

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**Doutorado em Odontologia**

**Luciano Nascimento Braga Miziara**

**AVALIAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS EM SALIVA E  
SANGUE DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**

**SÃO PAULO**

**2023**

**Luciano Nascimento Braga Miziara**

**AVALIAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS EM SALIVA E  
SANGUE DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Odontologia, área de concentração implantodontia

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Fabiana Martins e Martins Oliveira

**SÃO PAULO**

**2023**

**Luciano Nascimento Braga Miziara**

**AVALIAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS EM SALIVA E  
SANGUE DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Tese apresentada ao programa de Doutorado em Odontologia da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito para obtenção do título de Doutor em Odontologia

São Paulo, 11 de dezembro de 2023.

Banca Examinadora

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Fabiana Martins e Martins Oliveira (orientadora)

---

Prof. Dra. Ligia Camera Pierrotti

---

Prof. Dra. Fabiana Agena

---

Prof. Dra. Débora Pallos

---

Prof. Dra. Luana Campos

Conceito Final: \_\_\_\_\_

Dedico este trabalho a meus Pais, pois é resultado do amor incondicional e da provisão deles em todos os sentidos da minha vida, que me trouxeram até aqui.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha esposa pelo apoio emocional, por me amparar nos momentos de dificuldade, por compreender os momentos de ausência e pelo carinho e amor.

Agradeço à Profa. Dra. Fabiana Martins, pelo conhecimento transmitido, pela enorme paciência e pela inestimável e fantástica orientação.

Agradeço a toda equipe de professores do Doutorado da Universidade Santo Amaro (UNISA), por todo o conhecimento transmitido, com dedicação e carinho.

Agradeço às colegas Stephanie Anasenko e Débora Macedo que realizaram a coleta dos dados para a execução deste trabalho.

Agradeço a todos os funcionários Unisa que auxiliaram de alguma forma minha formação como mestre.

Agradeço à Universidade Santo Amaro pela concessão da bolsa de estudos e por nos prover com Professores altamente gabaritados e dedicados.

Agradeço à CAPES pela bolsa de estudos concedida e à FAPESP pelo fomento do projeto.

“A dúvida é o princípio da sabedoria.”

*Aristóteles*

## RESUMO

Pacientes com doença renal crônica apresentam quadro inflamatório constante, tanto pela uremia persistente como pela terapia renal substitutiva em si. O transplante renal é o tratamento de escolha para os pacientes em falência renal. Entretanto, tanto a diálise como o próprio transplante causam uma reação inflamatória intensa, ocasionando aumento das citocinas pró-inflamatórias, que podem causar ativação do sistema imunológico, levando à rejeição aguda e/ou crônica destes pacientes. Citocinas são moléculas solúveis de baixo peso molecular e meia-vida curta, responsáveis por sinalização celular e modulação de respostas inflamatórias. Por padrão, seus níveis são mensurados em sangue, embora possam ser avaliados em diversos fluídos corpóreos. A saliva é um fluído promissor para análises das citocinas, visto que pode ser obtido facilmente, sem equipe especializada e sem morbidade. Muitas patologias podem ter seu prognóstico avaliado pelas citocinas presentes na saliva. Entretanto, ainda são necessários trabalhos para avaliar sua utilização nos diversos diagnósticos realizados por sangue. Ainda existem poucos estudos avaliando os níveis de citocinas em sangue comparando com a saliva, especialmente em pacientes transplantados renais. Este trabalho analisou os níveis de TNF- $\alpha$ , IL4, IL6, IL8, IL10 e INF- $\gamma$  dos pacientes durante o período pós-transplante, em 2 tempos, em sangue e saliva, correlacionando ambos os fluídos, além de correlacionar os níveis encontrados com as alterações bucais e sistêmicas encontradas. 48 pacientes transplantados renais foram incluídos no estudo. As Coletas de saliva e sangue foram realizadas em 2 tempos, 1 mês após o transplante e outra após 6 meses. Os níveis de citocinas foram avaliados pela plataforma Luminex®, quantificando as seguintes citocinas: IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-8, IL-4 e TNF- $\alpha$ . O perfil geral encontrado nos pacientes não foi inflamatório, comparado com os valores encontrados na literatura, em ambos os tempos. Entretanto, correlacionando com as alterações orais e sistêmicas, encontrou-se IL-6 aumentada em saliva e sangue nos pacientes com inflamação gengival e aumentada em sangue nos pacientes com xerostomia. Um aumento de IL-4, no sangue, foi observado nos pacientes com candidíase diagnosticada. Sistemicamente, observou-se diminuição estatisticamente significativa de IL-10 na saliva, nos pacientes com diarreia, sem alterações dos níveis no sangue. A IL-6 salivar mostrou-se diminuída nas infecções por CMV. Não foram observadas alterações estatisticamente significantes dos níveis das outras citocinas avaliadas em relação às alterações encontradas, sejam sistêmicas ou orais. A correlação entre saliva e sangue foi fraca ou muito fraca, exceto pelos níveis de INF- $\gamma$ . Embora a saliva seja promissora, este trabalho não encontrou correlação entre os níveis de citocinas salivares e sanguíneas em pacientes transplantados renais e o perfil das citocinas encontrado não foi inflamatório

**Palavras-chave:** Transplante renal; Citocinas; Saliva; Terapia de Imunossupressão; Biomarcadores.

## ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease have constant inflammation, due to persistent uremia and dialysis itself. Kidney transplantation is the treatment of choice for patients with kidney failure. However, both dialysis and the transplant itself cause an intense inflammatory reaction, causing a release of pro-inflammatory cytokines, which can activate the immune system, leading to acute and/or chronic rejection in these patients. Cytokines are soluble molecules of low molecular weight and short half-life, responsible for cell signaling and modulation of inflammatory responses. It's a standard practice to measure their levels in blood, although they can be measured in many body fluids. Saliva is a promising fluid for cytokine evaluation, as it can be obtained easily, without a specialized team and without morbidity. Many pathologies can have their prognosis evaluated by cytokines present in saliva. However, more studies are needed to evaluate its use in the various diagnoses that is performed by blood. There are few studies evaluating cytokine levels in blood compared to saliva, especially in kidney transplant patients. This study analyzed the levels of TNF- $\alpha$ , IL4, IL6, IL8, IL10 and INF- $\gamma$  of patients during the post-transplantation period, in 2 periods, in blood and saliva, correlating both fluids, and correlating the levels found with oral and systemic alterations. 48 kidney transplant recipients were included in the study. Saliva and blood samples were collected 1 month after transplantation and after 6 months minimum. Cytokine levels were evaluated using the Luminex® platform, quantifying the following cytokines: IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-8, IL-4 and TNF- $\alpha$ . The general cytokine profile found in the patients was not inflammatory, compared with the values found in the literature, at both periods. However, correlating with oral and systemic alterations found, increased IL-6 was found in saliva and in blood of the patients with gingivitis and increased in blood in patients with xerostomia. An increase in IL-4, in the blood, was observed in patients with diagnosed candidiasis. In the systemically adverse effects patients, there was a statistically significant decrease in IL-10 in saliva of the patients with diarrhea, without changes in blood levels. Salivary IL-6 was reduced in CMV infections. No statistically significant changes were observed of the levels of other cytokines evaluated in relation to the alterations found, either systemic or oral. The correlation between saliva and blood was weak or very weak, except for INF- $\gamma$  levels. Although saliva is promising, this work found no correlation between salivary and blood cytokine levels in kidney transplant patients and the cytokine profile found was not inflammatory.

**Keywords:** Cytokines; Kidney Transplantation; Saliva; Immunosuppression Therapy; Biomarkers.

## Lista de Abreviaturas

AZP	Azatioprina
BKv	BK Poliomavirus
CMV	Citomegalovirus
CNI	Inibidores de calcineurina
CSFs	Fatores estimuladores de colonias
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
EBV	Epstein-barr vírus
GFR	Taxa de filtração glomerular
HHV	Herpes vírus humano
HSV	Virus herpes simples
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-3	Interleucina 3
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
imTOR	Inibidores de mammalian target of rapamycin
INF- $\gamma$	Interferon $\gamma$

KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes

mIAS Estomatite aftosa induzida por imTOR

MMF Micofenolato mofetil

TGFs Fatores transformadores de crescimento

TNF Fator de necrose tumoral

TNF- $\alpha$  Fator de necrose tumoral alpha

TRS Terapia de substituição renal

VVZ Varicela-Zoster vírus

## **Lista de Gráficos**

- Gráfico 1** – Correlação entre as evoluções das medias e o tempo (dias).....63
- Gráfico 2** – Média  $\pm$  Desvio padrão para citocinas entre os momentos.....64
- Gráfico 3** - Correlações entre Soro e Saliva.....66

## Lista de Tabelas

Tabela 1- Classificação atual da DRC utilizado pela KDIGO.....	19
Tabela 2- Classificação de mIAS de acordo com OMS.....	30
Tabela 3- Drogas imunossupressoras.....	30
Tabela 4- Dados demográficos.....	42
Tabela 5- Efeitos adversos.....	43
Tabela 6- Alterações orais mais frequentes na população estudada.....	44
Tabela 7- Infecções relatadas/detectadas no soro dos participantes do estudo.....	45
Tabela 8 –Medidas descritivas para IFN- $\gamma$ - Saliva.....	46
Tabela 9 –Medidas descritivas para IFN- $\gamma$ - Soro.....	47
Tabela 10- Medidas descritivas para IL-10 – Saliva.....	48
Tabela 11- Medidas descritivas para IL-10 – Soro.....	49
Tabela 12- Medidas descritivas para IL-6 – Saliva.....	51
Tabela 13- Medidas descritivas para IL-6 – Soro.....	51
Tabela 14- Medidas descritivas para IL-4 – Saliva.....	53
Tabela 15- Medidas descritivas para IL-4 – Soro.....	54
Tabela 16- Medidas descritivas para IL-8 – Saliva.....	56
Tabela 17- Medidas descritivas para IL-8 – Soro.....	56
Tabela 18- Medidas descritivas para TNF- $\alpha$ – Saliva.....	58
Tabela 19- Medidas descritivas para TNF- $\alpha$ – Soro.....	59
Tabela 20- Médias e Desvios padrão para citocinas.....	61
Tabela 21- Correlação entre as evoluções das medias e o tempo entre coletas.....	61
Tabela 22- Correlações entre Soro e Saliva.....	65

## SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO.....	15
2 - REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 - Doença Renal Crônica.....	17
2.2 - Complicações da Doença Renal Crônica.....	20
2.3 - Terapia de substituição renal.....	21
2.3.1 - Hemodiálise.....	22
2.3.2 - Diálise peritoneal.....	23
2.3.3 - Transplante renal.....	23
2.4 - Terapias imunossupressoras.....	24
2.5 - Citocinas.....	32
3 - OBJETIVOS.....	38
4 - MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
4.1 - Seleção de pacientes.....	39
4.2 - Coleta de dados e avaliações.....	40
5 – RESULTADOS.....	42
5.1 - Dados demográficos.....	42
5.2 - Efeitos adversos.....	43
5.3 - Alterações orais.....	44
5.4 - Infecções.....	45
5.5 - Citocinas versus alterações clínicas sistêmicas e orais.....	45
6 - DISCUSSÃO.....	67
7- CONCLUSÕES.....	73
REFERÊNCIAS.....	74
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMUSP	
ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido	
ANEXO C – Ficha clínica desenvolvida para o estudo	

## 1 – INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um termo para desordens que afetam a estrutura e o funcionamento dos rins (LEVEY; CORESH, 2012). Cerca de 10 a 12% da população mundial sofre com DRC (CHEVALIER, 2019) e no Brasil, 10 milhões de pessoas sofrem com a doença (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2014). A prevalência continua aumentando, visto que a hipertensão arterial sistêmica e a diabetes mellitus, que são os principais causadores da doença, são as doenças crônicas mais prevalentes mundialmente nos dias de hoje (SARNO; BITTENCOURT; OLIVEIRA, 2020).

O tratamento da DRC é realizado através de diálise, com o intuito de retardar a progressão da doença, antes da falência renal (FLAGG, 2018). Quando a falência renal se instala, o tratamento de escolha é o transplante, em virtude de uma melhora da qualidade de vida do paciente (CABEZAS et al., 2022). Entretanto, o estado urêmico do paciente durante os estágios da doença renal crônica, ocasionam um estado inflamatório constante, com aumento de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo (GRATEROL TORRES et al., 2022). Além disso, o próprio transplante causa uma reação inflamatória intensa, ocasionando a liberação de citocinas plasmáticas e renais (ALVES et al., 2020). Algumas destas citocinas estão relacionadas com ativação do sistema imunológico nos pacientes transplantados renais, levando a rejeição aguda e/ou crônica (ALVES et al., 2020).

Para mensuração destas citocinas e outros biomarcadores, o padrão é utilizar o sangue (PRASAD; TYAGI; AGGARWAL, 2016). Entretanto, a saliva é um fluido promissor, pois é de fácil obtenção e baixa morbidade (RINDERKNECHT et al., 2022), sendo utilizada diagnóstico ou prognóstico de diversas doenças (DIESCH et al., 2021). Os níveis de algumas citocinas sanguíneas estão correlacionadas com seus respectivos níveis em saliva em determinadas patologias (DONGIOVANNI et al., 2023). Entretanto, não existem estudos, em transplantados renais, que comparem os níveis sanguíneos com os níveis salivares das citocinas.

Sendo assim, este trabalho visa avaliar o perfil das citocinas TNF- $\alpha$ , IL4, IL6, IL8, IL10 e INF- $\gamma$  dos pacientes transplantados renais, em 2 tempos, em sangue e saliva, correlacionando ambos os fluídos, além de correlacionar os níveis encontrados com as alterações bucais e sistêmicas encontradas.

## **2 - REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 – Doença renal crônica**

A doença renal crônica (DRC) ocorre pela perda progressiva dos néfrons (CHEVALIER, 2019) e é definida por dano renal ou baixa taxa de filtração glomerular, com alterações na saúde, presentes por mais de 3 meses, independentemente do quadro clínico (LEVEY; CORESH, 2012; STEVENS; LEVIN; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES CHRONIC KIDNEY DISEASE GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS, 2013). Nos estágios iniciais, essa perda de função e estrutura renal podem ser reversíveis (YUAN et al., 2017), porém o avanço da doença, os rins tornam-se irreversivelmente alterados, tanto na função, quanto na estrutura (LEVEY et al., 2011; STEVENS; LEVIN; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES CHRONIC KIDNEY DISEASE GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS, 2013)

Aproximadamente 10% a 12% da população mundial sofre com DRC e a prevalência continua aumentando (CHEVALIER, 2019; COBO; LINDHOLM; STENVINKEL, 2018). No Brasil, podemos considerar que a DRC é um problema de saúde pública, sendo que cerca de 10 milhões de pessoas convivem com a doença (SBN, 2014)

Desde o nascimento até as últimas décadas de vida, há uma diminuição fisiológica de 50% dos néfrons (CHEVALIER, 2019). Entretanto, as causas mais frequentes para DRC nos países desenvolvidos, fora o avanço da idade, são a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade, doenças cardiovasculares (DCV), doenças autoimunes, glomerulonefrites, doenças hereditárias e abuso medicamentoso (LEVEY; CORESH, 2012; RAPA et al., 2019).

No Brasil, a DM e HAS são as principais doenças causadoras de DRC (Ministério da saúde, 2019).

A Diabetes mellitus é caracterizada por hiperglicemia e intolerância a glicose causada pela ação ou produção insuficiente de insulina (SAGOO; GNUDI, 2020). A nefropatia diabética atinge cerca de 45% dos diabéticos, desenvolvendo-se em um pico de 10 a 20 anos da doença. A arquitetura celular e alterações microvasculares são causadas pela hiperglicemia prolongada, ocasionando alterações estruturais nos néfrons, iniciando com microalbuminúria, culminando em albuminúria e declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (ANDERS et al., 2018; SAGOO; GNUDI, 2020).

A Hipertensão arterial sistêmica é a segunda causa mais comum da DRC (BIDANI; GRIFFIN, 2004). Normalmente, os rins apresentam um mecanismo de proteção, por vasoconstrição e vasodilatação, da artéria aferente, que protegem os néfrons das alterações de pressão arterial sistêmica. Quando ocorre uma falha neste mecanismo de proteção, ocorre hiper filtração glomerular e, com isto, alterações vasculares na artéria aferente (CHARLES; FERRIS, 2020). Essa hiper filtração perpetuada, causa maior dano, culminando no aumento da pressão arterial e podendo causar glomeruloesclerose e atrofia ou necrose, culminando DRC (BIDANI; GRIFFIN, 2004; CHARLES; FERRIS, 2020).

