

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**Mestrado em Odontologia**

**Débora Serrano de Macedo**

**CARACTERIZAÇÃO DAS ESTOMATITES RELACIONADAS AO  
USO DE INIBIDORES DE mTOR E PESQUISA DOS HERPESVÍRUS  
EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**

**São Paulo**

**2021**

**Débora Serrano de Macedo**

**CARACTERIZAÇÃO DAS ESTOMATITES RELACIONADAS AO  
USO DE INIBIDORES DE mTOR E PESQUISA DOS HERPESVÍRUS  
EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia. Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Fabiana Martins e Martins de Oliveira.

**São Paulo**

**2021**

M12c Macedo, Débora Serrano de

Caracterização das estomatites relacionadas ao uso de inibidores de *mTOR* e pesquisa do *Herpesvírus* em pacientes transplantados renais / Débora Serrano de Macedo. – São Paulo, 2021.

60 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Odontologia com Ênfase em Implantodontia) – Universidade Santo Amaro, 2021.

Orientador (a): Prof. Dra. Fabiana Martins de Oliveira.

1. Transplante renal. 2. Inibidores de *mTOR*. 3. Everolimo. 4. Sirolimo. 5. Estomatites. I. Oliveira, Fabiana Martins de, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Elaborado por Maria Lucélia S. Miranda – CRB 8 / 7177

**Débora Serrano de Macedo**

**CARACTERIZAÇÃO DAS ESTOMATITES RELACIONADAS AO  
USO DE INIBIDORES DE mTOR E PESQUISA DOS HERPESVÍRUS  
EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia. Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Fabiana Martins e Martins de Oliveira.

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021

**Banca Examinadora**

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Debora Pallos

---

Prof. Dr. Paulo Henrique Braz-Silva

---

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

Conceito final: \_\_\_\_\_

*Dedico esse trabalho a minha mãe, por ter sempre acreditado na minha vontade de estudar e me apoiado em cada pedaço dessa caminhada, por ter dado todo o suporte mesmo quando tudo parecia impossível, sem ela, nem metade desse sonho teria se concretizado.*

*Mãe, só Deus, você e eu, sabemos o peso das pedras do caminho e o valor dessa caminhada.*

*Agradecer não é suficiente.*

*Te amo!*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe **Celia Regina** por todo apoio, incentivo e paciência. Obrigada por sempre estar do meu lado e ser a peça-chave para que eu consiga realizar cada um dos meus sonhos.

Agradeço a **Jessica Nobre**, meu amor, que aguentou os dois anos exaustivos de aulas, seminários sem fim e me ajudou corrigindo o meu inglês dos resumos e artigos, melhor Teacher!! Obrigada pela parceria, incentivo e paciência.

Agradeço a **UNISA**, por fazer o sonho do mestrado possível, com um corpo docente que acendeu a chama pela vontade de fazer pesquisa já na graduação, em especial devo essa chama a **Prof.ª Dra. Letícia Boaro**, você foi inspiração professora. Obrigada!!!!

Aos queridos professores da Pós-graduação da Universidade Santo Amaro, que me acolheram, incentivaram e confiaram. Vocês são inspiração para vida toda. Obrigada **Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk, Profª. Dra. Angelica Castro Pimentel, Prof. Dr. Caio Vinicius Roman Torres, Profª. Dra. Debora Pallos, Prof.ª Dra. Heloísa Fonseca Marão, Prof.ª Dra. Leticia Cristina Cidreira Boaro Prof. Dr. William Cunha Brandt, Prof.ª Dra. Luana Campos, Prof.ª Dra. Marcia Tanaka e Prof.ª Dra. Yeon Jung Kim**, vocês são maravilhosos!!

Obrigada a minha orientadora **Prof.ª Dra. Fabiana Martins e Martins de Oliveira**, pela paciência com sua desorientada, pelos conselhos tão valioso que levarei para a vida toda, pelos ensinamentos passados (foram muitos e serei INFINITAMENTE grata por todos eles) e por confiar a mim uma parte de uma pesquisa tão grande, importante e valiosa, espero ter respondido às expectativas como orientada. Obrigada pela experiência que pude vivenciar por meio dessa pesquisa.

Agradeço à **pesquisa da Urologia do HCFMUSP**, pelo acolhimento e permissão para realizar parte dessa pesquisa. Agradeço a Enfermeira da Pesquisa da Urologia **Fabiana Agena**, por todo auxílio e paciência. Um obrigada especial a enfermeira **Margarete** que esteve comigo todas as terças e quartas pela manhã, que me ajudou muito durante as coletas e abordagem dos pacientes dentro do Ambulatório da Urologia, principalmente quando eu era nova naquele ambiente, você foi uma verdadeira guia. Partilhar essa experiência com você fez das minhas manhãs de

coletas de amostras momentos muito agradáveis. Sentirei saudades das conversas e risadas leves enquanto aguardávamos a próxima coleta. Obrigada pela paciência!

Aos alunos da Pós-Graduação da USP do IMT, em especial ao **Rodrigo**, que me ajudou na conferência das amostras e nas planilhas dos resultados, além de estar sempre disponível sempre que surgia alguma dúvida ou quando precisava entregar as amostras no IMT. Muito obrigada!

Ao **Thierry Jacomo**, amigo de longa data desde a graduação, que compartilhou comigo o glamour e desespero do mestrado, madrugadas viradas fazendo revisão sistemática, seminários, escrevendo artigos (aliás foi aí que descobrimos que escrevemos muito bem juntos). Obrigada amigo, por todos os momentos, desabafos e auxílio mútuo.

Um obrigada especial a **Ellen Abreu**, a verdadeira joia que ganhei nesse mestrado. Agradeço a Deus por você não ter reenviado sua inscrição para a UNESP rsrs... pois não teria tido o privilégio da sua amizade. Muito obrigada pelas palavras nos momentos difíceis, pelo apoio, pelo ombro amigo, pelas ajudas infinitas via zoom durante todos os módulos. O que eu aprendi com você tanto academicamente quanto na vida, não tem preço. Obrigada ao mestrado por ter me dado uma amiga para a vida.

Agradeço a **Stephanie Ansenko**, que entrou nesse mestrado por influência minha, assim como eu entrei na residência por influência sua. Obrigada pela parceria no HC e pelos Ubers partilhados. Espero que você aproveite muito esse mestrado assim como eu aproveitei.

Abrigada Deus, por tudo! Por tantas pessoas incríveis e maravilhosas que pude conhecer, por todo ensinamento adquirido no caminho, abrigada por tanto! Tenho certeza de que estive presente por todo o caminho e estará em tudo o que ainda está por vir, amém!

Esse estudo foi realizado com apoio FAPESP Nº: 2018/02568-8.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“Whatever it takes  
'Cause I love the adrenaline in my veins  
I do whatever it takes  
'Cause I love how it feels  
When I break the chains...”

