

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Mestrado em Odontologia

Stephanie Anasenko Correa Borges

**PREVALÊNCIA DAS ESTOMATITES INDUZIDAS POR INIBIDORES
DE MTOR EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI**

São Paulo

2022

Stephanie Anasenko Correa Borges

**PREVALÊNCIA DAS ESTOMATITES INDUZIDAS POR INIBIDORES
DE MTOR EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para a qualificação do trabalho de Mestre em Odontologia. Orientadora: Prof.^a Dra. Fabiana Martins e Martins de Oliveira.

SÃO PAULO

Ficha catalográfica

S853p Borges, Stephanie Anasenko Correa.

Prevalência das estomatites induzidas por inibidores de mTOR em pacientes transplantados renais / Stephanie Anasenko Correa Borges. — São Paulo, 2022.

45 p.: il., color.

Dissertação (Mestrado em Odontologia) —
Universidade Santo Amaro, 2022.

Orientadora: Prof.^a Me. Dr.^a Fabiana Martins e Martins de Oliveira.

1. Estomatite aftosa. 2. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. 3. Transplante de rim. I. Oliveira, Fabiana Martins e Martins de, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Stephanie Anasenko Correa Borges

**PREVALÊNCIA DAS ESTOMATITES INDUZIDAS POR INIBIDORES DE MTOR
EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para a qualificação do trabalho de Mestre em Odontologia. Orientadora: Prof.^a Dra. Fabiana Martins e Martins de Oliveira.

São Paulo, 12 de dezembro de 2022

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Karem López Ortega

Prof. Dra. Luana de Campos

Prof.^a Dra. Fabiana Martins e Martins de Oliveira

Conceito Final: _____

Dedicatória

A Deus por ter me guiado a escolher esse caminho e ter me sido esteio a todo momento.

À toda minha família que mesmo distante sabem me apoiar e me dar forças quando eu preciso, mesmo eu só, vocês estão comigo em toda essa caminhada, principalmente minha mãe com seu jeito nada delicado de falar “anda logo eu não tenho filho fraco” e ao meu irmão que sempre me orientou a não desistir. Ao meu irmão de vida Eduardo com quem eu sei que posso contar a todo momento e sei que nunca estarei sozinha.

Aos meus amigos em especial Débora com quem venho dividindo boa parte da minha formação, Ellen que me ensinou o poder da síntese e ao Fernando minha eterna dupla dessa caminhada, sou grata a todos.

À toda a equipe da Únika Odontologia que abraçaram todo esse esforço comigo e foram muito compreensíveis quanto ao meu tempo corrido e sempre me encorajaram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os professores desse curso que tivera muita paciência e dedicação a todos nós, sempre prontos a ajudarem seja qualquer hora do dia e a ensinar colaborando imensamente para o meu desenvolvimento profissional, principalmente ao a Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk por oferecer essa oportunidade tão valiosa para o meu crescimento, além de ofertar aulas magníficas, muito obrigada.

À minha orientadora Prof.^a Dra. Fabiana Martins e Martins de Oliveira por toda sua dedicação e por não desistir dessa desorientada aqui, confesso que você se tornou uma pessoa muito especial na qual eu me espelho muito, muito obrigada por cada palavra de ensinamento e por toda a paciência. Obrigada pela oportunidade de colaborar com uma pesquisa tão grandiosa e bem desenhada, tive grandes aprendizagens com tudo isso.

Á toda a equipe de urologia do Hospital das Clínicas-FMUSP, em principal a Fabiana Agena enfermeira do setor de pesquisa que me auxiliou muito nesse período de coleta de dados além de toda a paciência da Margarete enfermeira da urologia que me auxiliou em várias coletas.

RESUMO

Os inibidores do *mTOR* (imTOR) podem atuar como antineoplásicos ou imunossupressores e apresentam efeitos adversos (EA), incluindo as estomatites orais induzidas pelo imTOR (mIAS), caracterizadas por úlceras rasas, fundo esbranquiçadas/ acinzentadas e halo eritematoso. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de mIAS em pacientes transplantados renais em uso destas medicações. O levantamento por meio do prontuário eletrônico do serviço de transplante renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), os dados obtidos foram inseridos no Excel, e foi realizada uma análise descritiva. Foram avaliados 155 prontuários. Entre os pacientes estudados, 42,6% eram do gênero feminino, 57,4% masculino (idade média 54,07 anos), motivo principal da falência renal: hipertensão arterial sistêmica (44,5%) e diabetes (21,3%). As comorbidades e EAs mais frequentes foram as infecções por poliomavírus, citomegalovírus e diabetes. Os imTOR em uso atual/passado foram o everolimo (80,1%) ou sirolimo (19,9%). Lesões orais foram relatadas em 20,5% dos prontuários, entre eles destacamos a candidíase (1,2%); herpes labial (3,2%) e mIAS (14,2%). As localizações mais frequentes de mIAS foram: borda lateral da língua, fundo de sulco, mucosa labial e jugal. Informações disponíveis sobre o tratamento, relatam o uso de corticoides tópicos e fotobiomodulação. As lesões mIAS podem ser subdiagnosticadas, na ausência de um profissional de Odontologia na equipe, mesmo assim foi observada uma alta prevalência destas lesões na população estudada.

Palavras-chave: Estomatite aftosa; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Transplante de rim.

ABSTRACT

mTOR inhibitors (imTOR) can act as antineoplastic or immunosuppressive agents and have adverse effects (AE), including imTOR-induced oral stomatitis (mIAS), characterized by shallow ulcers, whitish/gray background and erythematous halo. The aim of this study was to evaluate the prevalence of mIAS in kidney transplant patients using these medications. The survey was carried out using the electronic medical record of the kidney transplant service at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), the data obtained were entered into Excel, and a descriptive analysis was performed. 155 records were evaluated. Among the patients studied, 42.6% were female, 57.4% male (mean age 54.07 years), main reason for renal failure: systemic arterial hypertension (44.5%) and diabetes (21.3%). The most frequent comorbidities and AEs were polyomavirus infections, cytomegalovirus and diabetes. ImTOR in current/past use were everolimus (80.1%) or sirolimus (19.9%). Oral lesions were reported in 20.5% of the records, among which we highlight candidiasis (1.2%); cold sores (3.2%) and mIAS (14.2%). The most frequent locations of mIAS were: lateral border of the tongue, sulcus bottom, labial and buccal mucosa. Information available on treatment reports the use of topical corticosteroids and photobiomodulation. mIAS lesions may be underdiagnosed, in the absence of a dental professional on the team, even so, a high prevalence of these lesions was observed in the studied population.

Keywords: Aphthous stomatitis; Drug-related adverse events; Kidney transplant.