Nos estágios iniciais, normalmente a DRC é assintomática, sendo descoberta por exames laboratoriais (LV; ZHANG, 2019). Os critérios diagnósticos definidos pelo grupo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) estão descritos na tabela 1.

Com o intuito de definir protocolos de tratamento, um grupo de estudos classificou a DRC em 5 estágios de filtração glomerular e 3 de Albuminúria (tabela

2)(LEVEY et al., 2011; STEVENS; LEVIN; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES CHRONIC KIDNEY DISEASE GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS, 2013). Estagio 5, onde a taxa de filtração glomerular (GFR) é de menos de 15mL/min por 1.73m<sup>2</sup>, cerca de 10% da função renal, requer terapia renal substitutiva e é considerado como falência renal (LEVEY; CORESH, 2012; YUAN et al., 2017).

**Tabela 1 – Nomenclatura atual da 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 TFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>G1</b>	Normal ou alto	≥90			
	<b>G2</b>	Levemente diminuído	60-89			
	<b>G3a</b>	Levemente a moderadamente diminuído	45-59			
	<b>G3b</b>	Moderadamente a gravemente diminuído	30-44			
	<b>G4</b>	Gravemente diminuído	15-29			
	<b>G5</b>	Falência renal	<15			

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

## 2.2 Complicações da doença renal crônica

A uremia pode ser assintomática e ser inicialmente identificada quando a GFR está abaixo de 60mL/min por 1.73m<sup>2</sup> (LEVEY; CORESH, 2012) As alterações sistêmicas são mais comuns na medida em que a GFR diminui e quando chega a 15-30mL/min por 1,73m<sup>2</sup>, a frequência é 75% hipertensão, 50% anemia, 20% hiperparatireodismo, hiperfosfatemia e acidose, 5-10% para hipocalcemia e baixa albumina(LEVEY et al., 2011; LEVEY; CORESH, 2012).

A Hipertensão ocorre pela retenção de sal, aumento do tônus vascular, pela falha na supressão do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inibição da ATPase sódio-potássio e deficiência de óxido-nítrico (BAYLIS, 2008; LEVEY; CORESH, 2012).

A anemia é uma complicação comum na insuficiência renal crônica, visto que 90% da eritropoetina é produzido nas células intersticiais peritubulares renais (CHARLES; FERRIS, 2020; LEVEY; CORESH, 2012; WEI; YIN; XIE, 2016). A eritropoetina é responsável por estimular a diferenciação dos eritrócitos em hemácias, na medula óssea, ligando-se no receptor de eritropoetina (WEI; YIN; XIE, 2016)

Os rins também exercem um complexo controle do metabolismo ósseo, controlando a manutenção dos níveis de cálcio, fósforo e hormônio paratireóideo (CHARLES; FERRIS, 2020). Mais de 97% do cálcio e 80 do fosfato são reabsorvidos nos túbulos renais (WEI; YIN; XIE, 2016). Além de serem os principais componentes minerais do tecido ósseo, apresentam efeitos biológicos na manutenção da homeostasia óssea (WEI; YIN; XIE, 2016). O cálcio pode estimular a formação de osteoblastos (DVORAK et al., 2004) enquanto o fosfato causa apoptose dos

osteoclastos e inibe sua diferenciação atuando no sistema RANK-L (KANATANI et al., 2003; MOZAR et al., 2008).

Os rins também secretam  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , uma forma de vitamina D “ativa” que se liga a receptores no intestino e nos rins, regulando a reabsorção de cálcio e fosfato e a formação e reparação óssea (WEI; YIN; XIE, 2016) A deficiência de vitamina D e a retenção de fosfato, são as prováveis etiologias do hiperparatireoidismo e hipocalcemia (LEVEY; CORESH, 2012)

A Acidose metabólica é um desequilíbrio ácido-base sanguíneo, que pode ser de minutos ou dias (MATYUKHIN et al., 2020). A causa mais frequente é a doença renal crônica (PATSCHEAN; PATSCHEAN; RITTER, 2020).

Os rins regulam o equilíbrio ácido-base pela produção de bicarbonato, através da produção de amônia e de ácido pelo néfron distal, além da reabsorção de 80% do bicarbonato filtrado (KIM, 2021). Além disso, os rins em falência não secretam mais prótons, pela perda de néfrons, ao mesmo tempo que não excretam os resíduos ácidos (PATSCHEAN; PATSCHEAN; RITTER, 2020).

As principais complicações da acidose são a progressão mais rápida da DRC, risco de morte, desmineralização óssea e catabolismo muscular (NOCE et al., 2021).

### **2.3 Terapia renal substitutiva (TRS)**

O KDIGO guidelines (LEVEY et al., 2011) orienta que a TRS deve ser iniciada em pacientes sintomáticos e/ou quando a GFR está em 5-10mL/min por 1.73m<sup>2</sup>. A TRS é realizada através de 3 formas de diálise (hemodiálise, diálise peritoneal, reposição renal contínua) (MURDESHWAR; ANJUM, 2023) e transplante renal

(CHUASUWAN et al., 2020), tendo suas vantagens e desvantagens (MAZZUCHI; FERNÁNDEZ-CEAN; CARBONELL, 2000). A similaridade de resultados entre a utilização da hemodiálise e a diálise peritoneal (NIANG; IYENGAR; LUYCKX, 2018) faz com que seleção da melhor forma de diálise é definida pelo quadro clínico do paciente e por aspectos demográficos (MAZZUCHI; FERNÁNDEZ-CEAN; CARBONELL, 2000).

### **2.3.1 Hemodiálise**

A hemodiálise ainda é a forma mais comum de TRS e, também, a que tem maior impacto na qualidade de vida dos pacientes (CHUASUWAN et al., 2020). A hemodiálise consiste na passagem do sangue por tubos e filtros artificiais, presentes no equipamento, onde as toxinas e excesso de fluidos são removidos do sangue.

Para que seja possível a hemodiálise, uma fístula arteriovenosa precisa ser criada para se ter o acesso para a hemodiálise (BACHLEDA et al., 2015; THURLOW et al., 2021). Caso não seja possível, enxertos arteriovenosos ou cateter central são utilizados para possibilitar o acesso. (BACHLEDA et al., 2015; THURLOW et al., 2021)

A hemodiálise pode ser realizada 3 vezes por semana durante 3-5 horas ou em sessões mais curtas, porém mais vezes (FLAGG, 2018). Necessita ser realizada em centros especializados.

### **2.3.2 Diálise peritoneal**

Em 1923, o peritônio foi utilizado como um “dialisador vivo” por Dr. Tracey J. Putnam por seu trabalho em gatos (PUTNAM, 1923). Observou-se a solução injetada

faziam com que substâncias, como ureia entre outras, atravessassem a membrana peritoneal por difusão, além da passagem osmótica de plasma. Entretanto, a técnica só foi possível após algumas décadas pela evolução de técnica, pela compreensão da cinemática dos sais e da água e mais utilizada no futuro com a evolução dos cateteres e da solução dialisadora (FLEMING, 2011; MEHROTRA et al., 2016).

A diálise peritoneal é realizada pela membrana peritoneal, através da infusão por um cateter permanente, instalado na cavidade peritoneal, de uma solução à base de dextrose (MEHROTRA et al., 2016). Essa solução é mantida por algumas horas, onde ocorre a difusão de solutos e osmose da água e drenada para infusão de solução fresca. Essa troca é realizada de 4 a 6 vezes ao dia, podendo ser feita de forma automática durante o sono (SINCLAIR et al., 2017), melhorando um pouco a qualidade de vida do paciente em comparação com a hemodiálise (CHUASUWAN et al., 2020).

### **2.3.3 Transplante renal**

O primeiro transplante de órgão sólido foi realizado em 1933, um transplante renal, executado por um médico ucraniano, Yurii Voronoy. A sobrevivência do paciente foi de 2 dias, provavelmente, pela rejeição por incompatibilidade sanguínea (NORDHAM; NINOKAWA, 2021).

Entretanto, o primeiro transplante bem-sucedido foi em 1954, entre irmãos gêmeos univitelínicos, logo, geneticamente idênticos, procedimento realizado no Brigham and Women's Hospital em Boston (HABERAL et al., 2016; NORDHAM; NINOKAWA, 2021).

A evolução no transplante renal e o desenvolvimento de fármacos imunossupressores, aumentaram a sobrevivência do paciente e do enxerto, além de

oferecer uma melhor qualidade de vida comparativamente à dialise (CABEZAS et al., 2022; FOSTER; FOSTER, 2020).

O transplante do órgão pode ser intervivos ou de doador falecido (FOSTER; FOSTER, 2020). Após toda a análise de compatibilidade, o rim do doador é removido, mantendo seus vasos sanguíneos e mantido em refrigeração até o enxerto no doador. Tecnicamente, o enxerto é posicionado na fossa ilíaca, onde fica próximo da bexiga e nos vasos sanguíneos ilíacos que serão unidos aos vasos do rim transplantado (FOSTER; FOSTER, 2020).

Durante o procedimento, já é instituído protocolo imunossupressor, que se dá em 2 fases. A primeira é para prevenir a rejeição aguda do enxerto, imediatamente após o transplante. A segunda é a imunossupressão de manutenção, que se estenderá por toda a sobrevivência do enxerto, que se inicia alguns dias após a primeira fase (FOSTER; FOSTER, 2020; PARLAKPINAR; GUNATA, 2021).

## **2.4. Terapias imunossupressoras**

### **2.4.1 Indução**

Indução é o nome da primeira fase da terapia imunossupressora pós transplante e é realizada antes, durante e logo após a realização do enxerto (RATHEE et al., 2013), mantendo-se por até 1 semana. O objetivo é prevenir a rejeição aguda e normalmente consiste numa terapia baseada na inibição de anticorpos (FOSTER; FOSTER, 2020). Sendo assim, são utilizadas drogas biológicas. Drogas biológicas são assim caracterizadas por serem manufaturadas ou extraídas de alguma fonte biológica (KONIDENA et al., 2017). Atuam ligando-se às células imunológicas

(linfócitos T, linfócitos B, granulócitos, células de apresentação de antígeno, células dendríticas dentre outras) ou nos mediadores imunológicos (citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e componentes do sistema complemento) (KONIDENA et al., 2017). Atualmente, são utilizados nos transplantes renais o basiliximabe, que é um anticorpo monoclonal quimérico humano-rato, antagonista de interleucina 2 e a globulina anti-timócito, que é um anticorpo policlonal que atinge linfócitos T e outras células de defesa (BOUCQUEMONT et al., 2020; FOSTER; FOSTER, 2020).

Neste período imediato pós-transplante, os pacientes estão em imunossupressão máxima e, portanto, recebendo profilaxia contra várias infecções oportunistas, como pneumonia, toxoplasmose e citomegalovírus (FOSTER; FOSTER, 2020).

#### **2.4.2 Manutenção**

A terapia de manutenção é alcançada com uma combinação de medicamentos, com diferentes mecanismos de ação, que são selecionados dependendo do caso (FOSTER; FOSTER, 2020). São utilizados inibidores de calcineurina (CNI), medicamentos antiproliferativos, glicocorticoides e inibidores de mammalian target of rapamycin (imTOR). (tabela 2)

##### **Inibidores de calcineurina**

Os CNI são toxinas derivadas de fungos e são utilizadas para imunossupressão desde 1983 (RATHEE et al., 2013). A ciclosporina descoberta na década de 70, foi a droga de primeira linha para imunossupressão, até o desenvolvimento do pelo

tacrolimo, no início da década de 90, que hoje é o CNI mais utilizado nos transplantados renais (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020; RATHEE et al., 2013). O tacrolimo está mais associado a menor índice de rejeição e o custo é similar (FOSTER; FOSTER, 2020).

A ciclosporina atua ligando-se a uma proteína chamada ciclofilina nos linfócitos-T maduros. Esse complexo inibe a calcineurina que, na normalidade, induz a transcrição de interleucina-2 (IL-2). A droga também diminui a produção de linfocinas e interleucinas, reduzindo a efetividade dos linfócitos-T (RATHEE et al., 2013).

Tacrolimo atua também inibindo a calcineurina, porém é mais potente que a ciclosporina e com menos efeitos colaterais (RATHEE et al., 2013), além de ser o CNI de escolha para os transplantados renais pela manutenção da filtração glomerular, menor rejeição aguda e melhor sobrevida do enxerto em 5 anos (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020).

Entretanto, apresentam efeitos adversos como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hipertricose, hiperplasia gengival, diarreia, hipertensão, diabetes mellitus, alopecia, prurido, neoplasias, entre outros (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020; KONIDENA et al., 2017).

## **Antiproliferativos**

Os antiproliferativos inibem a síntese de purina, impedindo a proliferação de células B e T (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020). São representados pela azatioprina (AZP) e micofenolato de mofetila (MMF) e atuam de formas diferentes.

A AZP é utilizada desde 1960 e foi o primeiro imunossupressor utilizado em larga escala para transplante (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020). Os metabolitos

da AZP são citotóxicos e atuam como análogos da purina e inibindo a síntese de DNA (RATHEE et al., 2013). Previnem a proliferação celular na fase de indução da resposta imune, afetando a resposta celular e humoral (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020; RATHEE et al., 2013). Como efeitos adversos leucopenia, supressão da medula óssea, alopecia e risco aumentado para neoplasias (FOSTER; FOSTER, 2020).

O MMF inibe a enzima que é crucial para a produção de purina, inosina monofosfato desidrogenase. Como resultado, apresenta efeito citoestático nas células B e T e suprime a produção de anticorpos pelos linfócitos B, além de inibir a produção de glicoproteínas pelos linfócitos e monócitos, que são importantes para a adesão das células inflamatórias no endotélio do enxerto (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020). Causa menos supressão da medula óssea, porém atinge o sistema gastrointestinal e causa aplasia de células vermelhas (FOSTER; FOSTER, 2020).

## **Corticoesteroides**

Os corticosteroides foram utilizados para imunossupressão em transplante renal no início dos anos 60 e são utilizados como base, na maioria dos protocolos de imunossupressão, tanto na fase de indução como na manutenção (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020; RATHEE et al., 2013).

Duas drogas são mais comumente utilizadas, a metilprednisolona e prednisona. Os corticoesteroides apresentam efeitos imunossupressivos, anti-inflamatórios e imunomoduladores. Inibem inúmeras citocinas pró-inflamatórias e imunomoduladoras como interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-3 (IL-3), interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-6 (IL6), interleucina-8 (IL8), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e fator de necrose tumoral- $\gamma$  (TNF- $\gamma$ ) se ligando a

receptores de glicocorticoides presentes no citoplasma celular (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020; RATHEE et al., 2013). A baixa produção de citocinas reduz a proliferação de células T e suprime a imunidade humoral inibindo a produção da IL-2 pelos linfócitos B (RATHEE et al., 2013).

Inicia-se com doses altas durante o transplante e é mantido com doses mais baixas via oral (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020; RATHEE et al., 2013). Hoje tenta-se evitar ou descontinuar o quanto antes a utilização desses medicamentos pelos efeitos colaterais, que são osteopenia/osteoporose, risco elevado de infecção, miopatia, catarata, hipertensão, hiperglicemia, necrose óssea asséptica entre outros (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020; FOSTER; FOSTER, 2020; KONIDENA et al., 2017; RATHEE et al., 2013).

### **Inibidores de mTOR**

Foram desenvolvidos no fim dos anos 90 com intuito de fornecerem uma imunossupressão eficiente não nefrotóxica (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020). Sirolimo e everolimo são potentes imunossupressores administrados oralmente e apresentam o mesmo mecanismo de ação.

Atuam nos mecanismos de sinalização celular, prevenindo a liberação de mediadores inflamatórios, como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e IL-8 por neutrófilos e ainda diminui a ligação do neutrófilo com o TNF (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020). Ainda, impede a proliferação e diferenciação dos linfócitos B e T e a produção de anticorpos, assim como a proliferação de outras células (fibroblastos, células endoteliais, hepatócitos) (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020). Pode ser

utilizado com MMF para diminuir o uso de CNI, pela nefrotoxicidade e pelos efeitos colaterais persistentes deles (FOSTER; FOSTER, 2020).

