lavado bucal e sangue.
- As amostras coletadas serão apropriadamente armazenadas para análise do presente trabalho, por congelamento.
- Ao participante da pesquisa só caberá a autorização para que seja realizada uma entrevista, aplicação de questionário, a coleta de enxague bucal, uso de parte do sangue coletado pelo Hospital e exame clínico bucal.
- Não haverá qualquer despesa ou ônus financeiro aos participantes da pesquisa. O participante da pesquisa receberá assistência integral e imediata, de forma gratuita, bem como terá direito a indenização em caso de danos decorrente da pesquisa.
- Não haverá benefícios diretos ao participante da pesquisa, porém o desenvolvimento da pesquisa resultará no conhecimento sobre peculiaridades desses pacientes, gerando dados que serão úteis na prevenção e/ou controle das doenças causadas pelos herpesvírus, que afeta o bem-estar e equilíbrio desses indivíduos, além de apresentar potencial risco para rejeição dos transplantes. Estabelecerá, por meio da saliva e sangue, quais variantes virais dos herpesvírus são predominantes na população estudada, no decorrer do período pós-transplante, propiciando fontes para um diagnóstico e tratamento mais fundamentado. O estudo irá servir de base científica para o desenvolvimento de programas de acompanhamento e prevenção ao paciente transplantado renal, voltados para o controle de infecções causadas pelos herpesvírus, possibilitando melhores condições de vida e uma menor morbidade desta população.

- A presente pesquisa apresenta riscos mínimos, por se tratar de um estudo observacional, eventualmente, poderá expor o participante da pesquisa ao desconforto do tempo gasto para responder o formulário de pesquisa bem como para coletar a saliva e sangue.
- Os participantes da pesquisa poderão solicitar a qualquer momento os dados individuais coletados por este estudo.
- A pesquisa será realizada de forma confidencial e assegura o compromisso profissional no sigilo absoluto das informações coletados durante o estudo.
- O participante da pesquisa poderá se recusar a participar, ou retirar seu consentimento a qualquer momento da realização do trabalho ora proposto, não havendo qualquer penalização ou prejuízo para o seu atendimento no ISAS ou Hospital do Rim e Hipertensão.

- Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos, o participante poderá contatar a equipe científica pelos números: (011) 3091.7894, com Profa. Dra. Marina Helena Cury Gallottini ou pelo (083) 98837.2455 (24 horas), com Dmitry José de Santana Sarmento.

- Qualquer dúvida sobre a ética da pesquisa contactar o Comitê de Ética em Pesquisa (Seres Humanos) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. Av. Prof. Lineu Prestes, 2227 – 05508-000 – São Paulo – SP Fone: (11) 3091.7960 – E-mail: cepfo@usp.br Horário de Funcionamento: segunda a sexta-feira das 8 às 17h (exceto feriados e recesso universitário). O Comitê é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. (Resolução CNS nº 466 de 2012) Número do Parecer - FOUSP: 1.824.857. Número de Parecer UNIFESP: 1.833.247

Desta forma, eu _____, concordo voluntariamente em participar da pesquisa, uma vez que o presente termo foi lido, explicado, entendido e aceito.

( ) NÃO AUTORIZO a utilização de dados ou material biológico (sangue e saliva) em outra pesquisa.
( ) AUTORIZO a utilização de dados ou material biológico (sangue e saliva) em outra pesquisa.
( ) NÃO QUERO SER consultado da utilização dos meus dados ou material biológico (sangue e saliva) em outra pesquisa, desde que a nova pesquisa seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.
( ) QUERO SER consultado da utilização dos meus dados ou material biológico (sangue e saliva) em outra pesquisa.

Este documento é elaborado em duas vias, sendo uma do participante da pesquisa e uma do pesquisador responsável.

_____,___ de _____201_.

_____ _____

Assinatura do Pesquisador Responsável Assinatura do participante da pesquisa