Whatever It Takes – Imagine Dragons



## RESUMO

Os inibidores de mTOR (imTOR) são potentes imunossupressores que podem ser utilizados na terapia pós-transplante (pós-Tx) para pacientes transplantados renais. Tais medicações apresentam diversos efeitos adversos, como diarreia, leucopenia, diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS), com destaque nas estomatites induzidas pelo uso do imTOR (*mIAS*), uma complicação comum que causa grande desconforto, sendo associada a redução da dose imunossupressora ou até abandono da terapêutica. Estas alterações orais são por vezes sub diagnósticas e fazem diagnóstico diferencial com outras lesões orais, principalmente com as induzidas pela infecção por herpesvírus. O objetivo desse estudo foi detectar a expressão do DNA dos herpesvírus humanos, em sangue e saliva de pacientes transplantados renais em uso de imTOR e caracterizar as *mIAS*. O grupo de estudo (G1), foi composto por pacientes pós-Tx renal em uso de imTOR e o grupo controle (G2), por pacientes em uso de outros imunossupressores. Foram realizadas coletas das amostras após 1 mês da introdução de imTOR (T1) e 3 meses após T1 (T2). Foram avaliados 35 pacientes (G1=19; G2=16), 8 homens e 11 mulheres, idade média de 49 anos. A maioria dos Tx foram de doadores falecidos nos dois grupos (G1 100% e G2 87,5%). A dose média do imTOR variou de 1 a 10mg/dia; os efeitos adversos prováveis ao uso de imTOR foram: 63,15% anemia (n=12), 57,89% diarreia (n=11), 52,63% leucopenia (n=10), 31,57% de diabetes e HAS respectivamente (n=6) e 31,57% *mIAS* (n=6). Dentre os pacientes que apresentaram *mIAS*, as lesões foram graduadas entre grau 2 e 3 de acordo com a OMS. Outras alterações observadas neste grupo foram 3 casos de candidíase oral e 2 de herpes labial. As amostras coletadas foram analisadas utilizando o PCR Pan-Herpes. Foi possível observar discordância a priori entre as análises dos diferentes fluídos (saliva e plasma). O HHV-7 foi o mais prevalente nos dois grupos na análise do fluído salivar tanto em T1 quanto em T2. Não houve nenhum caso de HSV-1 associado a *mIAS* e o CMV foi mais comum no G2, grupo que não faz uso de imTOR na terapia imunossupressora, com detecção tanto em saliva (T1 25%; T2 22%) quanto em plasma (T1 31,25%; T2 não detectado).

**Palavras-chave:** Transplante renal. Inibidores de mTOR. Everolimo. Sirolimo. Estomatites.

## ABSTRACT

mTOR inhibitors (imTOR) are potent immunosuppressants that can be used in post-transplant therapy (post-Tx) for kidney transplant patients. Such medications have several adverse effects, such as diarrhea, leukopenia, diabetes, systemic arterial hypertension (SAH), with emphasis on imTOR-induced stomatitis (mIAS), a common complication that causes great discomfort, being associated with reduction of the immunosuppressive dose or even abandonment of therapy. These oral changes are sometimes underdiagnosed and make differential diagnosis with other oral lesions, especially with those induced by herpesvirus infection. The aim of this study was to detect the expression of human herpesvirus DNA, in blood and saliva of renal transplant patients on imTOR and to characterize the mIAS. The study group (G1) was composed by post renal transplant patients using imTOR and the control group (G2) was composed by patients using other immunosuppressive drugs. Samples were collected 1 month after the introduction of imTOR (T1) and 3 months after T1 (T2). Thirty-five patients (G1=19; G2=16), 8 males and 11 females, mean age 49 years, were evaluated. Most Tx were from deceased donors in both groups (G1 100% and G2 87.5%). The mean imTOR dose ranged from 1 to 10mg/day; the likely adverse effects to imTOR use were: 63.15% anemia (n=12), 57.89% diarrhea (n=11), 52.63% leukopenia (n=10), 31.57% diabetes and SAH respectively (n=6) and 31.57% mIAS (n=6). Among the patients who had mIAS, the lesions were graded between grade 2 and 3 according to the WHO. Other changes observed in this group were 3 cases of oral candidiasis and 2 cases of labial herpes. The collected samples were analyzed using Pan-Herpes PCR. It was possible to observe a priori discordance between the analyses of the different fluids (saliva and plasma). HHV-7 was the most prevalent in both groups in both T1 and T2 salivary fluid analysis. There was no case of HSV-1 associated with mIAS and CMV was more common in G2, the group not using imTOR in immunosuppressive therapy, with detection in both saliva (T1 25%; T2 22%) and plasma (T1 31.25%; T2 not detected).

**Keywords:** Kidney transplantation. mTOR inhibitors. Everolimus. Sirolimus. Stomatitis.

## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Nomenclatura atual das doenças renais crônicas (DRC) utilizado pela KDIGO.....	18
Tabela 2 – Sequência de bases que caracterizam o DNA da família Herpesviridae...27	
Tabela 3 – Toxicidades orais de acordo com a OMS.....29	
Tabela 4 – Principais dados demográficos G1 e G2.....31	
Tabela 5 – Principais efeitos adversos da terapia imunossupressora G1 e G2.....32	
Tabela 6 – Viremia pós-transplante no G1 e G2.....32	
Tabela 7 – Dados odontológicos G1 e G2.....33	
Tabela 8 – Comparativo dos resultados do PCR Pan-Herpes no G1 em T1 e T2.....34	
Tabela 9 – Comparativo dos resultados do PCR Pan-Herpes no G2 em T1 e T2.....35	
Tabela 10 – Dados relacionados às <i>mIAS</i> .....36	

## Lista de Abreviaturas

DRC	Doença renal crônica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
FMUSP	Faculdade de Medicina da USP
FOUSP	Faculdade de Odontologia da USP
GFR	Taxa de filtração glomerular
IMTSP	Instituto de Medicina Tropical da USP
imTOR	Classe de fármacos inibidores de mTOR
<i>mIAS</i>	Estomatites induzidas pelo uso dos inibidores de mTOR
mTOR	do inglês: <i>mammalian target of rapamycin</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
rpm	Rotações por minuto
USP	Universidade de São Paulo

## Lista de Símbolos

©	Copyright
®	Marca Registrada
µl	Microlitros
ml	Mililitros
nm	Nanômetros

## SÚMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	16
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1	Doença Renal.....	17
2.1	Imunossupressores .....	18
2.2	Inibidores de mTOR como imunossupressores .....	19
2.2.1	Sirolimo e Everolimo .....	20
2.2.2	Estomatites orais associadas ao uso de imTOR ( <i>mIAS</i> ).....	21
2.3	Infecções por Herpesvírus no transplante renal .....	22
3	OBJETIVO.....	23
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
4.1	Coletas das Amostras para Detecção do DNA/RNA dos Herpesvírus Humano. .....	25
4.1.1	Coletas de Saliva .....	25
4.1.2	Coletas de Sangue .....	25
4.1.3	Extração de Ácidos Nucleicos Totais .....	26
4.1.4	PCR para Herpesvírus Humano .....	27
4.1.5	Caracterização de <i>mIAS</i> .....	28
4.1.6	Análise estatística descritiva.....	29
6.	DISCUSSÃO .....	37
7.	CONCLUSÃO .....	40
	REFERÊNCIAIS.....	41
	APÊNDICE A – Formulário de coleta de dados. Capítulo I e II	
	APÊNDICE B – Dados demográficos detalhados G1	

APÊNDICE C – Dados demográficos detalhados G2

APÊNDICE D – Terapia imunossupressora, efeitos adversos da terapia e infecções por CMV, BK e VZV pós-transplante G1

APÊNDICE E – Terapia imunossupressora, efeitos adversos da terapia e infecções por CMV pós-transplante G2

APÊNDICE F – Resultados PCR Pan-Herpes em saliva e plasma G1

APÊNDICE G – Resultados PCR Pan-Herpes em saliva e plasma G2

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ANEXO B – Escala visual analógica de dor (EVA)

ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMUSP. Capítulo I, II e III

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante renal é o melhor tratamento para a maioria dos pacientes com insuficiência renal em estágio terminal, melhorando significativamente a qualidade de vida e aumentando a expectativa de vida<sup>1</sup>. Pela última cota populacional publicada, em 2015, o Brasil apresentou uma taxa de 27,4 por milhão de população (ppm) de transplantes renais, além de ter ocupado a segunda posição no ranking mundial com o maior número absoluto de transplantes renais entre 1995 e 2015, atrás apenas dos Estados Unidos da América, em uma lista de 30 nações<sup>2</sup>.