Como efeitos adversos, apresentam anemia, hiperlipidemia, proteinúria, trombocitopenia, diarreia, pneumonia não infecciosa e estomatite aftosa (BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020; FOSTER; FOSTER, 2020).

A estomatite aftosa induzida por imTOR (mIAS) normalmente se apresenta como lesões ulceradas, discretas, múltiplas ou singulares, ovoides, superficiais, bem demarcadas, com a presença de uma pseudomembrana cinza-esbranquiçada (LO MUZIO et al., 2018; SONIS et al., 2010). A maioria das lesões são limitadas aos tecidos não queratinizados e mucosa móvel, como ventre e borda lateral de língua, mucosa labial e palato mole (SONIS et al., 2010), embora possam se desenvolver em tecidos queratinizados e gengiva (DE OLIVEIRA et al., 2011). Geralmente se desenvolvem após 5 dias do início da terapia com imTOR, normalmente no primeiro ciclo, e se resolve após 1 semana (LO MUZIO et al., 2018). Podem ser classificadas de acordo com a Organização Mundial de Saúde, em grau 1, 2, 3 e 4 (tabela 3) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979).

**Tabela 2 – Drogas imunossupressoras.**

<b>Imunossupressor</b>	<b>Nome</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Efeitos colaterais</b>
<b>Inibidores de calcineurina</b>	Ciclosporina Tacrolimo	Inibe transcrição IL-2 Nos linfócitos-T	nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hipertricose, hiperplasia gengival, diarreia, hipertensão, diabetes mellitus, neoplasias
<b>Antiproliferativos</b>	Azatioprina Micofenolato de mofetila	Impede proliferação células B e T	aplasia de células vermelhas leucopenia, supressão da medula óssea, alopecia, neoplasias
<b>Corticoides</b>	Prednisona	Reduz proliferação de células T e inibe produção IL-2 pelas células B	osteopenia/osteoporose, risco elevado de infecção, miopatia, catarata, hipertensão, hiperglicemia, necrose óssea asséptica
<b>Inibidores mTOR</b>	Everolimo Sirolimo	Atua na sinalização celular impedindo a proliferação e diferenciação dos linfócitos B e T e a produção de anticorpos	anemia, hiperlipidemia, proteinúria, trombocitopenia, diarreia, pneumonia não infecciosa e estomatite aftosa

Fonte: FOSTER; FOSTER, 2020; BAUER; FRANCO; MANFRO, 2020; KONIDENA et al., 2017; RATHEE et al., 2013

**Tabela 3 - Classificação de mIAS de acordo com OMS, 1979**

<b>Classificação</b>	<b>Sintomatologia</b>
<b>Grau 1</b>	Presença de eritema, sem sintomatologia
<b>Grau 2</b>	Presença de eritema, doloroso, mas se necessidade de tratamento
<b>Grau 3</b>	Ulceração dolorosa, com indicação de analgésicos e alimentação dificultada
<b>Grau 4</b>	Necroses com indicação de nutrição parenteral

Fonte: OMS, 1979

A imunossupressão expõe o receptor a infecções oportunistas, podendo evoluir rapidamente para risco de morte em horas (RATHEE et al., 2013). No primeiro mês do transplante, normalmente as infecções são derivadas da cirurgia propriamente e

do doador e incluem vírus, fungos e bactérias (WARING; VILLA, 2017). Infecções com bactérias multirresistentes da ferida cirúrgica, infecções do trato urinário são exemplos das infecções derivadas da cirurgia (RATHEE et al., 2013). Do doador são hepatites B, C e tuberculose (FOSTER; FOSTER, 2020).

Nos primeiros 6 meses do transplante, as infecções oportunistas são pela imunossupressão máxima. Frequentemente são infecções por Epstein-barr vírus EBV, citomegalovírus CMV, infecções fúngicas, tuberculose e microbactérias não tuberculose, herpesvirus. A partir do sétimo mês, o paciente ainda continua susceptível a essas infecções, adicionando o os BK poliomavirus (BKv), listeria e nocardia (FOSTER; FOSTER, 2020).

BK poliomavirus (BKv) representa um importante risco, visto que é responsável por nefropatia e perda do enxerto (FURMAGA et al., 2021; KANT et al., 2022; KOTLA et al., 2021; SHEN et al., 2021). O diagnóstico é difícil em virtude da semelhança entre rejeição aguda e nefropatia por infecção por BKv (SHEN et al., 2021). Após infecção nos primeiros anos de vida, o BK poliomavirus fica latente nos rins e, nos casos de imunossupressão, podem ser reativados e se multiplicar nos tecidos renais (KANT et al., 2022). Essa viremia causa necrose nos tecidos epiteliais renais e nos túbulos renais, ocasionando acúmulo de fluido tubular no espaço intersticial, causando fibrose e atrofia tubular, levando a lesões nos néfrons (FURMAGA et al., 2021) e perda do enxerto.

Já a cavidade oral pode ser acometida por infecções virais, fúngicas e bacterianas. Dentre as infecções virais, herpes simples (HSV) 1 e 2, Herpes vírus humano (HHV), Virus varicela-zoster (VVZ;HHV-3), (EBV;HHV-4), (CMV;HHV-5) e HHV-8 que causa sarcoma de Kaposi são as mais frequentes(WARING; VILLA, 2017).

As fúngicas, destacam-se a candidíase oral e, mais raramente, infecções fúngicas profundas causadas por *aspergillus* e *mucoralis* e *histoplasma capsulatum*, embora estas sejam mais frequentes em transplante de medula óssea (WARING; VILLA, 2017).

As bacterianas são causadas pelas bactérias que comumente causam infecções odontogênicas, com a diferença de que as infecções podem ser mais agressivas pela imunossupressão e ausência dos sinais clássicos de infecção (WARING; VILLA, 2017).

## **2.5 – Citocinas**

Citocinas são proteínas solúveis de baixo peso molecular e meia vida curta, que regulam respostas inflamatórias e imunológicas e servem de biomarcadores para diversas doenças (LIU et al., 2021; RABER-DURLACHER et al., 2013; ZHENG et al., 2022). Diferentes células produzem a mesma citocina que apresenta múltiplas funções e estão envolvidas em quase todas as respostas celulares, regulando uma rede complexa de sinalização (LIU et al., 2021).

As citocinas podem ser classificadas em categorias como fatores de necrose tumoral (TNFs), interleucinas (ILs), linfocinas, monocinas, interferons (IFNs), fatores estimuladores de colônia (CSFs) e fatores de transformadores de crescimento (TGFs), além de serem classificadas dependendo da célula secretora (LIU et al., 2021). Além disso, podem ser também classificadas como pró-inflamatórias, que facilitam o processo inflamatório e estimulam as células imunocompetentes e as anti-inflamatórias que antagonizam a inflamação. Algumas apresentam ambas as

propriedades, dependendo do contexto. Esse equilíbrio dinâmico tem um papel fundamental na imunidade, mediando e modula a inflamação (LIU et al., 2021).

Nos pacientes com falência renal apresentam alta prevalência de inflamação crônica e está relacionada com o estado urêmico, redução da excreção de citocinas anti-inflamatórias e a própria hemodiálise em si (CAGLAR et al., 2002). Apresentam aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6 (LOSAPPIO et al., 2021), e estresse oxidativo, que são mediadas pela ativação de macrófagos e monócitos, sendo está a base deste estado inflamatório (GRATEROL TORRES et al., 2022). E, mesmo o transplante renal sendo a melhor opção de tratamento para falência renal, este causa uma reação inflamatória intensa, ocasionando a liberação de citocinas plasmáticas e renais (ALVES et al., 2020). Estas citocinas estão diretamente ligadas na resposta imune ao enxerto e sua rejeição (ALVES et al., 2020).

Dentre as citocinas pró-inflamatórias mais relacionadas com estado urêmico, diálise e transplante renal estão as citocinas TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 (MOTA et al., 2018; RIOS et al., 2017; SONKAR et al., 2013; TBAHRITI et al., 2013).

TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória responsável por funções importantes, sendo responsável pelo equilíbrio entre sobrevivência celular e ativação e proliferação, transcrição de genes pró-inflamatórios e apoptose (BLASER et al., 2016; LEBREC et al., 2015). Está envolvida em inúmeras condições inflamatórias (LEBREC et al., 2015) e é produzida pelas células imunológicas, principalmente linfócitos T, mas pode ser produzida pelas células do endotélio vascular e células dos túbulos renais (MEHAFFEY; MAJID, 2017). A TNF- $\alpha$  confere uma proteção contra a formação de tumores e promove a reparação tecidual e os processos proliferativos, podendo ser encontrada em níveis baixíssimos. Entretanto nos quadros inflamatórios sua produção e secreção aumentam (MEHAFFEY; MAJID, 2017).

Em relação aos rins, a TNF- $\alpha$  induz mudanças na hemodinâmica renal e na função excretora (MEHAFFEY; MAJID, 2017). Apresenta citotoxicidade às células renais, hemodinâmica glomerular alterada, aumento da permeabilidade vascular endotelial e estresse oxidativo (PÉREZ-MORALES et al., 2019). O aumento desta citocina está relacionado com a rejeição aguda mediada por macrófagos (MOTA et al., 2018).

A IL-6 apresenta efeitos pró e anti-inflamatórios e está envolvida na patogênese de inúmeras doenças inflamatórias crônicas (UNVER; MCALLISTER, 2018). Como efeitos inflamatórios, promove a ativação e proliferação de linfócitos, diferenciação de células B e recrutamento de leucócitos (STENVINKEL et al., 2005). É produzida por inúmeras células imunológicas, incluindo monócitos, fibroblastos, adipócitos, e linfócitos, normalmente frente a um estímulo fisiológico, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , endotoxinas bacterianas, exercício físico e estresse oxidativo (STENVINKEL et al., 2005). Pacientes com função renal diminuída já exibem sinais de inflamação. Caglar e colaboradores (CAGLAR et al., 2002) observaram em seu estudo um aumento dos níveis de IL-6 nos pacientes sob hemodiálise, comprovando a resposta inflamatória causada pela própria dialise. Os níveis aumentados de IL-6 em pacientes transplantados renais, aumentam o risco de rejeição, visto que a IL-6 ativa a produção de anticorpos por células B, estimulando a rejeição mediada por anticorpo contra o enxerto (CABEZAS et al., 2022). Além disso, os pacientes com níveis aumentados de IL-6 apresentam pior funcionamento do enxerto e maiores níveis de marcadores inflamatórios (MOLNAR et al., 2017). A IL-6 promove infiltração de neutrófilos nos túbulos intersticiais, além da hipertrofia renal, espessamento da membrana glomerular, hipertrofia podocitária e paralisação do ciclo celular, causando albuminúria (PÉREZ-MORALES et al., 2019).

IL-8 é uma citocina pro-inflamatória produzida por monócitos, macrófagos, celular endoteliais e epiteliais, hepatócitos, condrócitos e células tumorais. Atua recrutando leucócitos para as regiões inflamadas (LIU et al., 2021). Causa degranulação de leucócitos e, conseqüentemente, destruição tecidual (DINARELLO, 2000).

IFN- $\gamma$  é uma citocina pró-inflamatória, que tem um papel importante na indução e modulação de inúmeras respostas imunes (TAU; ROTHMAN, 1999). Primariamente produzida por linfócitos-T ativados e linfócitos *natural killer* (NK)(BOSHTAM et al., 2017; TAU; ROTHMAN, 1999), adicionalmente à atividade antiviral, apresenta bioatividade no sistema imune e em estados inflamatórios (BOSHTAM et al., 2017; TAU; ROTHMAN, 1999). Pode promover ativação de macrófagos, mediar imunidade antiviral e antibacteriana, orquestrar a ativação do sistema imune inato, controlar proliferação e apoptose celular (TAU; ROTHMAN, 1999). Além disso, pode estimular a atividade do TNF e produzir linfócitos-T citotóxicos (BOSHTAM et al., 2017).

Já as citocinas anti-inflamatórias são uma série de moléculas imunorregulatórias que modula a resposta inflamatória perante a presença de citocinas pró-inflamatórias (LIU et al., 2021). Dentro das condições fisiológicas, estas citocinas limitam os efeitos nocivos da inflamação sustentada ou exacerbada (LIU et al., 2021).

IL-10 é uma citocina produzida principalmente por monócitos e linfócitos, é tida como a mais importante interleucina anti-inflamatória. É uma potente citocina anti-inflamatória, que apresenta funções imunorreguladoras e inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias (LIU et al., 2021). A liberação desta citocina é sempre precedida por fatores pró-inflamatórios (STENVINKEL et al., 2005). Nos pacientes em

TSR, os valores de IL-10 são aumentados, provavelmente pela ativação crônica de monócitos que ocorre nos pacientes urêmicos (STENVINKEL et al., 2005).

IL-4 é uma citocina anti-inflamatória, produzida por células T, mastócitos, linfócitos B. Desenvolve linfócitos T, inibe a indução de síntese de interleucina inflamatórias por lipopolissacarídeos (LIU et al., 2021). Podem inibir ou suprimir citocinas derivadas de monócitos, como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , e IL-8. Ainda atuam em células estruturais, potencializando a proliferação do endotélio vascular e fibroblastos e diminui a produção de astrócitos e musculatura vascular (OPAL; DEPALO, 2000), promovendo a regeneração em diversos tecidos (PAN et al., 2022).

As concentrações de citocinas são mensuradas em vários fluidos biológicos, tecidos e células, variando seus níveis dependendo do material analisado, como sangue, soro, saliva, suor e fezes e podem fornecer dados diagnóstico importantes (LIU et al., 2021; RINDERKNECHT et al., 2022). A saliva é um fluído complexo que ganhou interesse como amostra diagnóstica, visto que podem ser avaliados níveis de citocinas entre outros dados, não é invasivo, não necessita de profissional especializado, apresentando ótimo custo-benefício (RINDERKNECHT et al., 2022). As glândulas salivares são extremamente vascularizadas e a troca de componentes ocorre por difusão ou transporte ativo do sangue para a saliva e vice-versa e normalmente existe uma relação próxima entre as concentrações sanguíneas e salivares das proteína e outras substâncias (DONGIOVANNI et al., 2023). Entretanto, não se sabe se os níveis das citocinas em saliva corresponderiam, proporcionalmente, aos níveis em sangue, visto que não foi encontrado estudo que fizesse tal correspondência.

Sendo assim, este trabalho visa realizar uma comparação dos níveis de citocinas encontrados em sangue, com os encontrados em saliva e corresponder estes níveis aos achados e desfechos clínicos, orais e sistêmicos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Primário:**

Analisar o perfil de citocinas (IL-6, IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-8, e TNF- $\alpha$ ) durante o período pós-transplante renal, em dois tempos: no primeiro mês pós transplante renal e após um período acima de 6 meses. Correlacionando as condições orais e sistêmicas dos pacientes nos momentos estudados, T1 e T2, e o perfil de citocinas encontrados.

#### **3.2 Objetivo Secundário:**

Avaliar comparativamente os níveis de citocinas em sangue e saliva nos pacientes estudados.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1. Seleção de pacientes**

Neste estudo prospectivo observacional, foram avaliados pacientes da Divisão de Transplante renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) com coparticipação da Faculdade de Odontologia da USP (FOUSP) e o Instituto de Medicina Tropical da USP (IMTSP), aprovado pelo comitê de ética sob o número CAAE: 90602418. (ANEXO A).

Foram convidados a participar do estudo todos os pacientes do ambulatório da Divisão de Transplante renal do HC-FMUSP, submetidos a transplantes renais, de agosto 2019 a janeiro de 2022, acima dos 18 anos, receptores de transplantes oriundos tanto de doadores falecidos, como intervivos. Ao total, 48 pacientes foram incluídos no estudo. Todos foram esclarecidos quanto ao mesmo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B). Pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foram excluídos do trabalho.

### **4.2. Coleta de dados e avaliações**

Os pacientes tiveram seus dados demográficos, tais como gênero e idade, e informações clínicas como: doenças de base, doador falecido ou vivo, tempo de transplante, tempo de diálise, esquema imunossupressor e dados laboratoriais (hemograma, plaquetas, sorologia por herpes e BKv) obtidos pela análise dos respectivos prontuários eletrônicos do serviço. Durante as consultas, foi realizado em todos os participantes o exame clínico intraoral, utilizando um jogo clínico composto

por explorador, espelho e sonda milimetrada de Williams. Foram que e foram compilados os seguintes índices: dentes cariados perdidos e obturados (CPO) e índice gengival de Løe e Silness (IG), que consiste na avaliação dos tecidos gengivais observando-se cor, consistência e sangramento. O grau de inflamação gengival foi classificado como: 0 ausência de inflamação; 1 levemente inflamado, sem sangramento à sondagem; 2 inflamação moderada com sangramento à sondagem; 3 inflamação exacerbada, com sangramento espontâneo.