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Nomenclatura atual das doenças renais crônicas (DRC) utilizado pela KDIGO.....	15
Tabela 2 – Estágios da Doença Renal Crônica e manejo ambulatorial segundo Gaitonde DY.....	16
Tabela 3 – Contraindicações para transplante de rim único.....	18
Tabela 4 – Critérios de ensaios clínicos para eventos adversos, e definida em graus..	22
Tabela 5 – Causas da falência renal mais frequentes.....	28
Tabela 6 – Dose do imTOR que levou à mIAS (N = 22).....	29

Lista de Abreviaturas

AINES	Antiinflamatório não esteroidal
CMV	Citomegalovirus
CNI	Inibidores da calcineurina
DRC	Doença renal crônica
DRP	Doença renal policística
EVL	Everolimo
FMUSP	Faculdade de Medicina da USP
FOUSP	Faculdade de Odontologia da USP
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
imTOR	inibidores de mTOR
IMTSP	Instituto de Medicina Tropical da USP
<i>mIAS</i>	Estomatites induzidas pelo uso dos inibidores de mTOR
MMF	Micofenolato Mofetil
MMS	Micofenolato Sódio
mTOR	do inglês: <i>mammalian target of rapamycin</i>
NCI CTCAE	do inglês: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
RTRs	Receptores de transplante renal
SRL	Sirolimo
TAC	Tacrolimo
TGF	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Doença Renal Crônica	14
2.2 Fases da DRC.....	14
2.3 Tratamentos.....	16
2.3.2 Terapia renal substitutiva.....	16
2.3.2 O transplante renal	17
3.Terapia imunossupressora.....	18
3.1 Inibidores de calcineurina.....	18
3.1.1 Ciclosporina A	19
3.1.2 Tacrolimo.....	19
3.2 Antimetabólicos.....	20
3.2.1Micofenolato Mofetil.....	20
3.2.2 Micofenolato de Sódio.....	20
3.3 Inibidores de mTOR.....	21
4. OBJETIVO.....	24
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
5. RESULTADOS.....	27
6. DISCUSSÃO.....	33
7. CONCLUSÃO.....	35
8. REFERÊNCIAS.....	36
9.ANEXOS.....	38

1.INTRODUÇÃO

A doença renal crônica DRC é definida como uma estrutura ou função renal anormal com duração superior a três meses com alguma interferência direta na saúde do paciente. Existem ainda alguns indicadores que auxiliam o diagnóstico da DRC são eles a albuminúria, sedimento urinário com algum tipo de anormalidade, achados anormais nos exames de imagem, distúrbios eletrolíticos/ácido-base séricos além da taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min por 1,73 m². Como a DRC pode evoluir para uma falha total do rim e até mesmo a morte, essa condição precisar ser sempre bem estudada e diagnosticada o quanto antes, minimizando assim os danos ao organismo do paciente. (1)

A DRC é um grande problema de saúde pública mundial que afeta uma boa porcentagem da população do Brasil e do mundo. O número aproximado de pacientes em 2020 pelo censo foi de 144.779 afetados. Foi observada que a prevalência de pacientes em diálise continua a aumentar muito variando de 665 em 2019 para 684 por milhão da população brasileira em 2020. (2)

O tratamento dessa condição é realizado por diálise, hemodiálise e o transplante do órgão. O alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) é uma serina-treonina quinase conservada que apresenta uma função essencial sobre a regulação da proliferação, crescimento e sobrevivência das células do organismo. Estudos com fortes evidências de resultados onde a ativação do mTOR contribui para a rejeição do transplante renal, aumento da doença renal policística autossômica dominante (ADPKD), carcinoma de células renais e doenças renais metabólicas ou imunomediadas, (nefropatia diabética e nefrite lúpica, respectivamente). O fármaco Sirolimo é um antibiótico macrolídeo produzido por *Streptomyces hygroscopicus* e sendo um inibidor específico da via mTOR. O sirolimo (SRL) e seus análogos como o 40-O- (2-hidroxi-2-etil) derivado everolimo (EVL) são potentes inibidores da proliferação de células B e T e são amplamente utilizados para prevenir a rejeição de transplantes renais.(3)

Todos os profissionais que estão realizando cuidado desses pacientes precisam estar cientes das alterações causadas por esse tipo de medicamento, entre

elas estão a anemia, leucopenia, edema, trombozes, proteinúria, hiperlipidemia além das estomatites orais associadas ao imTOR (mIAS). (4,5)

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de mIAS em pacientes transplantados renais em uso de inibidores de mTOR, e outras toxicidades em um serviço de transplante renal da cidade de São Paulo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Renal Crônica (DRC)

A doença renal crônica (DRC) é uma doença clínica secundária algum tipo de alteração definitiva da função e/ou estrutura do rim; apresenta de forma irreversível e de evolução progressiva.(6–8)

A DRC geralmente está associada à velhice, diabetes, HA, obesidade e doenças cardiovasculares, sendo a glomerulosclerose diabética e a nefrosclerose hipertensiva as entidades patológicas mais associadas; no entanto, o diagnóstico exato é muitas vezes difícil. A glomerulosclerose diabética é caracterizada por piora lenta da albuminúria, hipertensão e declínio progressivo da TFG, às vezes com síndrome nefrótica. A nefrosclerose hipertensiva não tem marcadores distintos de dano renal, mas altas concentrações normais a altas de albuminúria podem ocorrer após o início da diminuição da TFG. Muitos pacientes com diabetes e doença renal crônica não apresentam características típicas da glomerulosclerose diabética e os achados da nefrosclerose hipertensiva são frequentemente mais graves do que o esperado devido ao nível de pressão arterial.(7)

Nos países em desenvolvimento, as causas comuns de doença renal crônica também incluem doenças glomerulares e túbulos intersticiais resultantes de infecções e exposição a drogas e toxinas.(7)

2.2 Fases da DRC

Diversos estudos mostraram relações graduais entre albuminúria aumentada e mortalidade e desfechos renais em diversos de estudos, além/independente da TFG baixa e fatores de risco para doença cardiovascular. Diante desses achados, uma conferência internacional recomendou a modificação da classificação da doença para indicar o prognóstico pela adição de estágios baseados na albuminúria e uma atualização das diretrizes de 2002 .(7)

A iniciativa *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) é um consenso mundial que classifica um indivíduo como portador de DRC se

anormalidades na estrutura ou função renal persistirem por mais de 3 meses. O sistema de classificação da DRC baseia-se de acordo com a TFG e o grau de albuminúria, sendo a primeira associada a função de excreção renal e a segunda serve como indicador de lesão glomerular. Neste sistema, a DRC é dividida em 5 estágios, conforme é demonstrado na Tabela 1. De acordo com esta classificação, o paciente em grau 5 (G5) de falência renal correspondendo à TFG <15 é indicado ao transplante renal. (9)

Tabela 1 – Nomenclatura atual das doenças renais crônicas (DRC) utilizado pela KDIGO

				Descrição e valores das categorias de albuminúria persistentes		
				A1	A2	A3
				Normal a ligeiramente aumentado	Moderadamente aumentado	Severamente aumentado
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias de TGF (ml/min/ 1,73 m ²)	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Levemente diminuído	60-89			
	G3a	Levemente a moderadamente diminuído	45-59			
	G3b	Moderadamente a gravemente diminuído	30-44			
	G4	Gravemente diminuído	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Fonte: (KDIGO, *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*, 2020)

A seguir podemos ter uma visualização mais didática sobre os estágios da doença renal crônica e o plano de ação recomendado para cada momento da doença na tabela 2 (1)