A terapia imunossupressora é empregada nesses pacientes com o intuito de evitar a rejeição autoimune do enxerto. Os inibidores da calcineurina (CNI), ciclosporina A e tacrolimo (TAC), fazem parte de uma terapia imunossupressora bem fundamentada com mais de 90% de sobrevivência do enxerto no período de um ano, com taxa de rejeição inferior a 20%<sup>3</sup>. Entretanto devido à nefrotoxicidade dos CNI a longo prazo (>10 anos)<sup>4</sup>, vários regimes de dosagem minimizada ou sem CNI foram tentados para limitar os efeitos adversos nefrotóxicos, dentre eles a introdução dos inibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*)<sup>5</sup>. Entretanto, o uso de inibidores de mTOR (imTOR) pode promover diversos efeitos adversos como anemia, leucopenia, hiperlipidemia, diabetes, hipertensão e estomatites orais associadas ao imTOR (*mIAS*)<sup>6</sup>.

As *mIAS* apresentam-se na forma de úlceras rasas e dolorosas, e de aparecimento rápido, por vezes o diagnóstico diferencial de lesões causadas pelo herpesvírus, infecções extremamente comuns em pacientes transplantados<sup>7-9</sup>.

O uso contínuo de imunossupressores são associados ao risco maior para o desenvolvimento de infecções oportunistas ou patógenos, que são reativados da infecção latente nos receptores de transplantes de órgãos sólidos<sup>10,11</sup>. Dentre elas, podemos destacar as infecções causadas pelo vírus da herpes simples 1 (HHV-1) e 2 (HHV-2), vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV) e poliomavírus (BK), sendo necessário o monitoramento contínuo desses pacientes. Apesar de poucos relatos na literatura, sabe-se que os vírus da família *Herpesviridae* apresentam excreção oral na saliva de pacientes transplantados renais, fluido corporal que pode ser uma boa alternativa na detecção precoce dessas infecções virais<sup>12,13</sup>.



Este estudo visou então caracterizar as *mIAS* e analisar a excreção dos vírus da família *Herpesviridae* em saliva e plasma de pacientes submetidos ao transplante renal sob terapia imunossupressora com e sem adição de imTOR.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Doença Renal

A doença renal é caracterizada por qualquer processo que interfira em alguma das estruturas ou etapas envolvidas nos quatro passos da função renal que compreendem: (1) recebimento do fluxo sanguíneo aos glomérulos, (2) formação de infiltrado glomerular que será entregue aos túbulos renais, (3) reabsorção/secreção de solutos e/ou água nos túbulos renais e (4) drenagem do fluido tubular (agora urina) para a pelve renal, ureteres, bexiga e excreção pela uretra. Tais injúrias, podem estar relacionadas a uma lesão renal aguda levando a um declínio rápido da função renal ou podem ser resultado de uma lesão renal crônica progressiva por meses ou anos<sup>14</sup>.

A doença renal crônica (DRC) é definida como anormalidades da estrutura ou função renal presente durante 43 meses com implicações para a saúde e classificada com base na causa, categoria da taxa de filtração glomerular (GFR) e categoria de albuminúria<sup>15</sup>. Suas principais causas incluem diabetes, hipertensão, glomerulonefrite crônica, pielonefrite crônica, uso crônico de medicamentos anti-inflamatórios, doenças autoimunes, doença renal policística, doença de Alport, malformações congênitas e doença renal aguda prolongada<sup>16</sup>. O censo de 2020 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) informou que o número total estimado de pacientes em diálise em julho de 2018 foi de 133.464, e as estimativas nacionais das prevalências e incidência de pacientes sob tratamento de diálise foram de 640ppm<sup>17</sup>. O referido censo demonstrou um aumento de 4% nos casos de diálise em pacientes com doença renal crônica por diabetes, além de uma taxa bruta de mortalidade anual de 19,5%.

Pacientes com DRC que desenvolvem lesão renal aguda geralmente se recuperam de forma incompleta e experimentam deterioração renal subsequente; os sobreviventes de lesão renal aguda são mais propensos a desenvolver proteinúria, aumento do risco de doença cardiovascular e DRC progressiva do que pacientes de controle compatível sem lesão renal aguda<sup>18</sup>.

A DRC é classificada em 5 estágios pelo guia de prática clínica da *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*<sup>15</sup> de acordo com as taxas de GFR e categoria de albuminúria (Tabela 1). O paciente em grau 5 (G5) de falência renal correspondendo à GFR <15 é indicado ao transplante renal.

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

				Descrição e alcance 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 GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>G1</b>	Normal ou alto	≥90			
	<b>G2</b>	Suavemente diminuído	60-89			
	<b>G3a</b>	Suavemente a moderadamente diminuído	45-59			
	<b>G3b</b>	Moderadamente a severamente diminuído	30-44			
	<b>G4</b>	Severamente diminuído	15-29			
	<b>G5</b>	Falência renal	<15			

Fonte: (KDIGO, *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*, 2013)

## 2.1 Imunossupressores

Os imunossupressores fazem parte da terapia medicamentosa pós transplante visando manutenção do aloenxerto a longo prazo além de minimizar complicações como infecções e malignidade. As terapias imunossupressoras geralmente incluem vários medicamentos que atuam em diferentes alvos do sistema imunológico, podendo ser divididas em três estágios: terapia de indução, grupo de medicamentos que proporcionam um alto grau de imunossupressão para prevenção da rejeição

aguda, que pode ser iniciada no intraoperatório ou pós-operatório imediato podendo ser concluída em até duas semanas pós-transplante<sup>19</sup>; terapia de manutenção que visa a sobrevivência do enxerto a longo prazo e no tratamento de um episódio de rejeição aguda estabelecido<sup>20</sup>.

Também é utilizada a terapia conversora, que é indicada em casos de efeitos adversos graves e de rejeição do enxerto, que consiste na troca de CNI para inibidores de mTOR por exemplo<sup>21</sup>.