Focos infecciosos bucais e toxicidades associadas a fármacos foram inseridos em ficha clínica especialmente desenvolvida para o estudo e inserida no prontuário do serviço (Anexo C). Uma vez identificada alguma lesão, esta era manejada segundo o protocolo da Divisão de Odontologia do HC-FMUSP. Para a coleta de saliva, os pacientes foram orientados a realizar um bochecho com água destilada durante 1 minuto. Em seguida, foi utilizado um Salivette® (Sarstedt S.A.) não impregnado com ácido cítrico. Com o auxílio de uma pinça anatômica estéril o rolete de algodão foi removido do dispositivo e alocado em assoalho lingual, durante cerca de 5 minutos ou até que estivesse completamente umedecido. Em seguida o rolete de algodão com a saliva absorvida era retornado ao recipiente. As amostras coletadas foram armazenadas imediatamente e em container refrigerado e logo encaminhadas ao Laboratório de Virologia do IMTSP, centrifugadas a 4.000 rpm durante 5 minutos e armazenadas a -80°C.

As coletas de sangue periférico foram realizadas por uma enfermeira do serviço de urologia do HCFMUSP. Foram colhidas amostras de sangue em tubo seco que foi, imediatamente após a coleta, encaminhada ao Laboratório de Virologia do IMTSP, centrifugadas (Centrifuge 5810. Eppendorf©) a 4.000 rpm durante 5 minutos.

Após a obtenção das amostras de saliva e sangue periférico, o perfil das citocinas de todos os pacientes incluídos no estudo foi analisado por meio da plataforma Luminex® - Cytokine Human 6-Plex Panel (Luminex Corporation, Austin, TX), este ensaio envolve um processo que cora microesferas de poliestireno com dois fluoróforos, podendo ser criados 100 conjuntos diferentes de microesferas, cada uma delas exibindo uma assinatura baseada em “código de cores” que foi lido pela plataforma Luminex®, quantificando as seguintes citocinas: IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-8, IL-4 e TNF- $\alpha$ . Estas reações foram realizadas em empresa privada (Leac, São Paulo, SP, Brasil).

Foi utilizado o software JMP® Pro, versão 13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1989-2019) para a análise estatística.

Para avaliar se houve diferença nos níveis de citocinas, entre os tempos de coleta, efeitos adversos e alterações orais encontradas, utilizou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon para as medidas contínuas e teste Exato de Fisher para a comparação entre os percentuais.

Considerou-se o nível de significância de 0,05 o qual equivale a uma confiança de 95% para a análise.

Para as análises das correlações entre saliva e sangue foi realizada utilizando o índice de correlação linear de Pearson.

Para avaliar o grau de correlação utilizou-se os seguintes valores:

- 0,00 a 0,19 “muito fraca”
- 0,20 a 0,39 “fraca”
- 0,40 a 0,59 “moderada”
- 0,60 a 0,79 “forte”
- 0,80 a 1.0 “muito forte”

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Dados demográficos

Um total de 48 pacientes foram incluídos no estudo. A média de idade dos pacientes foi 51,9 anos (+/-13,1), sendo que 52,1% eram do sexo feminino e 47,9% do sexo masculino. Dos enxertos, 95,8% foram provenientes de doadores cadavéricos. A nefropatia diabética foi a causa da falência renal em 34,6% dos pacientes, seguido de 26,9% causado por HAS. O tempo de diálise foi em média 76,8 meses (+/-59,9), destacando-se a hemodiálise em 93,75% das diálises. Os dados demográficos estão apresentados na tabela 4.

**Tabela 4 – Dados demográficos dos pacientes admitidos para o estudo**

Característica	Nível	Total
Gênero	Feminino	25 (52,1%)
	Masculino	23 (47,9%)
Tipo doador	Falecido	46 (95,8%)
	Vivo	2 (4,2%)
Doença de base	Autoimune	6 (12,5%)
	Diabetes	13 (27,1%)
	Genético	4 (8,3%)
	HAS	19 (39,6%)
	Outros	6 (12,5%)
Sorologia CMV pré	Positivo	46 (95,8%)
	Negativo	2 (4,2%)
Esquema imunossupressor	Pred/imTOR	3 (6,4%)
	Pred/Tacro	14 (29,8%)
	Pred/Tacro/Aza	2 (4,3%)
	Pred/Tacro/MMF	15 (31,9%)
	Pred/Tacro/MMS	13 (27,7%)
Idade		51,9 ± 13,1
Tempo de diálise pré transplante		76,8 ± a59,9

\* Pred: Prednisona; Tacro: Tacrolimo; MMF: Micofenolato mofetila; Aza: azatioprina; MMS: Micofenolato de sódio

## 5.2 Efeitos adversos

Os efeitos adversos provavelmente associados à terapia imunossupressora estão descritos na tabela 5. Dentre eles, o mais comum foi a anemia, presente em 48,6% dos pacientes, seguido de hiperglicemia (24,4%) e estomatites associadas ao uso de imTOR (20,8%). Neste grupo de pacientes também se observou que 39,1% dos casos dos participantes exibiam hiperglicemia.

**Tabela 5 – Efeitos adversos**

Característica	Presente	Total
Anemia	Sim	18 (48,6%)
	Não	19 (51,4%)
Diarreia	Sim	5 (10,4%)
	Não	43 (89,6%)
Leucopenia	Sim	9 (18,8%)
	Não	39 (81,3%)
Hiperglicemia	Sim	11 (24,4%)
	Não	34 (75,6%)
BKv	Sim	7 (14,9%)
	Não	40 (85,1%)
CMV	Sim	27 (61,4%)
	Não	17 (38,6%)
Herpes simples	Sim	5 (10,4%)
	Não	43 (89,6%)
Estomatite	Sim	10 (20,8%)
	Não	38 (79,2%)
Candidíase oral	Sim	4 (8,3%)
	Não	44 (91,7%)

## 5.3 – Alterações orais

Dentre as alterações orais, a mais presente foi (53,7%), seguido de xerostomia (39,5%). A estomatite foi encontrada somente nos pacientes em uso de imTOR. Dos 26 pacientes que utilizavam o imunossupressor, 38% apresentaram mIAS. As alterações orais mais frequentes estão descritas na tabela 6. Não houve diferença

estatística entre as alterações orais, com exceção a aqueles com as estomatites por imTOR. O índice CPO-D está descrito na tabela 6.2.

**Tabela 6.1 – Alterações orais mais frequentes na população estudada (n=48)**

Característica	Presente	Total
Xerostomia	Sim	17 (39,5%)
	Não	26 (60,5%)
Saburra Lingual	Sim	7 (16,3%)
	Não	36 (83,7%)
Candidíase oral	Sim	5 (10,4%)
	Não	43 (89,6%)
Herpes	Sim	7 (14,6%)
	Não	41 (85,4%)
Gengivite	Sim	22 (53,7%)
	Não	19 (46,3%)
Estomatite	Sim	10 (20,8%)
	Não	38 (79,2%)

**Tabela 6.2 –Medidas descritivas para CPO**

Medida	Média	Desvio padrão	Mediana
CPO Total	10,4	7,8	9

## 5.4 – Infecções

As infecções oportunistas estão descritas na tabela 7. A viremia por BKv esteve presente em 14,9% dos pacientes e somente nos pacientes em terapia imunossupressora com uso de imTOR.

**Tabela 7 – Infecções descritas no prontuário dos participantes do estudo**

Agente infeccioso	Presente	Total
BKv	Sim	7 (14,9%)
	Não	41 (85,1%)
CMV	Sim	27 (61,4%)
	Não	17 (38,6%)
Herpes simples	Sim	5 (10,4%)
	Não	43 (89,6%)
Herpes zoster	Sim	3 (6,3%)
	Não	45 (93,8%)
Candidíase oral	Sim	4 (8,3%)
	Não	44 (91,7%)

## 5.5 – Citocinas versus alterações clínicas sistêmicas e orais

Correlacionando com as dosagens das citocinas com as alterações sistêmicas, observou-se que tanto em saliva e soro não houve significância na dosagem de IFN- $\gamma$ . As relações em saliva e soro e alterações orais e sistêmicas para IFN- $\gamma$  estão descritas nas tabelas 8 e 9.

**Tabela 8 –Medidas descritivas para IFN $\gamma$ -Saliva em pg/mL**

Alteração	Presente	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	p-value
Anemia	Não	0,79	0,26	0,76	18	0,5846
	Sim	0,75	0,22	0,68	17	
Diarreia	Não	0,80	0,29	0,71	42	0,2722
	Sim	0,66	0,19	0,60	4	
Leucopenia	Não	0,76	0,25	0,68	37	0,2593
	Sim	0,89	0,40	0,80	9	
Hiperglicemia	Não	0,77	0,31	0,68	32	0,1238
	Sim	0,85	0,24	0,84	11	
BKv	Não	0,79	0,29	0,69	38	0,7649
	Sim	0,80	0,28	0,72	7	
CMV	Não	0,84	0,37	0,76	17	0,9691
	Sim	0,79	0,22	0,72	25	
Herpes simples	Não	0,81	0,29	0,72	41	0,0851
	Sim	0,63	0,11	0,64	5	
Herpes zoster	Não	0,80	0,29	0,72	43	0,1654
	Sim	0,64	0,04	0,64	3	
Candidíase oral	Não	0,78	0,28	0,70	42	0,8599
	Sim	0,85	0,33	0,70	4	
Xerostomia	Não	0,79	0,23	0,76	24	0,8419
	Sim	0,83	0,37	0,72	17	
Saburra Lingual	Não	0,79	0,25	0,76	34	0,9445
	Sim	0,88	0,48	0,68	7	
Gengivite	Não	0,81	0,26	0,76	18	0,7880
	Sim	0,81	0,34	0,70	21	
Estomatite	Não	0,80	0,29	0,73	36	0,6108
	Sim	0,76	0,26	0,69	10	

**Tabela 9 –Medidas descritivas para IFNy-Soro em pg/mL**

Alteração	Presente	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	p-value
Anemia	Não	2,39	2,27	1,25	19	0,8036
	Sim	1,71	1,01	1,55	16	
Diarreia	Não	2,28	1,96	1,72	41	0,1292
	Sim	1,01	0,38	0,92	4	
Leucopenia	Não	2,06	1,89	1,55	37	0,4223
	Sim	2,69	2,02	2,08	8	
Hiperglicemia	Não	2,27	1,90	1,55	31	0,6884
	Sim	2,02	2,17	1,15	11	
BKv	Não	2,05	1,68	1,32	37	0,8724
	Sim	2,88	2,98	1,55	7	
CMV	Não	2,18	1,62	1,55	17	0,9591
	Sim	2,30	2,16	1,32	25	
Herpes simples	Não	2,29	1,98	1,64	40	0,3380
	Sim	1,25	0,59	1,15	5	
Herpes zoster	Não	2,23	1,95	1,55	42	0,7846
	Sim	1,40	0,58	1,15	3	
Candidíase oral	Não	2,12	1,83	1,55	41	0,7799
	Sim	2,69	2,83	1,52	4	
Xerostomia	Sim	2,35	2,08	1,55	17	0,7217
	Não	2,24	1,96	1,89	23	
Saburra Lingual	Sim	2,58	1,92	1,89	7	0,5211
Gengivite	Não	2,23	2,02	1,55	33	0,3415
	Sim	2,44	1,94	1,91	20	
Estomatite	Não	2,19	2,17	1,07	18	0,2679
	Sim	2,26	1,90	1,44	36	
	Sim	1,83	1,98	1,55	9	
	Não					

Em relação a dosagem da IL-10, em saliva foi vista uma média menor no grupo com diarreia, sendo a diferença significativa (p-value = 0.0195). As relações em saliva e soro e alterações orais e sistêmicas para IL-10 estão descritas nas tabelas 10 e 11.

**Tabela 10 –Medidas descritivas para IL-10 - Saliva em pg/mL**

Alteração	Presente	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	p-value
Anemia	Não	1,69	0,67	1,48	18	0,7632
	Sim	2,36	2,95	1,41	18	
<b>Diarreia</b>	<b>Não</b>	<b>2,10</b>	<b>1,99</b>	<b>1,52</b>	<b>42</b>	<b>0,0195</b>
	Sim	1,15	0,47	0,98	5	
Leucopenia	Não	1,76	0,96	1,45	38	0,6064
	Sim	3,03	3,91	1,87	9	
Hiperglicemia	Não	2,18	2,25	1,41	33	0,9892
	Sim	1,59	0,47	1,48	11	
BKv	Não	1,98	2,05	1,41	39	0,2761

	Sim	2,19	1,13	1,71	7	
CMV	Não	1,85	1,20	1,41	17	0,9702
	Sim	2,16	2,39	1,48	26	
Herpes simples	Não	2,09	2,00	1,56	42	0,0719
	Sim	1,24	0,23	1,26	5	
Herpes zoster	Não	2,06	1,96	1,52	44	0,1063
	Sim	1,17	0,29	1,26	3	
Candidíase oral	Não	1,96	1,97	1,41	43	0,0924
	Sim	2,46	1,13	2,19	4	
Xerostomia	Sim	2,04	1,24	1,91	16	0,2029
	Não	2,01	2,38	1,41	26	
Saburra Lingual	Sim	3,63	4,30	1,95	7	0,0515
	Não	1,70	0,98	1,41	35	
Gengivite	Sim	2,28	2,59	1,71	21	0,2479
	Não	1,79	1,25	1,41	19	
Estomatite	Não	2,05	2,11	1,41	37	0,7346
	Sim	1,82	0,87	1,60	10	

**Tabela 11 –Medidas descritivas para IL-10 - Soro em pg/mL**

Alteração	Presente	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	p-value
Anemia	Não	9,21	11,68	4,33	18	0,8993
	Sim	11,86	26,94	3,77	18	
Diarreia	Não	10,50	19,85	3,87	40	0,3384
	Sim	3,68	2,59	2,24	5	
Leucopenia	Não	7,43	9,80	3,82	36	0,4268
	Sim	19,00	37,55	4,79	9	
Hiperglicemia	Não	11,66	21,67	4,07	33	0,5948
	Sim	4,76	3,72	3,62	10	
BKv	Não	10,69	20,67	3,87	37	0,4507
	Sim	5,60	2,50	5,77	7	
CMV	Não	6,11	7,86	3,58	16	0,5864
	Sim	11,70	23,67	3,82	26	
Herpes simples	Não	10,27	19,87	3,87	40	0,9424
	Sim	5,56	5,11	3,67	5	
Herpes zoster	Não	9,91	19,45	3,82	42	0,4391
	Sim	7,48	6,17	4,17	3	
Candidíase oral	Não	10,00	19,68	3,77	41	0,4727
	Sim	7,09	5,33	5,89	4	
Xerostomia	Sim	8,27	9,89	3,77	16	0,6191
	Não	11,91	24,50	4,14	24	
Saburra Lingual	Sim	10,09	9,68	3,67	7	0,6308
	Não	10,54	21,53	4,07	33	
Gengivite	Sim	9,00	10,66	4,09	20	0,9650
	Não	12,79	27,67	3,87	18	
Estomatite	Não	11,17	20,85	3,77	36	0,8204
	Sim	4,05	1,66	4,07	9	

A IL-6 salivar mostrou-se diminuída nas infecções por CMV e aumentada em saliva e sangue nos pacientes com gengivite, além de um aumento estatisticamente significativo no sangue dos pacientes com xerostomia. As relações em saliva e soro e alterações orais e sistêmicas para IL-6 estão descritas nas tabelas 12 e 13.