Tabela 2 - Estágios da Doença Renal Crônica e manejo ambulatorial

<i>Estágio</i>	<i>Descrição</i>	<i>TFG estimada (ml por minuto por 1,73m²)</i>	<i>Plano de ação</i>
1	Dano renal* com TGF normal ou aumentada	≥ 90	Diagnóstico e tratamento da doença renal crônica e condições de comorbidade, progressão lenta, redução do risco cardiovascular
2	Lesão renal* com TFG levemente diminuída	60 a 89	Progressão da previsão
3a	TFG leve a moderadamente diminuída	45 a 59	Avaliar e tratar complicações
3b	TFG moderadamente a severamente diminuída	30 a 44	Avaliar e tratar complicações
4	TFG Severamente diminuída	15 a 29	Preparação para terapia de substituição renal
5	Falência renal	< 15 (ou diálise)	Terapia de substituição renal se houver uremia

TFG = Taxa de filtração glomerular

* - Marcadores de dano renal são necessários para o diagnóstico de doença renal crônica estágio 1 ou 2
Adaptado de Gaitonde et al., 2017

2.3 Tratamentos

O cuidado de pacientes com DRC nas fases iniciais inclui inicialmente retardar a progressão da DRC com o uso de anti-hipertensivos tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores de receptores de angiotensina para pacientes com proteinúria acima de 500 mg/24 horas; atingir a meta de pressão arterial abaixo de 130x80 mmHg e/ou níveis de hemoglobina glicada inferiores a 7% para pacientes diabéticos; restrição proteica indicada e gerenciada por nutricionista; correção da acidose metabólica e incentivar o não consumo de tabaco assim como evitar substâncias nefrotóxicas, como contraste iodado, antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais e obstrução do trato urinário. Em estágios mais elevados, como em G4 e G5, é recomendado o preparo e conseqüentemente o uso de terapia renal substitutiva (TRS). (7,8,10)

2.3.1 Terapia renal substitutiva

A decisão de iniciar a diálise em um paciente com DRC envolve a considerações subjetivos e objetivos pelo médico e paciente, não existe então valores laboratoriais que vão indicar a terapia. Alguns aspectos podem ser levados em

consideração tais como aspectos psicológicos quanto à qualidade de vida que esse paciente pode ter, avaliação do nefrologista sobre o estado de saúde geral desse paciente levando em consideração a rapidez de declínio da função renal (principalmente aqueles com TFG menor que 20 ml/min seguindo declinando), e riscos associados com a TRS (6)

Após a escolha correta da TRS é necessário iniciar as etapas para o tratamento, iniciando com a confecção da fístula arteriovenosa para hemodiálise, treinamento em diálise peritoneal, implante do cateter de Tenckhoff, sorologia para hepatite B, C e HIV. (6)

Segundo o censo brasileiro de 2020 a hemodiálise continua sendo o tratamento mais escolhido para a maioria de médicos e pacientes chegando a até 92,6% enquanto apenas 7,4% dos pacientes são tratados com diálise peritoneal. Esses tratamentos são oferecidos pelo sistema público de saúde para 81,6% dos pacientes e pelos convênios de forma privada para 18,4% dos pacientes nas unidades participante pode ser visualizado na tabela 5 abaixo. (2)

Pacientes que apresentem condições podem ser encaminhados para ambulatórios especializados em avaliação pré-transplante renal. Logo que o paciente apresentar TFG muito reduzida e/ou sintomas compatíveis, como náuseas, vômitos, emagrecimento, soluços, entre outros, deve solicitar TRS com urgência. (6)

2.3.2 O transplante renal

O melhor procedimento de substituição renal a longo prazo é o transplante renal. Comparado aos métodos de diálise, aumenta a sobrevida dos pacientes. Porém nem todos os pacientes dialíticos estão aptos a receberem o transplante. (11)

As contraindicações para um transplante renal podem ser tumores malignos ou infecções que não podem ser curadas, doenças cardíacas e vasculares graves também podem limitar o transplante. As contraindicações absolutas e relativas para a realização do transplante renal único estão descritas na tabela 3

Tabela 3. Contraindicações para transplante de rim único

Contraindicações relativas	Contraindicações absolutas
Doença arterial coronariana ativa ou insuficiência cardíaca avançada Cirrose ou fibrose hepática avançada	Malignidade aguda (exceto câncer de pele não melanoma)
Doença periférica ou cerebrovascular avançada Idade avançada	Infecção ativa pelo vírus da imunodeficiência humana (pacientes tratados podem ser elegíveis)
Obesidade/Fumar	Abuso agudo de substâncias
Úlcera péptica ativa ou doença inflamatória intestinal Descumprimento habitual	Outra infecção ativa (excluindo hepatite C) Doença crônica com expectativa de vida curta Psicose mal controlada
Situação psicossocial ou financeira precária que ameaça cuidados pós-transplante adequados	Doença cardíaca, pulmonar ou hepática em estágio terminal (considerar transplante combinado) Barreiras anatômicas que impedem o transplante

Adaptado de Augustine, 2018

3. Terapia imunossupressora

Após a realização do transplante, a utilização de drogas imunossupressoras constitui a base do tratamento, pois reduzem as taxas de rejeição e aumentam a sobrevida do enxerto. São utilizados para tratamento de indução (imunossupressão inicial logo nos dias seguintes ao transplante), que inclui os seguintes anticorpos policlonais como as globulinas anti-timócito (Timoglobulina®, ATG®) e a imunoglobulina intravenosa (Flebogamma®), basiliximabe (Simulect®), rituximabe e o belatacept (Nulojix®).

Já o tratamento de manutenção serve para tratar episódios de rejeição que possam ocorrer ao longo da vida do enxerto. As terapias neste caso geralmente são triplas e incluem o uso de um corticoide (prednisona) em conjunto.

3.1 Inibidores de calcineurina

3.1.1 Ciclosporina A

Foi incluída como imunossupressor na década de 1980 e permitiu o aumento do número de transplantes, porém seu uso está em queda devido ao surgimento de novas medicações. A ciclosporina é um polipeptídeo cíclico derivado do fungo *Tolypocladium inflatum* que se liga à ciclofilina (proteína citoplasmática LT) e esse complexo ciclosporina-ciclofilina inibe a calcineurina, responsável por estimular a expressão de genes como IL-2 e seu receptor, essencial para a proliferação de LT. Entre os efeitos adversos de interesse odontológico, pode-se destacar a hiperplasia gengival medicamentosa. (12)

3.1.2. Tacrolimo

Descoberto na década de 1990, e se apresenta hoje como o principal imunossupressor. É um macrolídeo derivado de um fungo (*Streptomyces Tsukubaensis*) que se liga à imunofilina FKBP, formando o complexo tacrolimo-FKBP que bloqueia a ação da calcineurina o que apresenta-se sendo similar à ciclosporina.(12)

Os efeitos adversos mais comuns associados ao uso do tacrolimo incluem a nefrotoxicidade, hiperglicemia e diabetes, hipercalcemia, tosse, *rash* cutânea, e no trato gastrointestinal diarreia, náusea e estomatites.(10)

O uso dos inibidores da calcineurina (CNIs) de modo geral têm sido uma opção dos tratamentos imunossupressores no transplante renal. Entretanto eles apresentam uma alta nefrotoxicidade e aumento de risco cardiovascular. No entanto, dependendo do grau dos efeitos adversos, alguns protocolos sugerem a retirada da CNI como uma forma de melhorar a função do aloenxerto renal e diminuir a toxicidade.(13)