Os CNI como a Ciclosporina A e TAC, fazem parte do tratamento da maioria dos receptores de transplante renal, por reduzirem notavelmente os episódios de rejeição aguda e manutenção precoce do enxerto<sup>5,22</sup>. Porém dados na literatura revelam que a longo prazo os CNI podem induzir nefropatia crônica do enxerto<sup>5,23</sup>, principal fator determinante da falha do enxerto a longo prazo<sup>4,24,25</sup>. Esses resultados levaram ao desenvolvimento de novas terapias imunossupressoras mais eficazes a fim de melhorar a sobrevivência do enxerto.

## **2.2 Inibidores de mTOR como imunossupressores**

O *mammalian target of rapamycin* (alvo da rapamicina em mamíferos) é uma serina/treonina quinase atípica que possui dois complexos funcionalmente distintos (mTORC1 e mTORC2) que regulam conjuntos discretos de respostas celulares. mTORC1 regula a síntese de lipídios e outros processos em resposta a nutrientes, fatores de crescimento e energia celular<sup>26,27</sup>. mTORC2 está envolvido na regulação da morfologia celular e na manutenção da integridade do citoesqueleto da actina<sup>27</sup>, o que é significativo na biologia do câncer onde o mTORC2 foi implicado na motilidade, invasividade e metástase das células tumorais<sup>28</sup>. O sirolimo (SRL) e everolimo (EVR) são inibidores potentes de mTORC1, enquanto o complexo mTORC2 é relativamente resistente a esses inibidores de mTOR<sup>29</sup>.

Considerando que mTORC2 é resistente à inibição aguda por SRL (e EVR), evidências crescentes sugerem que a exposição crônica ao SRL pode bloquear a função de mTORC2, que é também um importante regulador das vias de sinalização intracelular em células B e T, e sua inibição pode contribuir para os efeitos imunossupressores do SRL e EVR<sup>30</sup>.

O complexo mTOR intracelular apresenta um papel importante na modulação de respostas imunes inatas e adaptativas. A inibição do mTOR apresenta efeitos sistêmicos na proliferação celular além de diferentes efeitos imunomodulatórios em células apresentadoras de antígenos, células T, células B, células *Natural Killer* (NK), neutrófilos e mastócitos<sup>31,32</sup>. A introdução dos imTOR no transplante renal buscou o desafio de reduzir a nefrotoxicidade relacionada ao uso da CNI<sup>33</sup>, com objetivo de aumentar a vida útil do enxerto e diminuir o risco de câncer ou infecções<sup>33-34</sup>.

### 2.2.1 Sirolimo e Everolimo

O sirolimo e seu análogo sintético everolimo, são potentes agentes imunossuppressores que prejudicam a ativação e proliferação dos linfócitos ao inibir mTOR<sup>29</sup>.

O *sirolimus* (AY-22989, Rapamicina, Rapamune) é um produto da fermentação da bactéria *Streptomyces hygroscopicus*, isolada pela primeira vez em amostras de solo retiradas em 1965 da Ilha de Páscoa (*Rapa Nui*)<sup>35</sup>. Foi o primeiro imTOR aprovado para uso em transplante renal<sup>6</sup>. Liga-se à proteína 12 de ligação a imunofilina FK (FKBP12). O EVR, comercializado como Certican®, é estruturalmente semelhante ao SLR, exceto pela adição de um grupo hidroxietil extra na posição 40<sup>4</sup>. Enquanto o complexo TAC/FKBP-12 inibe a transcrição induzida por calcineurina da interleucina-2 (IL-2), os complexos SRL/FKBP-12 e EVR/FKBP-12 se ligam diretamente ao mTOR, interrompendo a progressão das células T da fase G1 para a fase S do ciclo celular, levando à inibição da síntese proteica induzida por IL-2 e da proliferação celular<sup>27,36</sup>.

Tanto SLR quanto EVR, apresentam-se apenas em formulação oral e são rapidamente absorvidos pelo intestino, apesar de apresentarem biodisponibilidade relativamente baixa e variável (cerca de 25%)<sup>37</sup>. Após absorção o SLR é extensivamente ligado aos eritrócitos e menos de 5% – que é responsável pela imunossupressão – permanece livre no plasma onde está associado a fração lipoproteica<sup>38</sup>. Possui meia-vida longa de cerca de 60 horas em transplantados renais, com rápido tempo de absorção até a concentração máxima em 1 a 2 horas e

exposição que é proporcional à dose, mas com um grande coeficiente de variação intra e intersujeitos<sup>29</sup>.

EVR é mais solúvel em água, o que aumenta sua biodisponibilidade. Em receptores de transplante renal, o EVR demonstrou meia-vida muito mais curta do que o SRL (16–19 horas) e rápida absorção, com concentração máxima alcançada em 3 horas<sup>39</sup>.

Apesar dos imTOR serem uma alternativa eficaz à terapia imunossupressora convencional, eles também podem induzir diversos efeitos adversos, dentre eles destacam-se principalmente a anemia, leucopenia, trombocitopenia, hiperlipidemia, diabetes pós transplante, hipertensão, complicações gastrointestinais, proteinúria, infecções e estomatites orais<sup>6,29</sup>.

### **2.2.2 Estomatites orais associadas ao uso de imTOR (*mIAS*)**

As ulcerações orais são uma toxicidade dose limitante decorrente do uso dos imTOR<sup>40,41</sup>. As estomatites orais induzidas pelo uso dessa medicação foram primeiramente descritas em pacientes oncológicos por Sonis et al<sup>7</sup>. como úlceras doloridas, discretas, superficiais, ovoides, focais ou multifocais, bem delimitadas, com pseudomembrana branco-acinzentada central circundada por um halo eritematoso, que podem atingir grandes dimensões, distintas das mucosites induzidas pela quimioterapia convencional. São úlceras de início rápido com resolução dose-dependente que varia entre 10-30 dias.

A apresentação clínica das úlceras de *mIAS* assemelha-se muito à da estomatite aftosa, sendo diferenciadas por possuírem uma área cinza central circundada por uma faixa eritematosa característica. Além disso as lesões de *mIAS* estão localizadas na mucosa móvel não queratinizada, como a face interna dos lábios, as superfícies ventral e lateral da língua e o palato mole, um achado que os distingue de lesões de etiologia viral, que ocorrem em regiões de mucosa oral queratinizada<sup>7</sup>.

O tratamento das *mIAS* são realizados com uma combinação de medicamentos tópicos paliativos e corticoterapia tópica, podendo ser intralesional e sistêmico. Os tratamentos paliativos incluem anestésicos tópicos, *magic mouthwash*

(lidocaína/hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e suspensão de dimeticona/difenidramina; partes iguais) e bochechos salinos<sup>8</sup>.

### 2.3 Infecções por Herpesvírus no transplante renal

As infecções pelos vírus da família *Herpesviridae* são comuns em pacientes receptores de órgãos sólidos, representando até 51% das infecções pós transplante de rim, fígado e coração<sup>42</sup>.

Em um estudo recente de coorte prospectivo realizado pela escola de enfermagem da USP no Hospital do Rim e Hipertensão da Fundação Oswaldo Ramos, na cidade de São Paulo – Brasil, a principal causa de óbito entre receptores de transplante renal com doador falecido foi a infecciosa, sendo a infecção pelo CMV a mais comum com 52,1%<sup>43</sup>.

Apesar do CMV ser o vírus mais importante desta família, o vírus da herpes simples (HSV-1 e HSV-2), vírus varicela zoster (VZV) e EBV também podem levar a doenças graves em receptores de transplantes de órgãos sólidos<sup>44</sup>.