**Tabela 12 –Medidas descritivas para IL-6 - Saliva em pg/mL**

Alteração	Presente	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	p-value
Anemia	Não	1,91	1,83	1,08	18	0,3998
	Sim	3,29	3,65	1,17	17	
Diarreia	Não	2,35	2,64	1,16	42	0,7110
	Sim	3,40	2,97	3,48	4	
Leucopenia	Não	2,57	2,85	1,16	38	0,8053
	Sim	1,82	1,39	1,22	8	
Hiperglicemia	Não	2,27	2,24	1,26	32	0,5871
	Sim	3,07	3,92	0,76	11	
BKv	Não	2,71	2,83	1,37	38	0,0877
	Sim	1,24	0,92	0,88	7	
<b>CMV</b>	<b>Não</b>	<b>3,42</b>	<b>3,30</b>	<b>2,17</b>	<b>16</b>	<b>0,0446</b>
	<b>Sim</b>	<b>2,00</b>	<b>2,27</b>	<b>0,98</b>	<b>26</b>	
Herpes simples	Não	2,37	2,55	1,14	41	0,7507
	Sim	3,07	3,71	1,84	5	
Herpes zoster	Não	2,36	2,49	1,17	43	0,7894
	Sim	3,67	5,11	0,76	3	
Xerostomia	Sim	2,49	2,22	1,38	17	0,7912
	Não	2,71	3,13	1,25	24	
Saburra Lingual	Sim	4,28	4,21	3,14	7	0,1996
	Não	2,28	2,30	1,16	34	
Candidíase oral	Não	2,56	2,78	1,14	41	0,7507
	Sim	1,52	1,03	1,17	5	
<b>Gengivite</b>	<b>Sim</b>	<b>3,68</b>	<b>3,31</b>	<b>2,16</b>	<b>21</b>	<b>0,0260</b>
	<b>Não</b>	<b>1,55</b>	<b>1,45</b>	<b>0,96</b>	<b>18</b>	
Estomatite	Não	2,66	2,86	1,37	36	0,3939
	Sim	1,67	1,62	1,11	10	

**Tabela 13 –Medidas descritivas para IL-6 – Soro em pg/mL**

Alteração	Presente	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	p-value
Anemia	Não	3,78	3,40	2,44	19	0,5683
	Sim	4,12	4,45	3,37	17	
Diarreia	Não	3,65	3,71	2,86	40	0,6778
	Sim	3,44	1,87	2,76	5	
Leucopenia	Não	3,39	2,63	2,87	37	0,9645

	Sim	4,71	6,44	2,10	8	
Hiperglicemia	Não	4,04	4,11	2,84	31	0,7857
	Sim	2,93	1,49	3,35	11	
BKv	Não	3,55	3,70	2,44	37	0,4902
	Sim	3,97	3,13	3,37	7	
CMV	Não	3,12	2,91	2,10	17	0,4122
	Sim	3,75	3,82	2,95	26	
Herpes simples	Não	3,71	3,73	2,80	40	0,7864
	Sim	2,94	1,16	3,13	5	
Herpes zoster	Não	3,71	3,64	2,86	42	0,6327
	Sim	2,46	1,25	2,01	3	
<b>Xerostomia</b>	<b>Sim</b>	<b>4,08</b>	<b>3,03</b>	<b>3,37</b>	<b>17</b>	<b>0,0351</b>
	<b>Não</b>	<b>3,10</b>	<b>3,95</b>	<b>2,10</b>	<b>23</b>	
Saburra Lingual	Sim	5,32	6,74	2,76	7	0,3188
	Não	3,14	2,50	2,18	33	
Candidíase oral	Não	3,74	3,72	2,94	40	0,8004
	Sim	2,71	1,21	2,44	5	
<b>Gengivite</b>	<b>Sim</b>	<b>4,62</b>	<b>4,63</b>	<b>2,87</b>	<b>21</b>	<b>0,0247</b>
	<b>Não</b>	<b>2,19</b>	<b>0,97</b>	<b>2,10</b>	<b>17</b>	
Estomatite	Não	3,75	3,92	2,31	36	0,4520
	Sim	3,11	1,16	3,35	9	

Um aumento estatisticamente significativo de IL-4 no sangue, foi observado nos pacientes com candidíase diagnosticada, sem diferenças na saliva. As relações em saliva e soro e alterações orais e sistêmicas para IL-4 estão descritas nas tabelas 14 e 15.

**Tabela 14 –Medidas descritivas para IL-4 - Saliva em pg/mL**

Alteração	Presente	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	p-value
Anemia	Não	1,86	1,37	1,15	19	0,5136
	Sim	1,84	2,42	1,15	17	
Diarreia	Não	1,91	1,97	1,15	42	0,8084
	Sim	1,24	0,57	1,15	5	
Leucopenia	Não	1,81	1,95	1,15	38	0,4803
	Sim	1,95	1,61	1,34	9	
Hiperglicemia	Não	1,97	2,10	1,15	34	0,8002
	Sim	1,63	1,20	1,36	10	
BKv	Não	1,89	1,96	1,15	39	0,8901
	Sim	1,79	1,53	1,15	7	
CMV	Não	2,16	2,58	1,15	17	0,9304
	Sim	1,68	1,25	1,25	26	
Herpes Simples	Não	1,95	1,95	1,25	42	0,1318
	Sim	0,94	0,67	0,68	5	

Herpes	Não	1,90	1,92	1,15	44	0,3045
Zoster	Sim	1,01	0,93	0,68	3	
Xerostomia	Sim	2,58	2,67	1,80	17	0,1493
	Não	1,40	1,04	1,15	25	
Saburra	Sim	2,45	2,06	1,56	7	0,4659
	Lingual	Não	1,76	1,92	1,15	
<b>Candidíase oral</b>	<b>Não</b>	<b>1,70</b>	<b>1,83</b>	<b>1,15</b>	<b>42</b>	<b>0,0483</b>
	<b>Sim</b>	<b>3,04</b>	<b>2,03</b>	<b>2,06</b>	<b>5</b>	
Gengivite	Sim	1,89	1,47	1,48	22	0,3192
	Não	1,91	2,51	1,06	18	
Estomatite	Não	1,98	2,00	1,34	37	0,2249
	Sim	1,32	1,26	0,97	10	

**Tabela 15 –Medidas descritivas para IL-4 – Soro em pg/mL**

Alteração	Presente	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	p-value
Anemia	Não	7,68	8,98	4,12	14	0,1198
	Sim	8,21	4,20	8,64	10	
Diarreia	Não	9,38	7,65	6,59	27	0,1653
	Sim	5,22	4,41	3,55	4	
Leucopenia	Não	9,57	7,92	7,15	24	0,3684
	Sim	6,35	4,83	4,70	7	
Hiperglicemia	Não	9,91	8,40	7,15	22	0,5258
	Sim	6,31	3,21	5,39	8	
BKv	Não	7,93	7,25	5,59	25	0,2647
	Sim	10,44	5,65	10,27	5	
CMV	Não	9,01	5,15	9,58	11	0,4249
	Sim	8,86	8,72	4,70	19	
Herpes simples	Não	9,02	7,86	6,08	27	0,7231
	Sim	7,61	2,87	7,73	4	
Herpes zoster	Não	8,95	7,61	6,08	29	0,9038
	Sim	7,29	3,66	7,29	2	
Xerostomia	Sim	7,26	3,99	6,59	15	0,5329
	Não	7,34	5,74	4,70	13	
Saburra	Sim	7,46	5,17	5,59	5	0,6092
Lingual	Não	7,26	4,83	5,59	23	
Candidíase oral	Não	9,25	7,98	5,84	26	0,9571
	Sim	6,73	2,24	6,59	5	
Gengivite	Sim	7,46	4,58	6,59	13	0,8648
	Não	7,44	5,19	5,15	14	
Estomatite	Não	8,42	7,51	5,59	24	0,2868
	Sim	10,28	7,33	7,70	7	

Os níveis de IL-8 encontraram-se elevados, próxima da significância, na saliva dos pacientes com herpes simples, mas não em sangue. O aumento de IL-8 em sangue teve diferença estatisticamente significativa nos pacientes com xerostomia,

saburra e gengivite. As relações em saliva e soro e alterações orais e sistêmicas para IL-4 estão descritas nas tabelas 16 e 17.

**Tabela 16 –Medidas descritivas para IL-8 - Saliva em pg/mL**

Alteração	Presente	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	p-value
Anemia	Não	106,57	84,94	73,45	17	0,8248
	Sim	114,52	141,99	64,17	12	
Diarreia	Não	119,20	112,79	72,90	36	0,1138
	Sim	33,92	31,48	17,66	3	
Leucopenia	Não	120,57	116,20	72,35	31	0,2967
	Sim	81,90	86,83	51,93	8	
Hiperglicemia	Não	120,29	116,78	72,90	28	0,6208
	Sim	79,91	54,82	64,17	8	
BKv	Não	104,53	94,48	66,86	32	0,6084
	Sim	149,71	172,69	77,45	7	
CMV	Não	127,69	151,71	56,35	14	0,8663
	Sim	105,79	85,84	73,45	21	
Herpes simples	Não	93,14	78,61	63,50	35	0,0641
	Sim	283,28	206,16	295,50	4	
Herpes zoster	Não	111,32	110,57	70,21	37	0,8485
	Sim	137,06	161,14	137,06	2	
Xerostomia	Sim	99,52	87,38	64,17	12	0,8757
	Não	104,29	97,10	63,50	23	
Saburra Lingual	Sim	88,89	52,66	79,85	6	0,7928
	Não	105,50	99,35	56,82	29	
Candidíase oral	Não	118,56	116,26	71,83	34	0,5850
	Sim	72,34	54,92	58,12	5	
Gengivite	Sim	114,88	91,29	78,74	18	0,4369
	Não	98,22	98,18	56,82	15	
Estomatite	Não	108,87	95,42	67,93	30	0,9071
	Sim	125,20	158,70	70,21	9	

**Tabela 17 –Medidas descritivas para IL-8 – Soro em pg/mL**

Alteração	Presente	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	p-value
Anemia	Não	11,42	7,23	9,24	19	0,5159
	Sim	12,51	7,13	11,75	17	
Diarreia	Não	11,62	7,81	9,36	41	0,5603
	Sim	11,67	4,70	13,61	5	
Leucopenia	Não	11,12	7,44	9,30	38	0,2180
	Sim	14,01	7,83	13,07	8	
Hiperglicemia	Não	12,99	8,07	11,80	32	0,1477
	Sim	9,21	5,19	7,97	11	
BKv	Não	10,81	6,61	9,55	38	0,5623
	Sim	12,78	7,75	9,36	7	

CMV	Não	11,28	5,88	9,55	17	0,7094
	Sim	11,67	8,17	9,30	26	
Herpes simples	Não	11,81	7,68	9,55	41	0,6212
	Sim	10,05	6,23	7,45	5	
Herpes zoster	Não	11,82	7,56	9,55	43	0,3856
	Sim	8,77	7,13	4,81	3	
<b>Xerostomia</b>	<b>Sim</b>	<b>12,90</b>	<b>6,71</b>	<b>12,52</b>	<b>17</b>	<b>0,0443</b>
	<b>Não</b>	<b>9,15</b>	<b>6,15</b>	<b>8,33</b>	<b>24</b>	
<b>Saburra Lingual</b>	<b>Sim</b>	<b>15,53</b>	<b>6,99</b>	<b>12,95</b>	<b>7</b>	<b>0,0168</b>
	<b>Não</b>	<b>9,71</b>	<b>6,13</b>	<b>8,36</b>	<b>34</b>	
Candidíase oral	Não	11,76	7,72	9,55	41	0,8599
	Sim	10,47	5,91	9,55	5	
Gengivite	Sim	12,76	7,81	11,61	22	0,0541
	Não	8,34	3,68	7,45	17	
Estomatite	Não	11,52	6,94	9,55	36	0,9681
	Sim	12,00	9,68	9,89	10	

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os níveis de TNF- $\alpha$ , em saliva ou em sangue, em relação as alterações sistêmicas e orais. As relações em saliva e soro e alterações orais e sistêmicas para TNF- $\alpha$  estão descritas nas tabelas 18 e 19.

**Tabela 18 –Medidas descritivas para TNF- $\alpha$  - Saliva em pg/mL**

Alteração	Presente	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	p-value
Anemia	Não	3,10	2,98	2,07	17	0,2832
	Sim	2,03	1,54	1,53	18	
Diarreia	Não	2,70	2,37	1,92	41	0,2038
	Sim	1,93	2,09	1,14	5	
Leucopenia	Não	2,68	2,41	1,72	37	0,6677
	Sim	2,38	2,06	1,57	9	
Hiperglicemia	Não	2,92	2,61	1,98	32	0,2423
	Sim	1,94	1,48	1,21	11	
BKv	Não	2,85	2,49	1,82	38	0,4617
	Sim	1,63	0,57	1,49	7	
CMV	Não	3,49	3,06	2,23	17	0,0749
	Sim	2,15	1,66	1,36	25	
Herpes simples	Não	2,66	2,38	1,60	41	0,6212
	Sim	2,28	2,10	2,04	5	
Herpes zoster	Não	2,65	2,32	1,72	43	0,2659
	Sim	2,25	2,96	0,71	3	
Xerostomia	Sim	3,17	3,26	1,76	16	0,8937
	Não	2,51	1,72	1,72	25	
Saburra Lingual	Sim	2,58	2,10	1,60	7	0,9585
	Não	2,81	2,50	1,82	34	
Candidíase oral	Não	2,64	2,36	1,72	41	0,9157
	Sim	2,47	2,37	1,60	5	

Gengivite	Sim	3,20	2,93	1,92	21	0,3524
	Não	2,38	1,76	1,54	18	
Estomatite	Não	2,86	2,53	1,90	36	0,3376
	Sim	1,75	1,09	1,43	10	

**Tabela 19 –Medidas descritivas para TNF- $\alpha$  - Soro em pg/mL**

Alteração	Presente	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	p-value
Anemia	Não	28,86	25,53	17,41	19	0,8912
	Sim	26,62	21,29	21,56	18	
Diarreia	Não	25,14	22,90	17,41	43	0,8264
	Sim	21,61	13,31	18,39	5	
Leucopenia	Não	23,37	21,09	17,41	39	0,4676
	Sim	30,85	26,17	18,93	9	
Hiperglicemia	Não	26,74	21,77	18,17	34	0,5262
	Sim	22,89	24,63	17,67	11	
BKv	Não	24,26	21,66	17,54	40	0,6977
	Sim	28,22	27,03	16,79	7	
CMV	Não	18,79	13,23	13,00	17	0,2624
	Sim	27,80	23,73	18,93	27	
Herpes simples	Não	25,33	22,76	17,41	43	0,8002
	Sim	19,96	14,98	21,04	5	
Herpes zoster	Não	24,85	22,40	17,41	45	0,9152
	Sim	23,68	18,78	24,72	3	
Xerostomia	Sim	28,54	21,33	24,72	17	0,1605
	Não	22,00	21,06	12,33	26	
Saburra Lingual	Sim	27,74	22,47	18,39	7	0,5986
	Não	23,98	21,18	17,54	36	
Candidíase oral	Não	24,76	22,73	17,41	43	0,6731
	Sim	24,90	16,48	24,72	5	
Gengivite	Sim	29,41	22,58	23,40	22	0,1580
	Não	20,72	19,38	17,41	19	
Estomatite	Não	26,98	23,38	17,54	38	0,2533
	Sim	16,38	13,59	15,07	10	

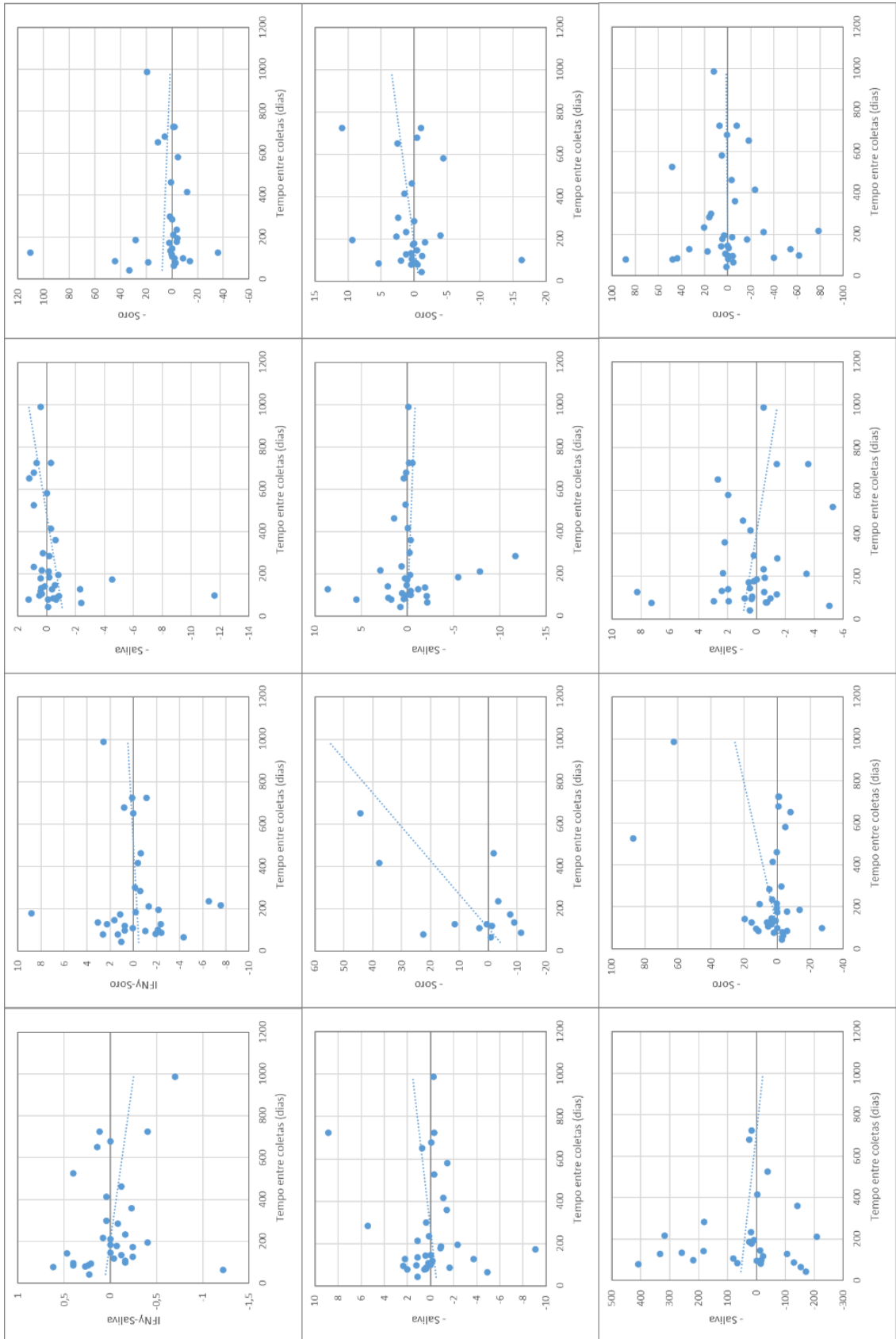
Ao serem relacionados os dois tempos de coletas (T1: 1 mês do transplante e T2: média após 6 meses do transplante) observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa, nos 2 momentos avaliados, dos níveis das citocinas estudadas, tanto em saliva como em sangue (tabela 20 e gráfico 1).