3.2. Antimetabólicos

3.2.1. Micofenolato de mofetil

O Micofenolato de mofetil (MMF) é um imunossupressor normalmente usado como terapia adjuvante também é usado para outras doenças renais antes do transplante, incluindo nefrite lúpica. As taxas de rejeição de rins transplantados com MMF associado a corticoides são de cerca de 40%, de modo que a droga não é potente o suficiente para ser usada dual, mas sim em terapias triplas com um inibidor de calcineurina ou inibidores da mTOR. Os efeitos colaterais incluem toxicidades gastrointestinais em até 20% dos pacientes, como diarreia e leucopenia, que está associada a infecções virais. (14)

Em cavidade oral, alguns poucos relatos descrevem a formação de ulcerações extensas que acometem a mucosa oral. Clinicamente, estas lesões geralmente apresentam como característica o fato de serem dose-dependentes, ou seja, sua resolução ocorre após redução da dose ou até conversão da terapia imunossupressora. (15)

3.2.2 Micofenolato de sódio

O Micofenolato de Sódio (MMS) assim como o MMF, é um dos compostos do ácido micofenólico (MPA), mas na forma de sal sódico. In vivo, a molécula ativa MPA inibe reversivelmente a inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), necessária para a síntese de guanina monofosfato e impede a proliferação de linfócitos B e T. Em relação a outros tipos de células, os linfócitos são altamente dependentes do resgate e da síntese de novo de nucleotídeos de guanina, tornando essas células propensas à citotoxicidade do MPA. Os eventos adversos mais comuns associados a MMS incluem a diarreia e leucopenia. (16)

3.3 Inibidores de mTOR

Inibidores de mTOR são divididos em três grandes grupos de acordo com seus locais de ação: os inibidores alostéricos de mTOR que se ligam ao domínio FRB; inibidores de mTOR competitivos com ATP que se ligam ao domínio KIN e inibidores de sítio de ligação dupla, além dos inibidores de mTOR de alvo duplo, estes últimos ainda estão em estudo.(17)

Os inibidores alostéricos de mTOR, são compostos pela rapamicina e seus análogos. O sirolimo (SRL), foi o primeiro inibidor de mTOR conhecido, isolado de um microrganismo, o *Streptomyces hygroscopicus*, e aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1999 principalmente como um imunossupressor, com seu uso indicado para a prevenção da rejeição de transplantes de órgãos sólidos.(15)

Os análogos da rapamicina, como o temsirolimo, everolimo (EVL) e ridaforolimus, retêm a estrutura principal da rapamicina o que melhoram a solubilidade e as propriedades farmacocinéticas. O everolimo, inicialmente usado como imunossupressor, também foi aprovado para o tratamento de doenças oncológicas, incluindo carcinoma de células renais avançado, astrocitoma subependimário de células gigantes e esclerose tuberosa e mais tarde também foi usado no tratamento do câncer de mama.(12,17)

Os usos dessas medicações podem acarretar algumas reações adversas que incluem, hiperlipidemia, doença pulmonar intersticial, edema periférico, proteinúria, trombocitopenia e eventos de cicatrização de feridas e como estomatite/ulceração bucal etc.(18)

Clinicamente, a estomatite associada a inibidores de mTOR é comumente descrita como aftosa (ou seja, de aparência semelhante a aftas) e manifesta-se como úlceras superficiais, discretas, ovais com um centro branco ou cinza circundado por halos ou margens eritematosas bem-marcadas. As lesões são tipicamente de 1 cm ou menos de diâmetro e confinadas a áreas mucosas móveis não queratinizadas propensas a fricção local, incluindo o interior dos lábios, as superfícies ventral e lateral da língua e o palato mole. (19,20)

As estomatites por imTOR não possuem uma classificação própria, sendo utilizada as classificações para as mucosites orais como a *National Cancer Institute Common Terminology Criteria (NCI-CTCAE)* conforme demonstrado na tabela 4. (21)

Tabela 4. Critérios de ensaios clínicos para eventos adversos, e definida em graus

GRAU 1	sintomas mínimos com dieta normal, não necessitando de intervenção médica
GRAU 2	sintomático, pode comer e beber uma dieta modificada, sintomas respiratórios que requerem intervenção médica, mas não interferem nas atividades da vida diária;
GRAU 3	sintomático, afetando a capacidade de comer e beber adequadamente, sintomas respiratórios afetando as atividades da vida diária;
GRAU 4	sintomas com consequências com risco de vida

Geralmente a mIAS tende a ocorrer precocemente dentro de uma média de duas a três semanas do início do tratamento com inibidores de mTOR, podendo também ocorrerem após esse período em menos frequência. (2,22,23)

Ao avaliar pacientes com estomatite, os profissionais de saúde devem descartar outras causas potenciais de sintomas, incluindo infecções virais para que o tratamento seja correto. Para a maioria dos pacientes, a gravidade da estomatite associada ao EVL é mais frequentemente de grau 1 ou 2; no entanto, para uma pequena porcentagem de casos, os sintomas podem ser mais graves. O nível de dor relacionada à estomatite está frequentemente relacionado ao grau em que os sintomas afetam a vida diária dos pacientes e ajuda a determinar a estratégia de manejo necessária para esse paciente.(19)

As mIAS são predominantemente tratadas com medidas de cuidados de suporte ou redução da dose, e geralmente houve uma diminuição na ocorrência e gravidade com os ciclos subsequentes de tratamento. (19,23)

Poucos estudos são dedicados ao manejo destas lesões, enxaguantes bucais como tratamentos paliativos incluindo anestésicos tópicos, colutórios à base de (lidocaína/hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e suspensão de dimeticona/difenidramina; partes iguais) e bochechos com solução salina são descritos como de eficácia variável no tratamento.

Pacientes tratados com pasta de triancinolona (tópica de menor potência) apresentaram pouca ou nenhuma melhora clínica, se comparada à solução de

dexametasona e propionato de clobetasol. Melhores respostas foram obtidas com o uso do gel de clobetasol 0,05% e solução de dexametasona 0,1 mg/ml. A solução de dexametasona foi enxaguada por 5 min (e expectorada) e o gel de clobetasol foi aplicado localmente nas lesões; ambos eram normalmente usados 2-4 vezes ao dia. (23,24)

A estomatite está entre as toxicidades limitantes de dose mais frequentemente observadas associadas a essa medicação, muitas vezes exigindo interrupção ou redução da dose (19,23,25,26). As estomatites ocorrem em uma porcentagem alta de pacientes, apresenta-se em cerca de 70% entre pacientes oncológicos, no entanto no transplante renal este número varia entre 7 a 34%.(18,22)

A frequência das mIAS é relatada geralmente em estudos clínicos que avaliam a segurança e a eficácia dos imTOR em transplantados renais, no entanto, estudos que avaliem não somente a presença, mas também os aspectos clínicos e o manejo destas lesões são escassos na literatura.

4. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de mIAS em pacientes transplantados renais em uso da medicação imTOR e a presença de outras toxicidades possivelmente associadas à essas medicações.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

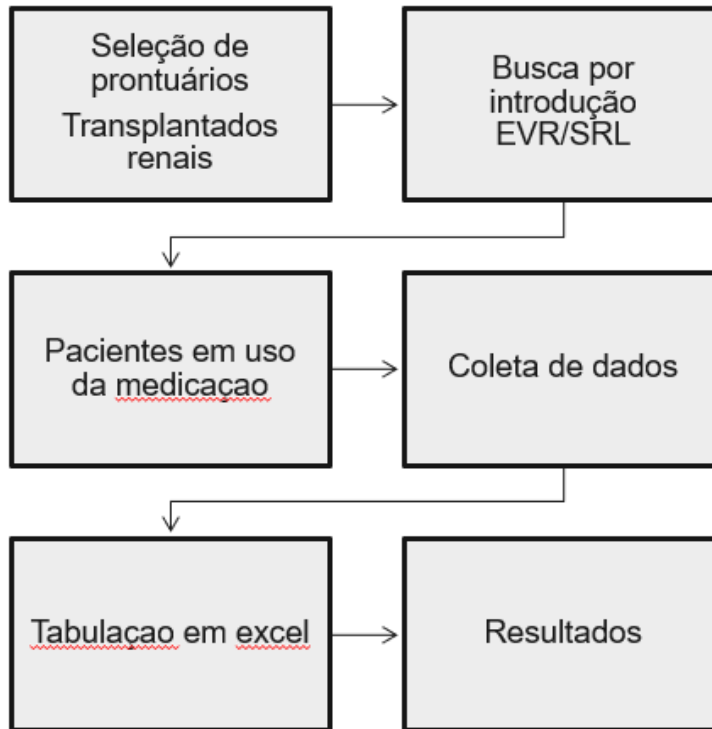
Esse é um estudo epidemiológico que faz parte do projeto financiado pela Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, número do processo, 2018/02568-8) intitulado “Caracterização e estudo de citocinas e infecções virais em lesões de estomatite relacionadas ao uso de inibidores de mTOR em pacientes transplantados renais”, submetido e aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP), com coparticipação da Faculdade de Odontologia da USP (FOUSP) e o Instituto de Medicina Tropical da USP (IMTSP) representado pelo número CAAE: 90602418.4.0000.0068.

Foram avaliados os prontuários eletrônicos pelo sistema do serviço de transplante renal do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP). Foram incluídos todos os pacientes sob tratamento com inibidores de mTOR do tipo: everolimo ou sirolimo, usadas em combinação com outros imunossupressores.

As buscas foram realizadas por meio de um prontuário eletrônico do serviço, por duas pesquisadoras calibradas. A pesquisa inicial consistiu na identificação dos pacientes que faziam uso de imTOR. Uma vez que foram obtidos tais dados, as pesquisadoras leram os prontuários destes pacientes. Foram consideradas as informações relativas após o início da terapia com imTOR, esta poderia ser logo pós TX renal imediato ou na troca de regime imunossupressor.

As variáveis incluíram: sexo, idade, motivo da perda do rim, momento do transplante, tempo de transplante, doador vivo ou falecido, uso de imunossupressores como a prednisona, acrescida do Micofenolato mofetil (MMF), micofenolato sódico (MMS) e tacrolimo (TAC), e inibidores de mTOR: EVL e SRL, presença de mIAS, dosagem que levou ao surgimento das estomatites, conduta frente às mIAS, tempo de surgimento das lesões, conduta pós estomatites, perda do enxerto, perda de peso, erupções cutâneas, anemia, episódios de diarreia, plaquetopenia, leucopenia, hiperglicemia, neutropenia, viremia para poliomavirus humano e citomegalovírus (CMV) .

Fluxograma 1. Metodologia utilizada na pesquisa



Fonte: a autora.

A interface do prontuário eletrônico do serviço de transplante renal do HC-FMUSP é demonstrada na figura 2.

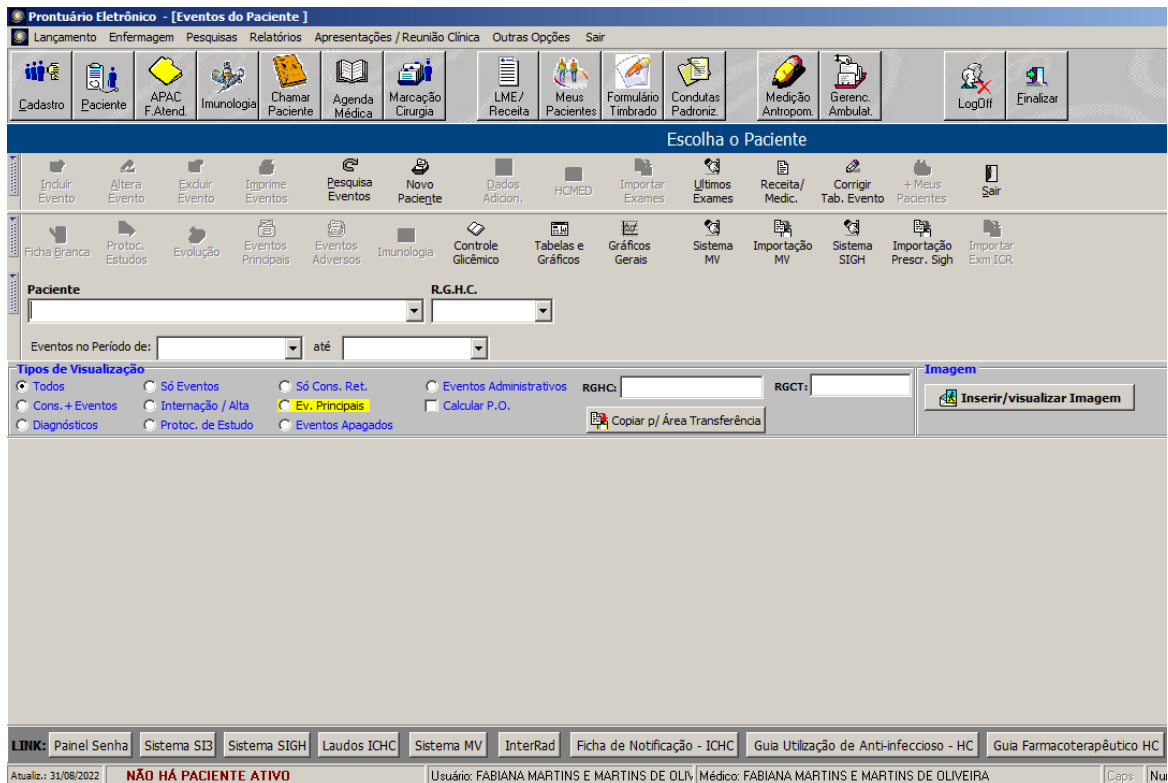


Figura 2. Interface do prontuário eletrônico do HC-FMUSP. Fonte: a autora.

4. RESULTADOS

Em levantamento inicial, foram encontrados 465 prontuários. Ao todo foram analisados 155 prontuários pelo sistema do HCFMUSP, desses 57,4% eram do sexo masculino e 42,6% do sexo feminino, com idade média desses pacientes eram de 54,2 anos de idade. A maioria dos enxertos eram de origem cadavérica em 92,9% dos avaliados. A razão pela qual eles necessitaram do transplante foram variadas, onde as mais comuns foram Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) com 27,4%, portadores de diabetes com 9%, HAS em conjunto com diabetes 3,4%, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) com 5,5%, Doença Renal Policística (DRP) com 5,5% dos casos, os demais pacientes apresentaram alterações como síndrome nefrótica, abuso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), glomerulonefrites, nefropatia por IgA, doenças congênitas entre outras, essas informações podem ser melhor visualizadas na tabela 5.