É comum que as infecções oportunistas causadas pelos patógenos virais dessa família como HSV-1 e HSV-2, vírus BK, CMV, VZV e EBV ocorram entre 30 dias e 6 meses pós transplante ou dentro de 3 meses após o tratamento de rejeição<sup>11,42,45</sup>. Poucos relatos são encontrados na literatura dos outros membros dessa família, como o herpes vírus humano tipo 6 (HHV-6A e B), herpes vírus humano tipo 7 (HHV-7) e herpes vírus humano tipo 8 (HHV-8), devido ao fato de serem menos associados à complicações pós transplante renal<sup>46–49</sup>.

Sendo assim a identificação de vírus oportunistas é extremamente importante, podendo ser realizada utilizando a saliva como um fluido diagnóstico não invasivo eficaz para detecção dos vírus da família *Herpesviridae* como EBV, HSV-1 e HSV-2, EBV e VZV<sup>12,13,50,51</sup>.

Assim como o sangue, a saliva é uma boa ferramenta para detectar alterações sistêmicas de mRNA e proteoma, por ser misturada com sangue contaminante, fluido gengival crevicular e infiltrado dos ácinos das glândulas salivares<sup>52</sup>. Toda a saliva

contém RNA e DNA de micróbios e vírus infectantes de ambos os tecidos locais como células da mucosa oral e glândulas salivares<sup>53,54</sup>.

O DNA genômico da saliva é altamente informativo e discriminatório<sup>55</sup>. O progresso na genômica salivar é favorecido pela disponibilidade de quantidade suficiente de DNA na saliva, sua estabilidade quando armazenada em altas temperaturas mesmo por longos períodos e reações confiáveis da cadeia polimerase (PCR)<sup>56,57</sup>.

### **3 OBJETIVO**

O objetivo desse estudo foi caracterizar as *mIAS* e detectar a presença do DNA dos herpesvírus humanos em saliva e plasma de pacientes transplantados renais em uso de imTOR.

### **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

Esse estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP), com coparticipação da Faculdade de Odontologia da USP (FOUSP) e o Instituto de Medicina Tropical da USP (IMTSP) sob o número CAAE: 90602418.4.0000.0068.

Foram avaliados pacientes do Departamento de transplante renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), que foram submetidos a transplantes renais, acima de 18 anos, receptores de transplantes oriundos tanto de doadores falecidos quanto intervivos. Foram excluídos pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Os grupos foram compostos por uma amostra de conveniência.

Esses pacientes foram divididos em dois grupos:

- Grupo de estudo (G1): Pacientes em terapia imunossupressora com adição de algum dos imTOR, Everolimo (EVR) ou Sirolimo (SRL) independente de terem feito ou não conversão (independente do motivo) e que desenvolveram ou não a estomatite associada ao uso de imTOR;

- Grupo 2 (G2): Pacientes em terapia imunossupressora sem adição de imTOR.

Todos os pacientes receberam um termo de consentimento livre esclarecido, que foi assinado para seguimento da participação na pesquisa.

Dados demográficos tais como gênero e idade, hábitos e vícios, comorbidades, além de tipo de diálise realizada pré transplante, doença de base para falência renal, inibidor de mTOR usado, dose de imTOR, outros imunossupressores utilizados, viremia positiva para algum vírus da família *Herpesviridae* e BK pré transplante além de efeitos adversos prováveis ao uso dos imTOR foram coletados dos prontuários.

Foram realizadas coletas de sangue periférico e saliva no ambulatório do Serviço de Transplante Renal da Divisão de Urologia do HCFMUSP, em uma sala já designada para tal função. No caso de pacientes internados, as coletas foram realizadas beira leito. Durante as consultas foi realizado exame clínico intraoral, com o objetivo de avaliar toda a mucosa oral em busca de lesões compatíveis com as alterações pertinentes ao imTOR. Também foram coletadas informações relacionadas a presença de focos infecciosos bucais, como índice de higiene oral simplificado (IHOS), xerostomia, foco infeccioso (crônico ou agudo) e presença ou não de próteses dentárias.

As coletas para estudo dos herpesvírus foram realizadas em dois tempos:

- 1ª coleta (T1): até 30 dias pós transplante ou após conversão da terapia imunossupressora para imTOR;
- 2ª coleta (T2): 3º mês após T1.



## 4.1 Coletas das Amostras para Detecção do DNA dos Herpesvírus Humano

### 4.1.1 Coletas de Saliva

Inicialmente os pacientes foram orientados a realizar um bochecho com água destilada durante 1 min, em seguida para a coleta de saliva foi utilizando um *Salivette*<sup>®</sup> (*Sarstedt S.A.*) – fig. 1. Com o auxílio de uma pinça clínica estéril o rolete de algodão foi removido e alocado em assoalho lingual, durante 5 min, ou até que estivesse completamente umedecido. Em seguida o rolete de algodão com a saliva absorvida era retornado ao recipiente. As amostras coletadas foram então encaminhadas ao Laboratório de Virologia do IMTSP, centrifugadas (*Centrifuge 5810. Eppendorf*<sup>®</sup>) a 4.000 rpm durante 5 minutos (fig. 3) e armazenadas a -80°C até a extração de ácidos nucleicos totais.



**Figura 1 – Salivette<sup>®</sup>**

Fonte: O autor (2021)

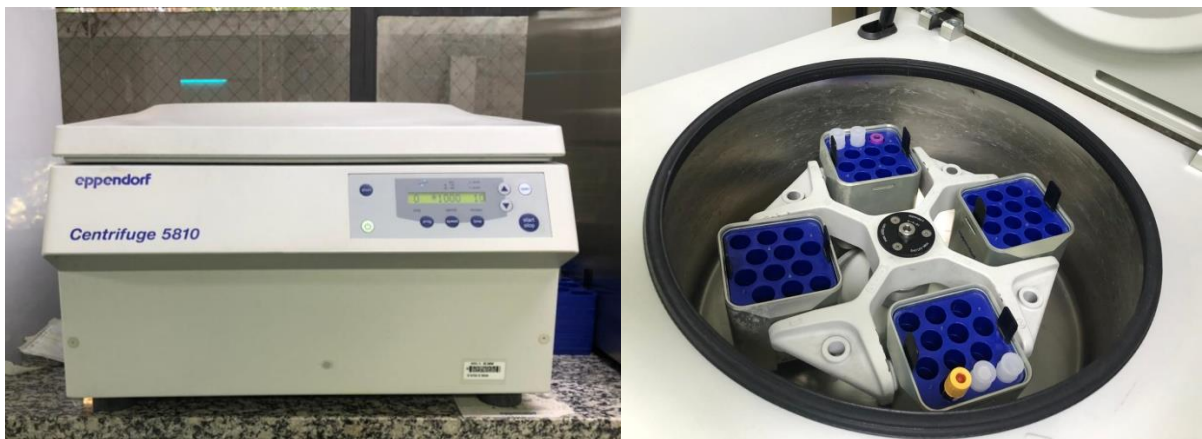
### 4.1.2 Coletas de Sangue

As coletas de sangue periférico foram realizadas por um profissional capacitado do departamento de urologia do HCFMUSP. Foram colhidas duas amostras de sangue (um tubo com anticoagulante EDTA e um tubo seco, fig. 2) que foram encaminhadas ao Laboratório de Virologia do IMTSP, centrifugadas (*Centrifuge 5810. Eppendorf*<sup>®</sup>) a 4.000 rpm durante 5 minutos (fig. 3) e armazenadas até a extração de ácidos nucleicos totais.