**Tabela 20 –Médias e Desvios padrão para citocinas em pg/mL**

Citocina	Local	T1	T2	p-value
IFN $\gamma$	Saliva	0,82 $\pm$ 0,29	0,79 $\pm$ 0,22	0,3750
	Soro	2,17 $\pm$ 1,97	2,11 $\pm$ 2,02	1,0000
IL-10	Saliva	2,02 $\pm$ 2,10	1,52 $\pm$ 0,60	0,5781
	Soro	7,14 $\pm$ 8,61	12,65 $\pm$ 21,65	0,8125
IL-4	Saliva	1,69 $\pm$ 1,91	1,79 $\pm$ 1,98	0,8125
	Soro	7,33 $\pm$ 5,12	13,86 $\pm$ 16,74	0,6875
IL-6	Saliva	2,51 $\pm$ 2,82	2,67 $\pm$ 3,09	1,0000
	Soro	4,05 $\pm$ 4,20	3,90 $\pm$ 3,49	0,2188
IL-8	Saliva	108,18 $\pm$ 95,81	156,40 $\pm$ 155,24	0,9375
	Soro	10,92 $\pm$ 7,39	14,84 $\pm$ 18,28	0,2188
TNF $\alpha$	Saliva	2,84 $\pm$ 2,49	2,88 $\pm$ 2,82	0,8125
	Soro	23,35 $\pm$ 22,24	22,69 $\pm$ 25,13	0,9375

Como os tempos entre as medias 1 e 2 foram muito variantes, foi realizada análise também considerando essa variação de tempo.

Gráfico 1 – Correlação entre as evoluções das médias (pg/mL)e o tempo (dias)

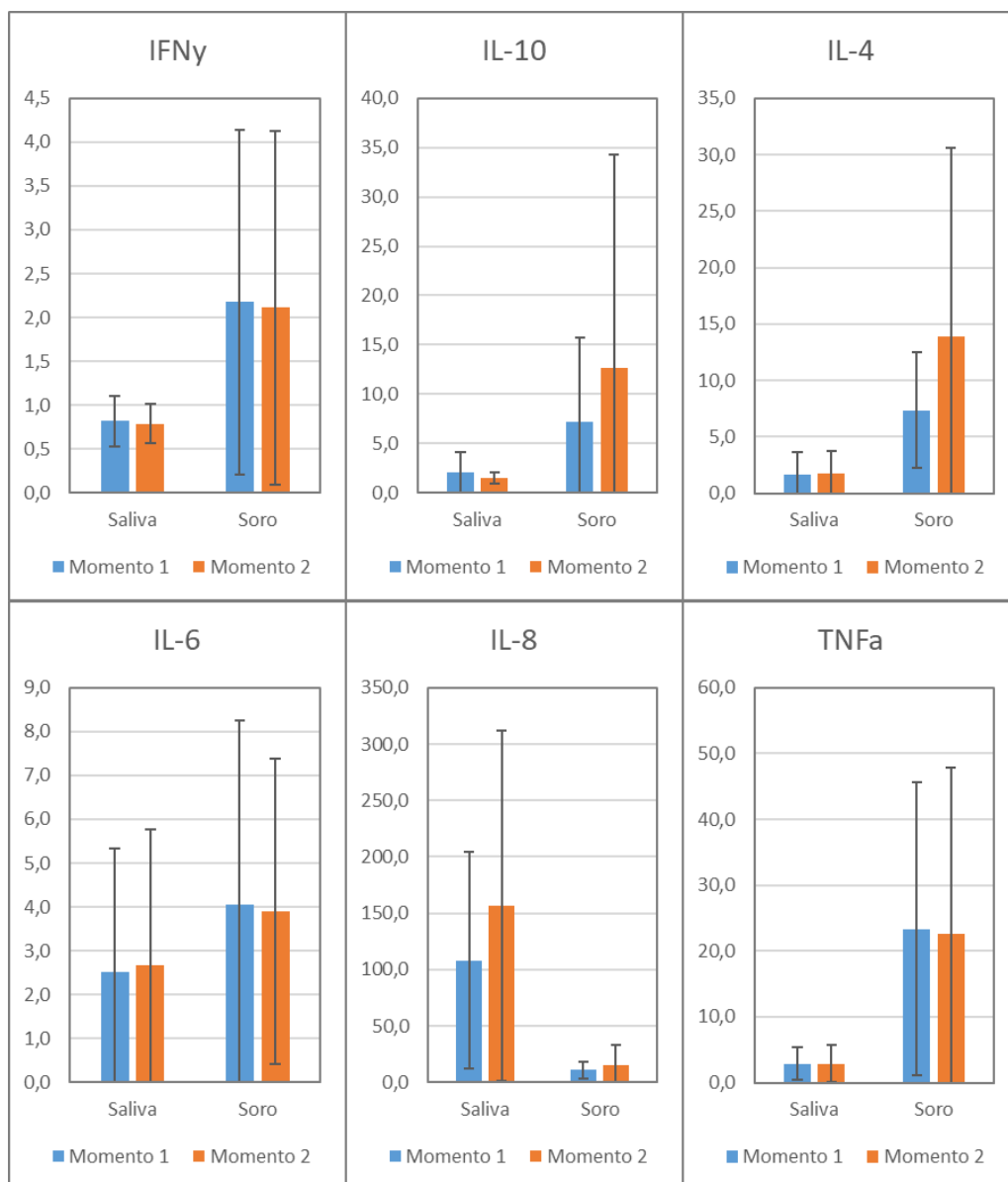


Na Tabela 21 e Gráfico 2 apresentam-se as correlações entre o tempo das coletas e as medias e observa-se que a maioria das correlações foram fracas e muito fracas, com exceção de IL-4 Soro com uma correlação de significativa de 0,64 (p-value = 0,0184). Também foi observada a significância para IL-8 no soro, porém a correlação foi considerada fraca.

**Tabela 21 –Correlação entre as evoluções das medias e o tempo entre coletas**

Medida	Correlação	p-value
IFNy-Saliva	-0,22	0,2194
IFNy-Soro	0,08	0,6548
IL-10-Saliva	0,26	0,1294
IL-10-Soro	-0,07	0,7202
IL-4-Saliva	0,18	0,3026
<b>IL-4-Soro</b>	<b>0,64</b>	<b>0,0181</b>
IL-6-Saliva	-0,06	0,7210
IL-6-Soro	0,20	0,3006
IL-8-Saliva	-0,09	0,6440
<b>IL-8-Soro</b>	<b>0,36</b>	<b>0,0366</b>
TNFa-Saliva	-0,21	0,2294
TNFa-Soro	0,01	0,9503

**Gráfico 2 – Média (pg/mL) ± Desvio padrão para citocinas entre os momentos T1 e T2**

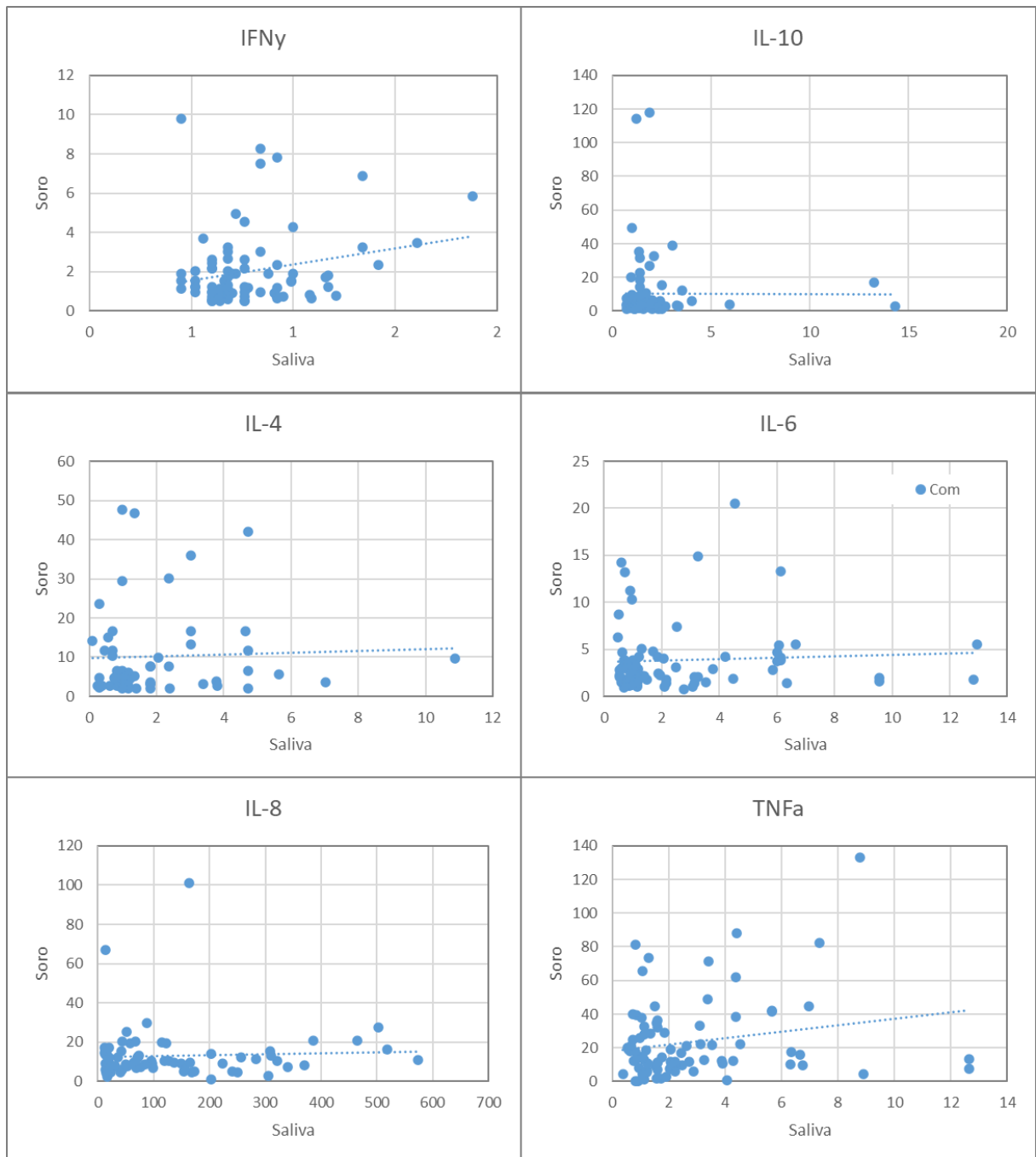


Em relação a correlação das citocinas da saliva e do sangue, as correlações entre os dois métodos foram muito fracas ou fracas (abaixo de 0.23). Somente a correlação para IFN $\gamma$  se mostrou significativa ( $p$ -value < 0,05)

**Tabela 22 –Correlações entre Soro e Saliva**

Citocina	Correlação	p-value
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	<b>0,23</b>	<b>0,0415</b>
IL-10	0,00	0,9742
IL-4	0,04	0,7688
IL-6	0,05	0,6354
IL-8	0,05	0,6849
TNF- $\alpha$	0,20	0,0617

**Gráfico 3 - Correlações entre Soro e Saliva**



## 6. DISCUSSÃO

As citocinas são responsáveis pela ativação da imunidade mediada por linfócitos T *Helper* 1 (TH1) e linfócitos T *Helper* 2 (TH2). TH1 produz IL-2, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  ativando macrófagos e induzindo a sensibilização tardia e atividade citotóxica enquanto TH2 produzem IL-4, IL-5, IL-6 IL-10 e IL-13 e participando na produção de anticorpos (MOTA et al., 2013). Portanto, a avaliação de citocinas nestes pacientes é importante, em virtude de que as mesmas indicam quadros ou tendências à rejeição aguda ou crônica e mortalidade. O perfil inflamatório encontrado no pós-operatório imediato pós transplante pode ter relação com a mortalidade em longo prazo e pode ser um fator subjacente para altos índices de mortalidade nos transplantados renais (HELDAL et al., 2022).

Dentre as alterações orais mais encontradas, estão a gengivite (53,7%) e xerostomia (39,5%), seguido de mIAS (38%) nos pacientes em uso de imTOR.

Nos quadros de gengivite, foram encontrados níveis aumentados de IL-6 em saliva e sangue, além de IL-8 em saliva, mas não de TNF- $\alpha$ . É descrito na literatura que níveis de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  são aumentados em pacientes com periodontite, especialmente no quadro agudo e inicial (PAN; WANG; CHEN, 2019). Noh e colaboradores (NOH et al., 2013), avaliaram as citocinas IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  dos tecidos periodontais em pacientes com periodontite em tratamento cirúrgico, pelo método ELISA. Embora tenham encontrado níveis elevados das 3 citocinas, somente houve correlação positiva entre IL-6 e IL-8. Entretanto, os níveis de IL-8 foram superiores aos de IL-6 e TNF- $\alpha$ , podendo indicar que IL-8 pode ser importante na identificação dos pacientes com periodontite, visto que é liberada pelos tecidos periodontais inflamados (OKADA; MURAKAMI, 1998).

A presença de xerostomia corrobora com outros trabalhos na literatura. A sensação de boca seca ou até a diminuição do fluxo salivar é associada aos fármacos utilizados (NAPPALLI; LINGAPPA, 2015), atrofia e fibrose das glândulas, além de possíveis alterações na composição da saliva são alterações descritas nestes pacientes (BOSSOLA, 2019). Schöfeld e colaboradores (SCHÖNFELD et al., 2019) avaliaram o fluxo salivar em pacientes transplantados renais e encontraram uma diminuição significativa comparativamente ao grupo sadio. Entretanto, na grande

maioria das vezes, a xerostomia diminui consideravelmente, em médio prazo, após o transplante renal (SARMENTO et al., 2020).