Tabela 5. Causas da falência renal mais frequentes

Doença de base	Porcentagem afetada
HAS	27,4%
Diabetes	9%
LES	5,5%
DRP	5,5%
Glomerulonefrites	4,1%
HAS + diabetes	3,4%

Fonte: a autora.

A maioria dos pacientes faziam uso de Tacrolimo (58,2%) MMF (8,2%), MMS (19,1%), SRL (26,0%) e EVL (80,1%), associados geralmente a um tipo de corticoide, que na maioria das vezes era a prednisona. Os imunossupressores que eram presentes nos esquemas imunossupressores estão exemplificados no anexo E.

Entre os prontuários avaliados, foram descritas mIAS em um total de 14,2% dos casos, entre estes, 20 estavam em tratamento com EVL e 6 SRL. O tempo médio do aparecimento das lesões foi de 22,2 dias, e a dose média foi 4,6 mg (Tabela 7).

Alguns dos pacientes que foram encaminhados para avaliação para os pesquisadores deste estudo observaram os aspectos clínicos das lesões. As características das lesões eram úlceras rasas com halo eritematoso, região interna com pseudomembrana esbranquiçada e dolorosa que era a principal queixa dos pacientes elas apareciam em região de mucosa móvel e borda de língua, segue abaixo a tabela 7 onde apresenta as dosagens que levaram ao surgimento dessas lesões.

Tabela 6. Dose do imTOR que levou à mIAS (N = 22)

Paciente	imTOR	Dose (mg /dia)
1	EVL	4
2	EVL	4
3	EVL	6
4	EVL	3
5	SRL	4
6	SRL/EVL	4
7	SRL/EVL	3
8	SRL/EVL	4
9	EVL	10
10	EVL	4
11	EVL	5
12	EVL	3
13	EVL	4
14	EVL	6
15	EVL	1
16	EVL	8
17	SRL/EVL	4
18	SRL/EVL	3
19	EVL	8
20	EVL	4
21	EVL	4
22	EVL	4
	Média	4,5mg

Fonte: a autora.

Além da presença das estomatites por uso de imTOR estes pacientes também apresentaram algumas alterações clínicas e laboratoriais que provavelmente estão associadas aos imunossupressores em uso e estão representadas pelo quadro 1 onde o (X) representa a alteração correspondente. Os dados relativos a estas alterações na N total de pacientes do estudo estão demonstrados no anexo G.

No quadro 1 observamos que entre os pacientes que exibiam miAS, onde 9 pacientes exibiam redução de peso, 11 com anemia, 7 apresentaram diarreia e 8 com plaquetopenia, 9 apresentaram leucopenia, 6 com neutropenia e 5 com hiperglicemia.

Outro evento adverso comum a estes pacientes é a presença de dermatites/erupção cutânea, presente em 13 dos prontuários avaliados e descrita em apenas 1 paciente com miAS. A viremia por CMV e poliomavirus foi notada em 7,7 e 21,9% respectivamente, entre os pacientes descritos com miAS, a viremia positiva para CMV foi observada em 3 pacientes (Quadro 1).

Quadro 1. Outras alterações nos pacientes acometidos pela miAS

Paciente	Redução de peso	Anemia	Diarreia	Plaquetopenia	Leucopenia	Neutropenia	Hiper-glicemia	Erupção Cutânea	CMV
1	X	X		X	X				
2	X	X	X	X	X	X	X		
3	X	X	X						
4	X	X		X	X				
5									
6									
7	X	X	X						
8					X	X			
9				X			X		
10			X			X			
11			X					X	
12	X	X		X	X		X		X
13	X	X			X	X			X
14	X	X		X	X	X	X		X
15			X	X					
16	X	X		X	X	X	X		
17									
18			X						
19		X							
20		X			X				
21									
22									

Fonte: a autora.

Nos poucos relatos observados nos prontuários, o tratamento realizado a esses pacientes foi o protocolo do HCFMUSP onde era utilizado pomadas à base de triancinolona acetônida 1mg/g e a diminuição da dosagem da droga ou até mesmo a

interrupção desta. Alguns pacientes foram encaminhados ao Centro de atendimento a pacientes especiais da Faculdade de Odontologia da USP (CAPE- FOUASP) para receberem outros protocolos como a fotobiomodulação e prescrição de clobetasol gel 0,05%.

Outras alterações orais encontradas incluem herpes labial (4), candidíase (2), edema facial e labial (2), câncer de lábio (2), aumento gengival (1) essas entraram na contagem de “outros” (anexo G).

Entre os pacientes acometidos com mIAS 45,5%, (10/22) tiveram redução na dose da medicação e 23,3% (6/22) teve seu tratamento com a medicação interrompida por esse motivo. A seguir exemplificamos um caso de um paciente que foi encaminhado para avaliação e tratamento de múltiplas lesões por imTOR (Figuras 1 e 2).

Figura 3. Exemplo de paciente do serviço que foi encaminhado para o CAPE para tratamento



Figura 4. Lesão em lábio inferior após tratamento com corticoides tópicos, fotobiomodulação e ajuste da dose de EVL



5. DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo principal avaliar a prevalências de mIAS em RTRs, condição que por vezes é subnotificada em âmbito hospitalar. Nossos resultados mostraram que 14,2% dos pacientes apresentavam lesões orais caracterizadas como mIAS, principalmente no primeiro mês pós transplante.

No estudo de meta-análise de Rugo et.al, um total de 1.455 pacientes oncológicos tratados com EVL foram incluídos, 973 pacientes (67%) apresentaram estomatite, onde os primeiros episódios ocorreram dentro das primeiras 8 semanas pós introdução da medicação; apesar da discrepância na incidência das lesões, o surgimento delas foram muito compatíveis com nosso estudo.(26)

Em outro estudo que avaliou o uso de imTOR em oncologia, o tempo médio para o aparecimento das lesões após o início da terapia com inibidor de mTOR foi de 10 dias (intervalo de 4 a 25 dias) e todas as lesões exibiam aspecto aftoso, ovoides, superficiais, bem demarcadas, com pseudomembrana branco-acinzentada assim como em nosso estudo evidenciou também essas características.(24)

Martins et.al em 2013 em revisão sistemática descreveu a ocorrência de eventos adversos gerais em 74,4% dos pacientes (2033/2734), sendo a estomatite/mucosite oral uma das alterações mais frequentes (1493/2033, 73,4%). As lesões orais foram descritas em alguns estudos como ulcerações orais dolorosas e de longa duração que se assemelhavam a estomatite aftosa ou lesões herpéticas podendo elas serem caracterizadas como mIAS. Em alguns pacientes, especialmente aqueles com graus 3 ou 4, foi caracterizada como múltiplas ulcerações dolorosas que muitas vezes exigiam suporte nutricional. Ainda encontraram em dezessete estudos que as lesões apareceram tipicamente durante o primeiro ciclo de terapia, muitas vezes na primeira semana o que acorda com nosso estudo e outras pesquisas.(23)

Revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e a segurança no uso do EVL em RTRs foram observados os seguintes efeitos adversos como anemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipocalcemia, proteinúria, estomatite, estomatites e acne. Efeitos adversos também bem frequentes no presente trabalho. (21,27)