**Figura 2 – Tubo roxo de anticoagulante EDTA**

Fonte: (Vacuette® Greiner Bio-one, 2021)



**Figura 3 – Centrífuga utilizada para centrifugação das amostras de sangue e saliva antes do armazenamento**

Fonte: O autor (2021)

#### **4.1.3 Extração de Ácidos Nucleicos Totais**

O ácido nucleico (DNA / RNA) foi extraído a partir de 200µl de cada amostra de plasma e/ou saliva com o uso do Extracta Kit – RNA e DNA Viral (Loccus, Brasil) no equipamento Extrator e Purificador de DNA e RNA – EXTRACTA 32 (Loccus, Brasil) com eluição final em 50µl, seguindo instruções do fabricante. A amostra contendo o material (DNA / RNA) extraído foi alíquotada em microtubos de 1,5 ml e armazenadas em ultra freezer a -80°C até processamento.

#### 4.1.4 PCR para Herpesvírus Humano

Para essa técnica foram usados dois sets de primers que se alinham a uma região bem conservada do gene da DNA polimerase dos vírus da família *Herpesviridae*, (Tabela 2), conforme descrito no protocolo modificado de Johnson et al.<sup>58</sup>. A detecção foi dividida em duas reações:

- HSV-Pan: Específica para Herpes simplex 1 e 2 (HSV-1), Herpesvírus 4 (EBV), Herpesvírus 5 (CMV) e Herpesvírus 8 (HSV-8).
- VZV-Pan: Específica para Herpesvírus 3 (Varicella-zoster ou VZV), Herpesvírus 6 a e b (HSV-6a e HSV-6b) e Herpesvírus 7 (HSV-7).

**Tabela 2 – Sequência de bases que caracterizam o DNA da família *Herpesviridae***

Primers	Sequências (5' – 3')
HSVP1	5'-GTGGTGGACTTTGCCAGCCTGTACCC-3'
HSVP2	5'-TAAACATGGAGTCCGTGTCGCCGTAGATGA-3'
VZVP1	5'-GTCGTGTTTGATTTTCAAAGTTTATATCC-3'
VZVP2	5'-ATAAACACACAATCCGTATCACCATAAATAACCT-3'

Fonte: Johnson et al. (2000)<sup>57</sup>

As duas misturas de reagentes necessárias para a realização da PCR, contém uma concentração final de 1x do *Buffer Gold Star 10x (Promega, Madison, EUA)*, 200nm de cada primer – *foward* e reverso, 1 unidade de *Taq polimerase platinum (Invitrogen, Califórnia, EUA)*, água ultrapura DEPC-tratada (*Invitrogen, Califórnia, EUA*) para ajuste final do volume de 50µl, sendo 10µl de amostra de DNA extraído.

O protocolo de termociclagem para o HSV-Pan foi de 95°C por 5 minutos, seguido de 40 ciclos de 95°C por 50 segundos, 62°C por 50 segundos e 72°C por 1 minuto, com uma extensão final de 72°C por 10 minutos. Enquanto o protocolo para VZV-Pan foi de 95° por 5 minutos, 45 ciclos de 95°C por 50 segundos, 50°C por 50 segundos e 72°C por 50 segundos, e uma extensão final de 5 minutos a 72°C. A

visualização do possível produto amplificado foi feita em corrida por eletroforese em gel de agarose 1,5%.

Para as amostras positivas nas reações descritas acima, seguiu-se uma etapa de digestão do produto por duas enzimas de restrição, *FastDigest Bam HI* e *FastDigest Bsh1236I (BstUI)* (*Thermo Fisher Scientific, Life Technologies Brasil, Brasil*) para diferenciação dos Herpesvírus humanos. Uma mistura contendo 10µl do produto amplificado, 1,5µl de tampão específico (10x *Fast Buffer*), 1µl da enzima e 2,5µl de água ultrapura livre de *Dnase* e *RNase*, para um volume final de 15µl de reação é incubado por 30 minutos a 37°C. A visualização de padrão específico do tamanho de cada produto foi feita novamente em corrida de eletroforese em gel de agarose 15%.

#### **4.1.5 Caracterização de *mIAS***

Todos os pacientes foram avaliados por um único examinador e uma vez identificada alguma lesão oral, foram compilados em ficha clínica: aspecto da mucosa, aspecto clínico das alterações existentes, tempo de aparecimento das lesões, localização, ocorrência de toxicidade dose-limitante, redução de dose administrada, suspensão ou abandono do tratamento devido às toxicidades. E caso tenha ocorrido disfagia, disgeusia, xerostomia, anorexia, tosse, dor abdominal, diarreia, erupção cutânea, perda de peso, esofagite e faringite, esses dados também foram compilados.

As lesões sugestivas de estomatite, foram classificadas de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) para mucosite oral (Tabela 3). Em seguida, os pacientes foram avaliados em relação à dor na cavidade oral, por meio da escala visual analógica (EVA) o que permitiu ao paciente classificar a intensidade da dor, sendo 0 “sem dor” e 10 “pior dor possível” (anexo B).

**Tabela 3 – Toxicidades orais de acordo com a OMS**

<b>GRAU</b>	<b>SINTOMAS</b>
<b>0</b>	Nenhum
<b>1</b>	Sensibilidade/Eritema
<b>2</b>	Eritema/Úlceras/Ingestão sólidos
<b>3</b>	Úlceras/Ingestão líquidos
<b>4</b>	Alimentação parenteral

Fonte: (OMS)

O tratamento das *mIAS* foi feito de acordo com o protocolo da Divisão de Odontologia do Instituto Central do HC-FMUSP através de terapia tópica a base de corticoide e/ou fotobiomodulação. Estas lesões foram monitoradas para obtenção de informações relativas ao tempo de surgimento, manejo, resposta ao tratamento local instituído.

Todas as lesões foram documentadas por meio de fotografias obtidas por câmeras fotográficas digitais de alta resolução.