Uma revisão recente analisou a saúde oral de pacientes em falência renal (LAHEIJ et al., 2022). A prevalência de xerostomia foi de 28,2% a 74,2%. Ao mesmo tempo que ocorre uma diminuição do fluxo, a capacidade tampão diminui. (LAHEIJ et al., 2022). A capacidade tampão salivar de pacientes em hemodiálise foi estudado por (SHETTY; HEGDE; ERALY, 2018). Encontraram que a capacidade tampão da saliva piora quanto maior o tempo que o paciente fica em diálise. Além disso, também observaram a diminuição do fluxo salivar. Estes aspectos salivares podem contribuir para a presença de gengivite, periodontite, lesões cariosas mais agressivas e de rápida progressão, halitose, alterações no paladar, infecções, candidíase, dificuldade na mastigação, fala e deglutição, aumento da ingestão de líquidos, além de lesões em tecidos moles (BOSSOLA, 2019).

Nos pacientes com xerostomia, foram encontrados níveis elevados e estatisticamente significantes, da IL-6 em soro e IL-8 em saliva. Um estudo em modelo animal avaliou histologicamente as glândulas submandibulares de ratos, após estimulação da imunidade inata, aumentando INF- $\gamma$  e IL-6. Observaram que a queda na produção de saliva e atrofia das glândulas foi proporcional ao aumento de INF- $\gamma$  e IL-6. Concluíram que o quadro inflamatório crônico pode afetar a produção salivar (NANDULA et al., 2013).

Lo Muzio e colaboradores, (2018) realizaram uma revisão sistemática, onde analisaram dados de um total de 20.915 pacientes, em relação a mIAS, com a utilização de everolimus, temsirolimus e ridaforolimus. Embora o foco tenha sido a utilização do imTOR em oncologia, que utiliza doses diferentes em relação a transplante, a incidência geral em relação ao uso de everolimus foi de 25,07%, sendo 18,88% graus 1 e 2 e 6,19% graus 3 e 4, sendo inferiores à incidência encontrada neste, de 38,5%, sendo 20% grau 1, 30% grau 3 e 50% grau 2 de acordo com a classificação da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979). Essa diferença foi provavelmente pela quantidade de pacientes avaliados.

Esperava-se que fossem encontrados níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 elevados nos pacientes com mIAS, da mesma forma estas citocinas são alteradas nas mucosites por quimioterapia oncológica (CINAUSERO et al., 2017), mesmo tendo fisiopatologias diferentes, além da IL-8, encontrada elevada na síndrome de Behcet, quando ativa com úlceras orais (NOVAK et al., 2021). Entretanto, não houve diferença

estatisticamente significativa, das citocinas avaliadas, entre os pacientes que apresentaram mIAS e os que não apresentaram. Isto demonstra haver uma patofisiologia diferente em relação à mucosite convencional (DE OLIVEIRA et al., 2011; MARTINS et al., 2013)

Dentre as alterações sistêmicas, algumas chamam atenção. Hiperglicemia esteve presente em 39,1% dos pacientes em uso de imTOR. Este resultado corrobora com a literatura. Uma revisão sistemática analisou a utilização dos imTOR em carcinomas de cabeça e pescoço (PATEL et al., 2020). Observaram que a hiperglicemia foi o efeito adverso mais relatado. Geuna e colaboradores (GEUNA et al., 2015) avaliaram complicações relacionadas com hiperglicemia, em um estudo clínico em fase 1, em pacientes oncológicos em uso de imTOR. Observaram que, embora seja baixa a incidência, é estatisticamente significativa.

Entretanto, um estudo coorte considerou que diabetes mellitus não é um efeito colateral do uso de imTOR, apresentando o quadro em apenas 2,5% dos pacientes acompanhados em 5 anos (MULDER et al., 2022).

Outro achado interessante foi a infecção por BKv. A literatura demonstra que as infecções por BKv têm menor incidência na utilização de imTOR, além do everolimus ser utilizado como tratamento das infecções (BOWMAN; BRUECKNER; DOLIGALSKI, 2018; JACOBI et al., 2013; JOUVE; ROSTAING; MALVEZZI, 2016). A replicação do BKv intracelular é complexa e se utiliza da via de sinalização inicial do mTOR (JOUVE; ROSTAING; MALVEZZI, 2016). Sendo assim, deveria ser menor a incidência de viremia nos pacientes em uso de imTOR. Entretanto, a infecção ocorreu em 14,9% dos pacientes, mas somente nos que estavam em utilização de imTOR, totalizando 28% dos pacientes em uso de everolimo. Ainda assim, não houve diferença estatisticamente significativa das citocinas, entre os pacientes em viremia e os sem infecção por BKv.

Normalmente, os pacientes em terapia de substituição renal apresentam elevação das citocinas pró-inflamatórias, tanto pelo quadro urêmico, como pela diálise em si (CAGLAR et al., 2002; KHOZEYMEH et al., 2016). Nos pacientes transplantados, os níveis de citocinas plasmáticas induzem a resposta imunológica mediada por linfócitos TH1 e TH2 (MOTA et al., 2018). Sonkar e colaboradores (2013) fizeram uma análise dos níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  em sangue, com sistema ELISA, em transplantados renais tanto com enxerto estável (grupo TS) como em rejeição (Grupo TR), comparando com grupo sem alterações renais (controle). A coleta realizou-se

após 6 meses do transplante e no máximo 36 meses após. Encontraram níveis muitos superiores de ambas as citocinas no grupo transplantado em rejeição comparativamente ao grupo com enxerto estável e controle. Quando comparação foi entre grupo controle e grupo com enxerto estável, somente o TNF- $\alpha$  estava elevado no grupo TS.

Alves e colaboradores (2020) realizaram um estudo comparando, entre outros parâmetros, níveis das citocinas IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-10, presentes em sangue, em 4 períodos pós Tx renal, sendo T1 de 1-24 meses; T2 25 a 60 meses; T3 61-120 meses e T4 após 120 meses. Observaram que os maiores níveis de IL-6 foram encontrados em T1, comparativamente a T2 e T4 e os menores níveis foram encontrados em T2, comparativamente com T3. IL-10 teve seus menores níveis encontrados em T1 e os maiores em T2, comparativamente a T3. Já os valores de TNF- $\alpha$  não tiveram diferença estatística. No presente trabalho não houve diferença estatisticamente significativa das citocinas estudadas em relação ao tempo, provavelmente por ter sido coletados com intervalo menor de tempo em relação ao momento do transplante T1 1 mês e T2 acima de 6 meses.

Neste trabalho, não foi possível a avaliação do perfil de citocinas anteriormente ao transplante. Entretanto, o perfil geral das citocinas encontrado pós transplante, em ambos os tempos de coleta, não foi inflamatório, em comparação com os limites considerados normais relatados na literatura, descritos na revisão de Dongiovanni e colaboradores (2023), exceto pelo nível de IL-10 aumentado, o que pode demonstrar uma modulação inflamatória. O transplante e a indução da imunossupressão podem ter contribuído para a diminuição do perfil inflamatório das citocinas, em sangue e em saliva.

Busca-se utilizar a saliva como método diagnóstico de diversas alterações patológicas, por ser de fácil obtenção, não invasivo, baixo custo e de fácil execução (DIESCH et al., 2021).

Embora as substâncias encontradas na saliva possam ser sintetizadas nas glândulas salivares ou transportadas do sangue por algum transporte específico, passivo ou ultrafiltração (MACIEJCZYK et al., 2021), a maior parte das citocinas não é armazenada, mas produzida localmente em resposta a estímulos externos ou internos (SZULIMOWSKA et al., 2023). Sendo assim, sugere-se que as citocinas salivares possam ser produzidas por células inflamatórias infiltradas nas glândulas salivares (SZULIMOWSKA et al., 2023).

Khozeymeh e colaboradores (2016) analisaram IL-6 e TNF- $\alpha$  somente em saliva de 20 pacientes com falência renal em TRR por hemodiálise. Encontraram elevação significativa dos níveis destas citocinas nestes pacientes.

Parkin e colaboradores (2023) observaram a forte correlação entre os níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6 e INF- $\gamma$ , em saliva e sangue de pacientes idosos normorreativos. E que os níveis destas citocinas, correlacionavam com a presença de outras citocinas em saliva, como IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-8, IL12p70 e IL-13.

Diesch e colaboradores (2021) realizaram uma revisão sistemática para analisar as citocinas em saliva como biomarcadores para alterações orais e sistêmicas, com foco oncológico e infeccioso. Citocinas pro-inflamatórias estão associadas com as lesões da mucosa em pacientes oncológicos, com o diagnóstico precoce da doença do enxerto *versus* hospedeiro, entre outros. Os dados encontrados demonstraram que a saliva está relacionada com inflamação oral, podendo ser utilizada para avaliar tratamentos e diagnosticar doenças.

Embora alguns trabalhos tenham verificado um aumento de citocinas salivares em diversas patologias, nenhum, realizado em transplantados renais, correlacionou os níveis de citocinas em sangue e saliva. Neste estudo, a correlação foi fraca ou muito fraca, exceto pelos níveis de INF- $\gamma$  que teve uma correlação positiva dos níveis encontrados em sangue e saliva. Sendo assim, não é possível afirmar que possa ser usada somente a saliva como material para avaliação de biomarcadores em transplantados renais.

Este trabalho apresenta algumas limitações. Em virtude da pandemia de Sars-cov-2 de 2019, o desenho do estudo precisou ser alterado. Não foi possível seguir com os tempos de coleta estabelecidos inicialmente, 1, 3 e 6 meses pós transplante.

Não foi possível a separação por sexo para quantificação das citocinas, tampouco considerar fatores confusão, como fumo e faixa etária. Existem diferenças nas concentrações das citocinas, em pacientes saudáveis, em relação ao sexo. Parkin e colaboradores (2023) analisaram concentrações de citocinas em pessoas saudáveis, em saliva e sangue. Encontraram concentrações maiores das citocinas avaliadas nos pacientes do sexo masculino. O achado foi importante visto que é preciso considerar o sexo para quantificar valores considerados normais.

Estudos realizados em crianças, adultos e idosos encontraram diferenças na presença de citocinas em relação à idade. Stowe e colaboradores (2010) analisaram citocinas e sangue de 1411 pessoas, com idade variando de 25-91 anos. Observaram

que IL-6 aumentava com a idade. Essa tendência ao aumento de algumas citocinas salivares com a idade também foi observado em estudo com crianças e adolescentes (RINDERKNECHT et al., 2022). Neste estudo, a maioria dos pacientes eram de meia idade, sendo irrelevante a interferência da idade nos níveis de citocinas inflamatórias.

Fumo também aumenta o estresse oxidativo, elevando IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  salivares, entre outros biomarcadores (DONGIOVANNI et al., 2023). Embora os pacientes incluídos no estudo eram em grande maioria não fumantes, o fumo não foi incluído como critério de exclusão.

Este trabalho quantificou os níveis de algumas citocinas, conhecidamente associadas a desfechos desfavoráveis no transplante renal, em saliva e sangue, correlacionando os níveis com as alterações orais encontradas nestes pacientes. Não existem, na literatura atual, trabalhos que evidenciem tais correlações.

## 6 - CONCLUSÕES

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de citocinas, sanguíneas ou salivares, nos 2 tempos de coleta.

A dosagem das citocinas correlacionando com as alterações sistêmicas e bucais encontradas foram uma diminuição da IL-10 em saliva nos pacientes com diarreia. A IL-6 encontrou-se diminuída em saliva nos pacientes com CMV e aumentada em saliva e sangue nos pacientes com inflamação gengival e aumentada em sangue e aumentada em sangue nos casos de xerostomia. A IL-4 aumentada em sangue nos pacientes com candidíase oral. E IL-8 aumentada em saliva e sangue nos pacientes com xerostomia, inflamação gengival e saburra. Não houveram diferenças estatisticamente significantes em relação às outras citocinas avaliadas.

Embora a saliva seja promissora, este trabalho não encontrou correlação entre os níveis de citocinas salivares e sanguíneas em pacientes transplantados renais, exceto pelos níveis de INF- $\gamma$ .

São necessários mais estudos que demonstrem relevância na análise das citocinas presentes em saliva em pacientes transplantados renais.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, L. V. et al. TNF, IL-6, and IL-10 cytokines levels and their polymorphisms in renal function and time after transplantation. **Immunologic Research**, v. 68, n. 5, p. 246–254, out. 2020.
- ANDERS, H.-J. et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. **Nature Reviews. Nephrology**, v. 14, n. 6, p. 361–377, jun. 2018.
- BACHLEDA, P. et al. Arteriovenous graft for hemodialysis, graft venous anastomosis closure - current state of knowledge. Minireview. **Biomedical Papers**, v. 159, n. 1, p. 027–030, 9 mar. 2015.
- BAUER, A. C.; FRANCO, R. F.; MANFRO, R. C. Immunosuppression in Kidney Transplantation: State of the Art and Current Protocols. **Current Pharmaceutical Design**, v. 26, n. 28, p. 3440–3450, 2020.
- BAYLIS, C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**, v. 294, n. 1, p. F1-9, jan. 2008.
- BIDANI, A. K.; GRIFFIN, K. A. Pathophysiology of Hypertensive Renal Damage. **Hypertension**, v. 44, n. 5, p. 595–601, nov. 2004.
- BLASER, H. et al. TNF and ROS Crosstalk in Inflammation. **Trends in Cell Biology**, v. 26, n. 4, p. 249–261, abr. 2016.
- BOSHTAM, M. et al. Aptamers Against Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Review. **Inflammation**, v. 40, n. 1, p. 340–349, fev. 2017.
- BOSSOLA, M. Xerostomia in patients on chronic hemodialysis: An update. **Seminars in Dialysis**, v. 32, n. 5, p. 467–474, 2019.
- BOUCQUEMONT, J. et al. Induction therapy in kidney transplant recipients: Description of the practices according to the calendar period from the French multicentric DIVAT cohort. **PLoS ONE**, v. 15, n. 10, p. e0240929, 22 out. 2020.
- BOWMAN, L. J.; BRUECKNER, A. J.; DOLIGALSKI, C. T. The Role of mTOR Inhibitors in the Management of Viral Infections: A Review of Current Literature. **Transplantation**, v. 102, n. 2S, p. S50, fev. 2018.
- CABEZAS, L. et al. Tocilizumab and Active Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: A Literature Review. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 839380, 14 abr. 2022.
- CAGLAR, K. et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. **Kidney International**, v. 62, n. 4, p. 1408–1416, out. 2002.

- CHARLES, C.; FERRIS, A. H. Chronic Kidney Disease. **Primary Care**, v. 47, n. 4, p. 585–595, dez. 2020.
- CHEVALIER, R. L. Evolution, kidney development, and chronic kidney disease. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 91, p. 119–131, jul. 2019.
- CHUASUWAN, A. et al. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 18, n. 1, p. 191, 18 jun. 2020.
- CINAUSERO, M. et al. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, 2017.
- COBO, G.; LINDHOLM, B.; STENVINKEL, P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. **Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 33, n. suppl\_3, p. iii35–iii40, 1 out. 2018.
- DE OLIVEIRA, M. A. et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. **Oral Oncology**, v. 47, n. 10, p. 998–1003, out. 2011.
- DIESCH, T. et al. Cytokines in saliva as biomarkers of oral and systemic oncological or infectious diseases: A systematic review. **Cytokine**, v. 143, p. 155506, jul. 2021.
- DINARELLO, C. A. Proinflammatory cytokines. **Chest**, v. 118, n. 2, p. 503–508, ago. 2000.
- DONGIOVANNI, P. et al. Salivary biomarkers: novel noninvasive tools to diagnose chronic inflammation. **International Journal of Oral Science**, v. 15, n. 1, p. 27, 29 jun. 2023.
- DVORAK, M. M. et al. Physiological changes in extracellular calcium concentration directly control osteoblast function in the absence of calciotropic hormones. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 14, p. 5140–5145, 6 abr. 2004.
- FLAGG, A. J. Chronic Renal Therapy. **Nursing Clinics of North America**, v. 53, n. 4, p. 511–519, dez. 2018.
- FLEMING, G. M. Renal replacement therapy review. **Organogenesis**, v. 7, n. 1, p. 2–12, 2011.
- FOSTER, J. G.; FOSTER, K. J. Care of the Renal Transplant Patient. **Primary Care**, v. 47, n. 4, p. 703–712, dez. 2020.
- FURMAGA, J. et al. BK Polyomavirus-Biology, Genomic Variation and Diagnosis. **Viruses**, v. 13, n. 8, p. 1502, 30 jul. 2021.
- GEUNA, E. et al. Complications of hyperglycaemia with PI3K–AKT–mTOR inhibitors in patients with advanced solid tumours on Phase I clinical trials. **British Journal of Cancer**, v. 113, n. 11, p. 1541–1547, dez. 2015.