Antes da introdução dos inibidores de mTOR em oncologia, estomatites aftosas foram observadas em vários estudos com SRL em regimes imunossupressores. Estes parecem ser diferentes quando comparados à estomatite associada ao inibidor mTOR em pacientes oncológicos. Essa diferença provavelmente se deve à administração concomitante de terapia imunossupressora, como corticoides e inibidores de calcineurina, reduzindo a frequência e a intensidade das toxicidades orais em transplantados. Tais fármacos são inclusive eficazes no tratamento de casos graves de mucosites.(22,24,28)

No presente estudo, quase 100% dos pacientes também fazem o uso da prednisona, além de 58,2% fazerem do uso combinado com outros imunossupressores. Além disso, a prevalência de toxicidade oral e dermatológica, também pode ser diminuída devido ao ajuste da dose, reduzindo assim a toxicidade, assim como foi realizado em alguns dos nossos casos de mIAS observados. (28)

Ainda relatado no estudo de Boers-Doets et.al, quase 10% dos pacientes com mIAS tiveram a necessidade de uma modificação da dosagem ou interrupção do tratamento, enquanto quase metade necessitou de terapias de suporte para controle dos sintomas assim como em nosso estudo cerca de 26,7% tiveram a necessidade de interromper o tratamento e 53,3% necessitaram de diminuição da dose.(28)

Reconhecer os sinais e sintomas da estomatite associada ao inibidor de mTOR e distingui-los da mucosite comumente associada à quimioterapia ou radioterapia são os primeiros passos importantes para o manejo correto das lesões e para estabelecer um maior conforto ao paciente. A mucosite induzida por radioterapia/quimioterapia geralmente apresenta uma pseudomembrana fibrinosa com detritos celulares e ausência de eritema periférico, e tende a se manifestar concomitantemente com complicações gastrointestinais, como náusea ou diarreia.(17) Efeitos adversos que não ocorrem com frequência em uso de imTOR.

Uma vez que o paciente se torna um receptor do transplante renal, o seu manejo dependerá do conhecimento de diversas especialidades clínicas como a imunologia, farmacologia, nefrologia, endocrinologia, infectologia e da odontologia. Por este motivo, o estudo e a identificação de toxicidades orais associadas a fármacos é de suma importância para o adequado acompanhamento deste grupo de pacientes.

6. CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que as estomatites pelos inibidores de imTOR são um problema comum em pacientes estudados, estas lesões são dose-dependentes e por vezes associadas a mudanças na dosagem ou até mudanças no esquema imunossupressor.

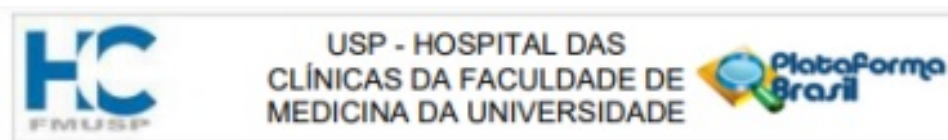
7. REFERÊNCIAS

1. Gaitonde DY, Cook DL, Rivera IM. Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation. *Chronic Kidney Dis.* :9.
2. Nerbass FB. Brazilian Dialysis Survey 2020. 2020;9.
3. Ma MKM, Yung S, Chan TM. mTOR Inhibition and Kidney Diseases. *Transplantation.* fevereiro de 2018;102(2S):S32–40.
4. Divers J, O’Shaughnessy J. Stomatitis Associated With Use of mTOR Inhibitors: Implications for Patients With Invasive Breast Cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 1º de agosto de 2015;19(4):468–74.
5. Zaza G, Tomei P, Ria P, Granata S, Boschiero L, Lupo A. Systemic and Nonrenal Adverse Effects Occurring in Renal Transplant Patients Treated with mTOR Inhibitors. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:1–13.
6. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Médica Bras.* 2020;66(suppl 1):s03–9.
7. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet.* janeiro de 2012;379(9811):165–80.
8. van Rijn MHC, van de Luitgaarden M, van Zuilen AD, Blankestijn PJ, Wetzels JFM, Debray TPA, et al. Prognostic models for chronic kidney disease: a systematic review and external validation. *Nephrol Dial Transplant.* 27 de setembro de 2021;36(10):1837–50.
9. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer.* 21 de dezembro de 2017;3(1):17088.
10. Neyra JA, Chawla LS. Acute Kidney Disease to Chronic Kidney Disease. *Crit Care Clin.* abril de 2021;37(2):453–74.
11. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med.* fevereiro de 2018;85(2):138–44.
12. León LM, García EG, López MO, Afonso S, Santana MJ. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y PROTOCOLOS PARA EL TRASPLANTE. :11.
13. Sahin S, Gürkan A, Uyar M, Dheir H, Turunç V, Varilsuha C, et al. Conversion to Proliferation Signal Inhibitors–Based Immunosuppressive Regimen in Kidney Transplantation: To Whom and When? *Transplant Proc.* abril de 2011;43(3):837–40.
14. Moes DJAR, Guchelaar HJ, de Fijter JW. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *Drug Discov Today.* outubro de 2015;20(10):1243–9.
15. Tenório JR, Tuma M, Martins F, Ortega KL, Cristelli M, Gallottini M. Diagnosis and management of oral ulcerations associated with mycophenolate mofetil in kidney transplantation. *Spec Care Dentist.* novembro de 2020;40(6):605–10.

16. Hiramoto LL, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO, Felipe CR. Tolerability of mycophenolate sodium in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharm*. dezembro de 2018;40(6):1548–58.
17. Mao B, Zhang Q, Ma L, Zhao DS, Zhao P, Yan P. Overview of Research into mTOR Inhibitors. *Molecules*. 19 de agosto de 2022;27(16):5295.
18. Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O, Basic-Jukic N, Cassuto E, Kim DY, et al. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation*. setembro de 2019;103(9):1953–63.
19. Divers J, O’Shaughnessy J. Stomatitis Associated With Use of mTOR Inhibitors: Implications for Patients With Invasive Breast Cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 1º de agosto de 2015;19(4):468–74.
20. 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*. 2009;NA-NA.
21. Kumar J, Reccia I, Kusano T. Is Early Conversion to mTOR Inhibitors Represent a Suitable Choice in Renal Transplant Recipients? A Systemic Review of Medium-term Outcomes. :9.
22. Lo Muzio L, Arena C, Troiano G, Villa A. Oral stomatitis and mTOR inhibitors: A review of current evidence in 20,915 patients. *Oral Dis*. março de 2018;24(1–2):144–71.
23. Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, Sonis S, Gallottini M, George S, et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol*. abril de 2013;49(4):293–8.
24. de Oliveira MA, Martins e Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, George S, et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol*. outubro de 2011;47(10):998–1003.
25. Sonis S, Andreotta P, Lyng G. On the pathogenesis of mTOR inhibitor-associated stomatitis (mIAS)-studies using an organotypic model of the oral mucosa. *Oral Dis*. abril de 2017;23(3):347–52.
26. Rugo HS, Hortobagyi GN, Yao J, Pavel M, Ravaud A, Franz D, et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. *Ann Oncol*. março de 2016;27(3):519–25.
27. Liu J, Liu D, Li J, Zhu L, Zhang C, Lei K, et al. Efficacy and Safety of Everolimus for Maintenance Immunosuppression of Kidney Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Stepkowski S, organizador. *PLOS ONE*. 20 de janeiro de 2017;12(1):e0170246.
28. Boers-Doets CB, Raber-Durlacher JE, Treister NS, Epstein JB, Arends AB, Wiersma DR, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis. *Future Oncol*. dezembro de 2013;9(12):1883–92.