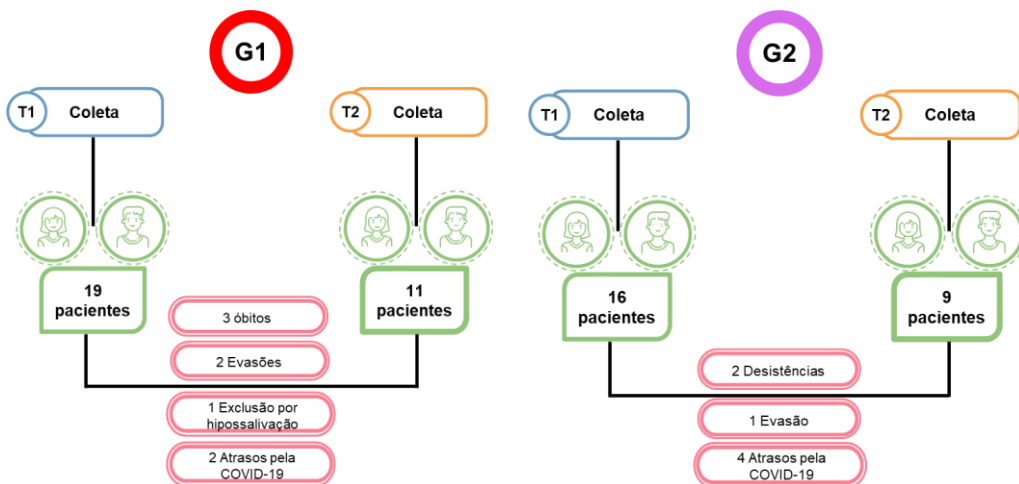
#### **4.1.6 Análise estatística descritiva**

Após a coleta dos dados, os desfechos de interesse foram avaliados entre variáveis dependentes que compreenderam: presença de *mIAS*, detecção de herpesvírus em saliva e plasma; tipo de herpesvírus detectado e uso de imTOR. As variáveis independentes também foram avaliadas, sendo elas: dados demográficos; tipo de transplante; início da terapia com imTOR; tempo de aparecimento de *mIAS*; graduação OMS; dose de imTOR; tipo de imunossupressores utilizados; índices odontológicos. Os dados foram tabulados em planilhas no *Microsoft Excel*®.

## 5. RESULTADOS

Foram incluídos na pesquisa um total de 35 pacientes. No G1 (n=19), 57,89% (n=11) eram mulheres e 42,10% (n=8) homens com idade média de 49 anos. No G2 (n=16), 43,75% (n=7) eram mulheres e 56,25% (n=9) homens com idade média de 48,55 anos.

O G1 foi composto inicialmente por 19 pacientes que realizaram a primeira coleta (T1). No intervalo até a segunda coleta (T2) ocorreram 3 óbitos e 1 exclusão devido hipossalivação do paciente, 2 evasões e 2 atrasos que impediram a coleta até o momento devido a pandemia de COVID-19, totalizando 11 pacientes. No G2, entre os 16 pacientes iniciais, 9 realizaram a segunda coleta. Neste grupo, ocorreram 2 duas desistências, 1 evasão e 4 atrasos devido a pandemia de COVID-19. O fluxograma do estudo está representado na figura 4 (Figura.4).



**Figura 4 – Fluxograma do estudo**

Fonte: O autor (2021)

A tabela 4 apresenta os principais dados demográficos coletados. Podemos destacar que a maioria dos transplantes renais realizados foram oriundos de doadores falecidos tanto no G1 (100%, n=19) quanto no G2 (87,5%, n=14); 36,84% (n=7) dos pacientes do G1 e 37,5% (n=6) do G2 eram ex-tabagistas; hemodiálise foi realizada por 89,47% (n= 17) do G1 e 93,75% (n=15) do G2; 100% dos pacientes do G2

apresentaram IgG<sup>+</sup> para CMV prévio ao transplante, enquanto que no G1 84,21% (n=16) apresentaram IgG<sup>+</sup> para CMV, 15,78% (n=3) apresentaram IgG<sup>-</sup> para CMV, sendo que o paciente 13 apresentou IgG<sup>+</sup> para CMV e BK. Os dados demográficos detalhados de cada grupo estão compilados nos apêndices B e C.

**Tabela 4 – Principais dados demográficos G1 e G2**

	<b>G1 (n=19)</b>	<b>G2 (n=16)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Doadores falecidos</b>	19 (100)	14 (87,5)
<b>Ex-tabagistas</b>	7 (36,84)	6 (37,5)
<b>Hemodiálise</b>	17 (89,47)	15 (93,75)
<b>IgG<sup>+</sup> para CMV prévio ao Transplante</b>	16 (84,21)	16 (100)
<b>IgG<sup>-</sup> para CMV prévio ao Transplante</b>	3 (15,78)	-
<b>IgG<sup>+</sup> para CMV e BK prévio ao Transplante</b>	1 (5,26)	-

CMV= Citomegalovírus; BK= Vírus Epstein-Barr

Fonte: O autor (2021)

Todos os pacientes do G1 receberam EVR como parte da terapia imunossupressora, que variaram em combinação com TAC, Micofenolato (Micf) e Prednisona (Pred). No G2 a terapia imunossupressora foi realizada utilizando a combinação de TAC + Micf + Pred em 56,25% (n=9) dos pacientes e TAC + Micf + Hidrocortizona em 43,75% (n=7).

Dentre os principais efeitos adversos prováveis ao uso de imTOR no G1: 63,15% (n=12) apresentaram anemia; 57,89% (n=11) diarreia; 52,63% (n=10) leucopenia; 31,57% (n=6) diabetes; 31,57% (n=6) HAS e 31,57% (n=6) apresentaram *mIAS* (tabela 5). No G2, os efeitos adversos da terapia imunossupressora convencional compreenderam diarreia em 43,75% (n=7) dos pacientes; seguido por

anemia e leucopenia que ocorreram em 37,5% (n=6) dos pacientes respectivamente e apenas 6,25% (n=1) apresentou diabetes, seguido pela mesma porcentagem de pacientes que apresentaram HAS devido à terapia.

**Tabela 5 – Principais efeitos adversos da terapia imunossupressora G1 e G2**

	Anemia	Diarreia	Leucopenia	Diabetes	HAS	mIAS
<b>G1 (n=19)</b>	63,15% (n=12)	57,89% (n=11)	52,63% (n=10)	31,57% (n=6)	31,57% (n=6)	31,57% (n=6)
<b>G2 (n=16)</b>	37,5% (n=6)	43,75% (n=7)	37,5% (n=6)	6,25% (n=1)	6,25% (n=1)	-

HAS= Hipertensão arterial sistólica; mIAS= Estomatites orais induzidas pelo uso de imTOR

Fonte: O autor (2021)

No pós-transplante de acordo com a análise dos prontuários médicos, 52,63% (n=10) dos pacientes do G1 apresentaram viremia por CMV; 31,57% (n=6) viremia por BK e 5,26% (n=1) viremia por VZV. Já no G2, 50% (n=8) dos pacientes apresentaram viremia por CMV e nenhum apresentou viremia por BK e VZV (tabela 6).

**Tabela 6 – Viremia pós-transplante G1 e G2**

Viremia Pós Transplante	G1 (n=19)	G2 (n=16)
	n (%)	n (%)
<b>CMV</b>	10 (52,63)	8 (50)
<b>BK</b>	6 (31,57)	-
<b>VZV</b>	1 (5,26)	-

CMV= Citomegalovírus; BK= Vírus Epstein-Barr; VZV= Vírus Varicela-Zoster

Fonte: O autor (2021)



Os dados detalhados relacionados ao pós-transplante como a terapia imunossupressora empregada e seus principais efeitos adversos, além de viremia por CMV, BK e VZV, estão descritos nos apêndices D e E.