- GRATEROL TORRES, F. et al. Evolving Concepts on Inflammatory Biomarkers and Malnutrition in Chronic Kidney Disease. **Nutrients**, v. 14, n. 20, p. 4297, 14 out. 2022.
- HABERAL, M. et al. Surgical Complications After Kidney Transplantation. **Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation**, v. 14, n. 6, p. 587–595, dez. 2016.
- HELDAL, T. F. et al. Inflammation in the early phase after kidney transplantation is associated with increased long-term all-cause mortality. **American Journal of Transplantation**, v. 22, n. 8, p. 2016–2027, ago. 2022.
- JACOBI, J. et al. BK viremia and polyomavirus nephropathy in 352 kidney transplants; risk factors and potential role of mTOR inhibition. **BMC Nephrology**, v. 14, n. 1, p. 207, 2 out. 2013.
- JOUBE, T.; ROSTAING, L.; MALVEZZI, P. Place of mTOR inhibitors in management of BKV infection after kidney transplantation. **Journal of Nephropathology**, v. 5, n. 1, p. 1–7, jan. 2016.
- KANATANI, M. et al. Effect of high phosphate concentration on osteoclast differentiation as well as bone-resorbing activity. **Journal of Cellular Physiology**, v. 196, n. 1, p. 180–189, jul. 2003.
- KANT, S. et al. BK Virus Nephropathy in Kidney Transplantation: A State-of-the-Art Review. **Viruses**, v. 14, n. 8, p. 1616, 25 jul. 2022.
- KHOZEYMEH, F. et al. Salivary levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients undergoing hemodialysis. **Dental Research Journal**, v. 13, n. 1, p. 69–73, 2016.
- KIM, H. J. Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis, Clinical Consequences, and Treatment. **Electrolyte & blood pressure: E & BP**, v. 19, n. 2, p. 29–37, dez. 2021.
- KONIDENA, A. et al. Immunosuppressants in Oral Medicine: A Review. **Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology**, v. 29, n. 4, p. 306, dez. 2017.
- KOTLA, S. K. et al. BK polyomavirus-pathogen, paradigm and puzzle. **Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 36, n. 4, p. 587–593, 29 mar. 2021.
- LAHEIJ, A. et al. Oral health in patients with end-stage renal disease: A scoping review. **Clinical and Experimental Dental Research**, v. 8, n. 1, p. 54–67, fev. 2022.
- LEBREC, H. et al. Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor inhibition, and cancer risk. **Current Medical Research and Opinion**, v. 31, n. 3, p. 557–574, mar. 2015.

- LEVEY, A. S. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. **Kidney International**, v. 80, n. 1, p. 17–28, jul. 2011.
- LEVEY, A. S.; CORESH, J. Chronic kidney disease. **Lancet (London, England)**, v. 379, n. 9811, p. 165–180, 14 jan. 2012.
- LIU, C. et al. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. **Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)**, v. 8, n. 15, p. e2004433, ago. 2021.
- LO MUZIO, L. et al. Oral stomatitis and mTOR inhibitors: A review of current evidence in 20,915 patients. **Oral Diseases**, v. 24, n. 1–2, p. 144–171, mar. 2018.
- LOSAPPIO, V. et al. Nutrition-Based Management of Inflammaging in CKD and Renal Replacement Therapies. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 267, 18 jan. 2021.
- LV, J.-C.; ZHANG, L.-X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1165, p. 3–15, 2019.
- MACIEJCZYK, M. et al. Salivary cytokine profile in patients with ischemic stroke. **Scientific Reports**, v. 11, p. 17185, 25 ago. 2021.
- MARTINS, F. et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. **Oral Oncology**, v. 49, n. 4, p. 293–298, abr. 2013.
- MATYUKHIN, I. et al. Etiology and Management of Acute Metabolic Acidosis: An Update. **Kidney & Blood Pressure Research**, v. 45, n. 4, p. 523–531, 2020.
- MAZZUCHI, N.; FERNÁNDEZ-CEAN, J. M.; CARBONELL, E. Criteria for selection of ESRD treatment modalities. **Kidney International**, v. 57, p. S136–S143, jan. 2000.
- MEHAFFEY, E.; MAJID, D. S. A. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , kidney function, and hypertension. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**, v. 313, n. 4, p. F1005–F1008, 1 out. 2017.
- MEHROTRA, R. et al. The Current State of Peritoneal Dialysis. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 27, n. 11, p. 3238–3252, nov. 2016.
- MOLNAR, M. Z. et al. Inflammatory Markers and Outcomes in Kidney Transplant Recipients. **Transplantation**, v. 101, n. 9, p. 2152–2164, set. 2017.
- MOTA, A. P. et al. Regulatory and pro-inflammatory cytokines in Brazilian living-related renal transplant recipients according to creatinine plasma levels. **Nephrology (Carlton, Vic.)**, v. 23, n. 9, p. 867–875, set. 2018.
- MOTA, A. P. L. et al. Cytokines signatures in short and long-term stable renal transplanted patients. **Cytokine**, v. 62, n. 2, p. 302–309, 1 maio 2013.
- MOZAR, A. et al. High extracellular inorganic phosphate concentration inhibits RANK-RANKL signaling in osteoclast-like cells. **Journal of Cellular Physiology**, v. 215, n. 1, p. 47–54, abr. 2008.

- MULDER, F. V. M. et al. The long-term effect of mTOR inhibition on lipid and glucose metabolism in tuberous sclerosis complex: data from the Dutch TSC registry. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 17, p. 252, 8 jul. 2022.
- MURDESHWAR, H. N.; ANJUM, F. Hemodialysis. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- NANDULA, S.-R. et al. Salivary gland hypofunction induced by activation of innate immunity is dependent on type I interferon signaling. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 42, n. 1, p. 66–72, 2013.
- NAPPALLI, D.; LINGAPPA, A. Oral manifestations in transplant patients. **Dental Research Journal**, v. 12, n. 3, p. 199–208, 2015.
- NIANG, A.; IYENGAR, A.; LUYCKX, V. A. Hemodialysis versus peritoneal dialysis in resource-limited settings: **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 27, n. 6, p. 463–471, nov. 2018.
- NOCE, A. et al. Nutritional Approaches for the Management of Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2534, 24 jul. 2021.
- NOH, M. K. et al. Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels in the gingival tissue of patients with periodontitis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 6, n. 3, p. 847–851, 1 set. 2013.
- NORDHAM, K. D.; NINOKAWA, S. The history of organ transplantation. **Proceedings (Baylor University. Medical Center)**, v. 35, n. 1, p. 124–128, [s.d.].
- NOVAK, T. et al. Saliva and Serum Cytokine Profiles During Oral Ulceration in Behçet's Disease. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 724900, 2021.
- OKADA, H.; MURAKAMI, S. Cytokine Expression in Periodontal Health and Disease. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 9, n. 3, p. 248–266, 1 jul. 1998.
- OPAL, S. M.; DEPALO, V. A. Anti-inflammatory cytokines. **Chest**, v. 117, n. 4, p. 1162–1172, abr. 2000.
- PAN, D. et al. IL-4 expressing cells are recruited to nerve after injury and promote regeneration. **Experimental neurology**, v. 347, p. 113909, jan. 2022.
- PAN, W.; WANG, Q.; CHEN, Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. **International Journal of Oral Science**, v. 11, n. 3, p. 1–13, 5 nov. 2019.
- PARKIN, G. M. et al. Associations between saliva and plasma cytokines in cognitively normal, older adults. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 35, n. 1, p. 117–126, jan. 2023.
- PARLAKPINAR, H.; GUNATA, M. Transplantation and immunosuppression: a review of novel transplant-related immunosuppressant drugs. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 43, n. 6, p. 651–665, dez. 2021.

- PATEL, J. et al. mTOR inhibitor use in head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis on survival, tumor response, and toxicity. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, v. 5, n. 2, p. 243–255, 2020.
- PATSCHAN, D.; PATSCHAN, S.; RITTER, O. Chronic Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease. **Kidney & Blood Pressure Research**, v. 45, n. 6, p. 812–822, 2020.
- PÉREZ-MORALES, R. E. et al. Inflammation in Diabetic Kidney Disease. **Nephron**, v. 143, n. 1, p. 12–16, 2019.
- PRASAD, S.; TYAGI, A. K.; AGGARWAL, B. B. Detection of inflammatory biomarkers in saliva and urine: Potential in diagnosis, prevention, and treatment for chronic diseases. **Experimental Biology and Medicine**, v. 241, n. 8, p. 783–799, 1 abr. 2016.
- PUTNAM, T. J. The living peritoneum as a dialyzing membrane. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 63, n. 3, p. 548–565, fev. 1923.
- RABER-DURLACHER, J. E. et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. **Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 1, p. 343–355, jan. 2013.
- RAPA, S. F. et al. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease—Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 1, p. 263, 30 dez. 2019.
- RATHEE, P. et al. Immunosuppressants: A Review. **The Pharma Innovation**, v. 1, n. 12, 2013.
- RINDERKNECHT, C. et al. Associations between salivary cytokines and oral health, age, and sex in healthy children. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 15991, 26 set. 2022.
- RIOS, D. R. A. et al. Cytokine Signature in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. **Disease Markers**, v. 2017, p. 9678391, 2017.
- SAGOO, M. K.; GNUDI, L. Diabetic Nephropathy: An Overview. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 2067, p. 3–7, 2020.
- SARMENTO, D. J. DE S. et al. Oral manifestations of allograft recipients immediately before and after kidney transplantation. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 78, n. 3, p. 217–222, abr. 2020.
- SARNO, F.; BITTENCOURT, C. A. G.; OLIVEIRA, S. A. DE. Profile of patients with hypertension and/or diabetes mellitus from Primary Healthcare units. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 18, 28 jan. 2020.

- SCHÖNFELD, B. et al. Oral Health Status of Kidney Transplant Patients. **Transplantation Proceedings**, v. 51, n. 4, p. 1248–1250, maio 2019.
- SHEN, C.-L. et al. BK Polyomavirus Nephropathy in Kidney Transplantation: Balancing Rejection and Infection. **Viruses**, v. 13, n. 3, p. 487, 16 mar. 2021.
- SHETTY, P.; HEGDE, M. N.; ERALY, S. M. Evaluation of salivary parameters and dental status in adult hemodialysis patients in an indian population. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 10, n. 5, p. e419–e424, maio 2018.
- SIMPSON, S. et al. Thermal stability of cytokines: A review. **Cytokine**, v. 125, p. 154829, jan. 2020.
- SINCLAIR, D. A. et al. Introduction. Em: **Dialysis Modalities for the Treatment of End-Stage Kidney Disease: A Health Technology Assessment [Internet]**. [s.l.] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017.
- SONIS, S. et al. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. **Cancer**, v. 116, n. 1, p. 210–215, 1 jan. 2010.
- SONKAR, G. K. et al. Evaluation of serum interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha levels, and their association with various non-immunological parameters in renal transplant recipients. **Singapore Medical Journal**, v. 54, n. 9, p. 511–515, set. 2013.
- STENVINKEL, P. et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. **Kidney International**, v. 67, n. 4, p. 1216–1233, abr. 2005.
- STEVENS, P. E.; LEVIN, A.; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES CHRONIC KIDNEY DISEASE GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 11, p. 825–830, 4 jun. 2013.
- STOWE, R. P. et al. Plasma cytokine levels in a population-based study: relation to age and ethnicity. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 65, n. 4, p. 429–433, abr. 2010.
- SZULIMOWSKA, J. et al. Association Between Salivary Cytokines, Chemokines and Growth Factors and Salivary Gland Function in Children with Chronic Kidney Disease. **Journal of Inflammation Research**, v. 16, p. 1103–1120, 2023.
- TAU, G.; ROTHMAN, P. Biologic functions of the IFN- $\gamma$  receptors. **Allergy**, v. 54, n. 12, p. 1233–1251, dez. 1999.
- TBAHRITI, H. F. et al. Inflammatory status in chronic renal failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines. **World Journal of Nephrology**, v. 2, n. 2, p. 31–37, 6 maio 2013.

- THURLOW, J. S. et al. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. **American Journal of Nephrology**, v. 52, n. 2, p. 98–107, 2021.
- UNVER, N.; MCALLISTER, F. IL-6 family cytokines: Key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 41, p. 10–17, jun. 2018.
- WARING, E.; VILLA, A. Oral Manifestations of Immunodeficiencies and Transplantation Medicine. **Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 25, n. 2, p. 105–111, set. 2017.
- WEI, K.; YIN, Z.; XIE, Y. Roles of the kidney in the formation, remodeling and repair of bone. **Journal of Nephrology**, v. 29, n. 3, p. 349–357, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO handbook for reporting results of cancer treatment**. [s.l.] World Health Organization, 1979. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>>. Acesso em: 6 ago. 2023.
- YUAN, Q. et al. Dental implant treatment for renal failure patients on dialysis: a clinical guideline. **International Journal of Oral Science**, v. 9, n. 3, p. 125–132, set. 2017.
- ZHENG, X. et al. The use of supercytokines, immunocytokines, engager cytokines, and other synthetic cytokines in immunotherapy. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 19, n. 2, p. 192–209, fev. 2022.

## 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, entrevistas 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		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLERenal.pdf	29/05/2018 11:53:22	Paulo Henrique Braz da Silva	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaOdonto.pdf	28/05/2018 14:16:45	Fabiana Martins e Martins de Oliveira	Acelto
Projeto Detalhado	projetoimtor.pdf	28/05/2018	Fabiana Martins e	Acelto

**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



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.730.801

/ Brochura Investigador	projetoimtor.pdf	14:16:15	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_Odonto.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 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

**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](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Caracterização das lesões de estomatites relacionadas ao uso de inibidores de mTOR em pacientes transplantados renais**". Eu discuti com o Dr. Paulo Henrique Braz da Silva sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

-----  
Assinatura do paciente/representante legal Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----  
Assinatura da testemunha Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**APÊNDICE I**

**Morbidades**

- 31. Cardiopatias (1) sim (2) não.....
- 32. Nefropatias (1) sim (2) não.....
- 33. Diabetes (1) sim (2) não.....
- 34. Anemia (1) sim (2) não.....
- 35. Pulmonares (1) sim (2) não.....
- 36. Osteopenia/ osteoporose (1) sim (2) não.....
- 37. Plaquetopenia (1) sim (2) não.....

**VÍCIOS E HÁBITOS**

**Tabagismo**

- ( ) Sim. Quantos cigarros ao dia? \_\_\_\_\_
- ( ) Ex-fumante. Há quanto tempo deixou de fumar? \_\_\_\_\_
- ( ) Nunca Fumou

**Etilismo**

- ( ) Etilista crônico. Bebe todos os dias? \_\_\_\_\_  
Quantidade de álcool por dia? \_\_\_\_\_
- ( ) Ex- Etilista. Bebeu por quanto tempo? \_\_\_\_\_  
Deixou de beber a quanto tempo? \_\_\_\_\_
- ( ) Nunca Bebeu
- ( ) Bebe socialmente \_\_\_\_\_

**MEDICAÇÕES EM USO**

<u>Nome do Medicamento</u>	<u>Posologia</u>	<u>A quanto tempo faz esse tratamento</u>

**ÍNDICES****Índice CPO-D**

43. Dentes permanentes cariados ( ) + perdidos ( ) + obturados ( ) .....|\_|\_|

**VÍCIOS E HÁBITOS****Tabagismo**

- ( ) Sim. Quantos cigarros ao dia? \_\_\_\_\_
- ( ) Ex-fumante. Há quanto tempo deixou de fumar? \_\_\_\_\_
- ( ) Nunca Fumou

**Etilismo**

- ( ) Etilista crônico. Bebe todos os dias? \_\_\_\_\_  
Quantidade de álcool por dia? \_\_\_\_\_
- ( ) Ex- Etilista. Bebeu por quanto tempo? \_\_\_\_\_  
Deixou de beber a quanto tempo? \_\_\_\_\_
- ( ) Nunca Bebeu
- ( ) Bebe socialmente \_\_\_\_\_

SABURRA LINGUAL  SIM  NÃO

CANDIDÍASE ORAL  SIM  NÃO

HERPES SIMPLES  SIM  NÃO

SANGRAMENTO GENGIVAL  SIM  NÃO

SANGRAMENTO ORAL  SIM  NÃO

BOCA SECA  SIM  NÃO

HALITOSE  SIM  NÃO

APRESENTA FOCO INFECCIOSO ORAL  SIM  NÃO

AGUDO  CRÔNICO

PRÓTESES DENTÁRIAS:  PT-S  PT-I  PPR-S  PPR-I