ANEXOS

Anexo A. Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização das lesões de estomatites relacionadas ao uso de inibidores de mTOR em pacientes transplantados renais

Pesquisador: Paulo Henrique Braz da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 90602418.4.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.730.801

Apresentação do Projeto:

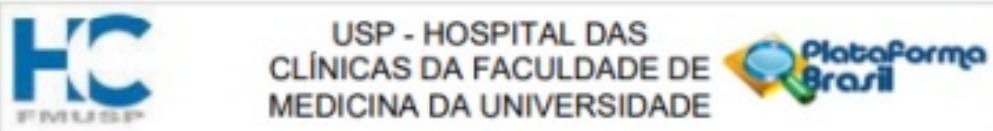
Trata-se de um estudo observacional para avaliar o perfil de citocinas e lesões bucais em pacientes transplantados renais do Departamento de transplante renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) que desenvolveram ou não estomatites associadas ao uso de inibidores mTOR (mammalian target of rapamycin) e comparativamente com pacientes em uso de outros imunossupressores.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Conhecer a incidência de mIAS em indivíduos sob uso de inibidores de mTOR; Detectar a expressão do DNA dos herpesvírus humanos e poliomavírus em sangue, lavado bucal e saliva dos pacientes transplantados renais que desenvolveram ou não estomatites associadas ao uso de mTOR e comparativamente avaliar pacientes que fazem uso de outros imunossupressores; Analisar o perfil de citocinas (IL-6, IFN-gama, IL-1alfa, IL-1beta, IL-8, e TNF-alfa) e infecção por herpesvírus humanos (HSV- 1, HSV-2, EBV, CMV, VZV, HHV6, HHV7 e HHV8) durante o período pré e pós-transplante renal, intervivos ou não, correlacionando com possíveis alterações orais.

Objetivo Secundário: Correlacionar as condições orais dos pacientes nos momentos estudados e o perfil de citocinas encontrados; Analisar possíveis alterações citológicas em esfregaços oriundos de pacientes transplantados renais, correlacionando a alterações orais e as drogas utilizadas.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.730.801

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estão associados aos procedimentos de coleta de saliva, exame clínico oral e raspado citológico, além da possibilidade de biópsia oral, nos casos de lesões bucais.

Os benefícios estão relacionados ao conhecimento dos participantes de lesões bucais, associadas ou não a infecções virais, e ao acesso ao manejo adequado de tais lesões.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto com metodologia adequada aos objetivos propostos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE escrito em linguagem clara e compreensível.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado para aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1081300.pdf	29/05/2018 12:09:06		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLERenal.pdf	29/05/2018 11:53:22	Paulo Henrique Braz da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaOdonto.pdf	28/05/2018 14:16:45	Fabiana Martins e Martins de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado	projetoimtor.pdf	28/05/2018	Fabiana Martins e	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.730.801

/ Brochura Investigador	projetoimtor.pdf	14:18:15	Martins de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	FRMTOR.PDF	28/05/2018 14:15:39	Fabiana Martins e Martins de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_estudo_Odorito.pdf	26/03/2018 11:37:12	Fabiana Martins e Martins de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 22 de Junho de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Cvídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B. Termo de consentimento livre esclarecido

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Caracterização das lesões de estomatites relacionadas ao uso de inibidores de mTOR em pacientes transplantados renais.
- PESQUISADOR :
- CARGO/FUNÇÃO: INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRO
- UNIDADE DO HCFMUSP:
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
- RISCO BAIXO RISCO MAIOR
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses.

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Você está sendo convidado a participar do estudo **"Caracterização das lesões de estomatites relacionadas ao uso de inibidores de mTOR em pacientes transplantados renais"**. Planejamos avaliar cerca de 100 participantes que são atendidos na do serviço de transplante renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Inicialmente, um pesquisador previamente treinado, fará um exame clínico odontológico, com a finalidade de avaliar as condições orais dos participantes. Para isso, o pesquisador utilizará luz artificial e espátulas provocará um leve incômodo neste momento. Durante esta avaliação, serão realizadas fotografias para verificação das condições clínicas bucais. Os participantes da pesquisa não serão identificados em nenhum momento. Após o exame clínico oral, o participante da pesquisa será submetido a exames complementares, que consistirão em coleta de duas amostras de sangue periférico (um tubo com anticoagulante EDTA e um tubo seco), raspado citológico da cavidade oral, lavado bucal e em coletas de saliva não estimulada. Os riscos para a realização do exame clínico físico e complementares tais como os exames citológicos e as coletas de sangue periférico e saliva na odontologia são considerados mínimos.

Caso seja identificada alguma alteração oral, o dentista executará os procedimentos clínicos rotineiros para o diagnóstico. Esses procedimentos podem ser a solicitação de exames de sangue ou a remoção cirúrgica de um pequeno fragmento da lesão (sob anestesia local) para análise no laboratório. Alguns pacientes sentem um desconforto passageiro após a remoção cirúrgica de lesões orais.

Todas as informações sobre deste estudo serão esclarecidas a qualquer momento e o consentimento poderá ser retirado a qualquer momento. A participação no estudo, não trará nenhum valor em dinheiro, mas o participante terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa serão da responsabilidade dos pesquisadores. Qualquer dano eventual, diretamente ligado aos procedimentos descritos neste projeto, será absorvido pela instituição. Também é assegurado ao participante que os dados e o material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa. O principal investigador é o Prof. Dr. Paulo Henrique Braz da Silva, que pode ser encontrado no Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Universidade de São Paulo, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 470 - Jardim América, São Paulo - SP, 05403-000, Telefone: (11) 3061-7011. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Anexo C. Dados demográficos dos pacientes do estudo

Gênero	N	%	Média
Masculino	89	57,4	-
Feminino	66	42,6	-
Idade	155	-	54,07 anos
Doador vivo	41	7	-
Doador falecido	114	93	-
Perda do enxerto	13/72	18	-
Doença de base	N	%	
HAS	69	44,5	
Diabetes	33	21,3	
Genética	30	19,4	
Autoimune	7	4,5	
Outros	16	10,3	
Imunossupressor	N	%	
MMF	12	8,2	
MMS	28	19,1	
SRL	38	19,9	
EVR	117	80,1	
Tacrolimo	85	58,2	
Dose em gramas de imTOR	N	%	Média
1g	12	10	
1,5g	3	2,5	
2g	22	18,5	
3g	28	23,5	
4g	24	20,2	
5g	8	6,7	
6g	15	12,6	
8g	2	1,7	
10g	4	3,4	
16g	1	0,9	
Média	119	-	3,7g

Anexo G. Efeitos Adversos e infecções

Efeito Adverso	N	%
Perda de peso	26	36,1
Erupção cutânea	13	18,5
Anemia	47	62,6
Diarreia	60	72,3
Plaquetopenia	31	42,5
Leucopenia	31	46,3
Hiperglicemia	30	38,5
Neutropenia	14	19,4
Poliomavirus	34	82,9
CMV	12	38,7
MIAS	22	14,2
Outros	34	21,9