Os dados odontológicos coletados estão detalhados na tabela 7. A maioria dos pacientes apresentaram bom índice de higiene oral (IHOS) nos dois grupos (G1= 63,15%, G2=62,5%). 31,57% dos pacientes apresentaram xerostomia no G1 e apenas 12,5% no G2. A periodontite apresentou-se como o foco de infecção crônico mais comum, e apenas 1 paciente do sexo feminino de 26 anos apresentou quadro de pericoronarite como foco infeccioso agudo. No G1, 2 pacientes edêntulos parciais, faziam uso de prótese parcial removível superior (10,52%) e um paciente fazia uso de prótese total superior e prótese parcial removível inferior (15,78%). No G2, 4 pacientes usavam prótese parcial removível inferior (25%), 1 usava prótese parcial fixa superior e inferior (6,25%), 1 protocolo sob implante superior (6,25%) e 1 prótese total superior (6,25%).

**Tabela 7 – Dados odontológicos G1 e G2**

	<b>G1 (n=19)</b>	<b>G2 (n=16)</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
<b>IHOS</b>		
0	12 (63,15)	10 (62,5)
1	3 (15,78)	3 (18,75)
2	4 (21,05)	2 (12,05)
3	-	1 (6,25)
<b>Xerostomia</b>		
Sim	6 (31,57)	2 (12,5)
Não	13 (68,42)	14 (87,5)
<b>Foco infeccioso</b>		
Crônico (Periodontite)	3 (15,78)	5 (31,25)
Agudo (Pericoronarite)	1 (5,26)	-
Ausência	15 (78,94%)	11 (68,75)
<b>Próteses</b>		
PPR-S	2 (10,52)	-
PT-S + PPR-I	1 (15,78)	-
PPR-I	-	4 (25)
PPF-S e I	-	1 (6,25)
PT-S Protocolo sob implante	-	1 (6,25)
PT-S	-	1 (6,25)

IHOS= Índice de Higiene Oral Simplificado; PPR-S= Prótese parcial removível superior; PT-S= Prótese total superior; PPR-I= Prótese parcial inferior

Fonte: (O autor, 2021)

Os resultados detalhados das coletas T1 e T2 do PCR Pan-Herpes em análise de saliva e plasma (G1 e G2), estão descritos nos apêndices F e G. A tabela 8 apresenta o comparativo desses resultados no G1 nos dois tempos de coletas.

**Tabela 8 – Comparativo dos resultados do PCR Pan-Herpes no G1 em T1 e T2**

PCR Pan-Herpes	G1			
	T1 (n=19)		T2 (n=11)	
	SALIVA n (%)	PLASMA n (%)	SALIVA n (%)	PLASMA n (%)
<b>HHV-7</b>	11 (57,86)	1 (5,26)	7 (63,63)	0
<b>EBV</b>	8 (42,10)	1 (5,26)	5 (45,45)	0
<b>CMV</b>	2 (10,52)	2 (10,52)	1 (9,09)	0
<b>HSV-1</b>	2 (10,52)	0	0	0
<b>VZV</b>	0	0	2 (18,18) *	0
<b>(-)</b>	6 (31,57)	15 (78,94)	3 (27,27)	9 (81,81)
<b>Inconclusivo</b>	0	0	1 (9,09)	1 (9,09)

(-) Resultado negativo; \* Os dois casos estavam associados com positividade para HHV-7

Fonte: O autor (2021)

No G1, analisando os resultados em T1 (n=19) o HHV-7 foi o mais prevalente com 57,89% (n=11) no teste em saliva contra 5,26% (n=1) de detecção em plasma, seguido por EBV com 42,10% (n=8) em saliva e 5,26% (n=1) em plasma; CMV 10,52% (n=2) em saliva e plasma; HSV-1 10,52% (n=2) em saliva e sem detecção em plasma. Foram 31,57% (n= 6) de casos negativos para a análise HSV-PAN em saliva contra 78,94% (n=15) em plasma, já na análise VZV-PAN 36,84% (n=7) foram negativos no teste em saliva e 89,47% (n=17) de negativos em plasma.

Em T2 (n=11) o HHV-7 foi o mais prevalente com 63,63% (n=7) no teste em saliva sendo que 2 casos foram associados com VZV e não houve nenhum caso detectado em plasma. O EBV foi o segundo mais comum no teste em saliva com 45,45% (n=5); seguido por 27,27% (n=3) de resultados negativos; 9,09% (n=1) CMV e 1 um resultado inconclusivo (9,09%). Ainda na mesma análise o teste em plasma resultou em 81,81% (n=9) de resultados negativos para Pan-Herpes e 1 resultado inconclusivo (9,09%).

A seguir a tabela 9 apresenta o comparativo dos resultados no G2 nos dois tempos de coletas.

**Tabela 9 – Comparativo dos resultados do PCR Pan-Herpes no G2 em T1 e T2**

PCR Pan-Herpes	G2			
	T1 (n=16)		T2 (n=9)	
	SALIVA n (%)	PLASMA n (%)	SALIVA n (%)	PLASMA n (%)
HHV-7	14 (87,5)	0	6 (66,66)	0
EBV	3 (18,75)	0	3 (33,33)	1 (11,11)
CMV	4 (25)	5 (31,25)	2 (22,22)	0
HSV-1	2 (12,5)	0	0	0
HSV-6	2 (12,5) *	0	0	0
VZV	0	0	0	0
(-)	7 (43,75)	11 (68,75)	4 (44,44)	8 (55,55)

(-) Resultado negativo; \* Um resultado foi associado ao HHV-7

Fonte: O autor (2021)

No G2, analisando os resultados em T1 (n=16) o HHV-7 também foi o mais prevalente com 87,5% (n=14) em saliva e sem detecção em plasma, seguido pelo CMV com 25% (n=4) em saliva e 31,25% (n=5) de detecção em plasma; HSV-1 12,5% (n=2) em saliva e sem detecção em plasma; 43,75% (n=7) de casos negativos em saliva e 68,75% (n=11) em plasma. Na análise VZV-PAN houve detecção de 12,5% (n=2) de HSV-6 em saliva, sendo que um dos casos foi associado a HHV-7 e não houve detecção em plasma; 6,25% (n=1) de negativos para excreção em saliva e 68,75% (n=11) de negativos na análise do plasma.

Em T2 (n=9), o HHV-7 continuou sendo o mais comum com 66,66% (n=6) em saliva e nenhuma detecção em plasma. A presença de EBV em saliva foi detectada na mesma quantidade de pacientes em T1 (18,75%, n=3) e T2 (33,33, n=3), já na análise do plasma apresentou apenas 1 caso (11,11%). O CMV foi detectado em 22,22% (n=2) apenas em saliva e 44,44% (n=4) apresentaram resultado negativo na análise de saliva contra 55,55% (n=8) de negativos na análise de plasma.

Com relação às estomatites, 31,57% dos pacientes apresentaram *mIAS* (n=6), graduadas em grau 2 a 3 de acordo com a OMS. A dose média de imTOR variou de (4-10mg/dia), sendo que 4 pacientes necessitaram de redução da dose devido *mIAS*. Cinco pacientes receberam tratamento das lesões, que foram realizados com corticoide tópico e/ou fotobiomodulação, evoluindo com bons resultados. A candidíase oral ocorreu em 14,28% (n=3) dos pacientes e 9,52% (n=2) tiveram herpes labial. Todas as informações relacionadas às estomatites estão compiladas na tabela 10.

**Tabela 10 – Dados relacionados às *mIAS***

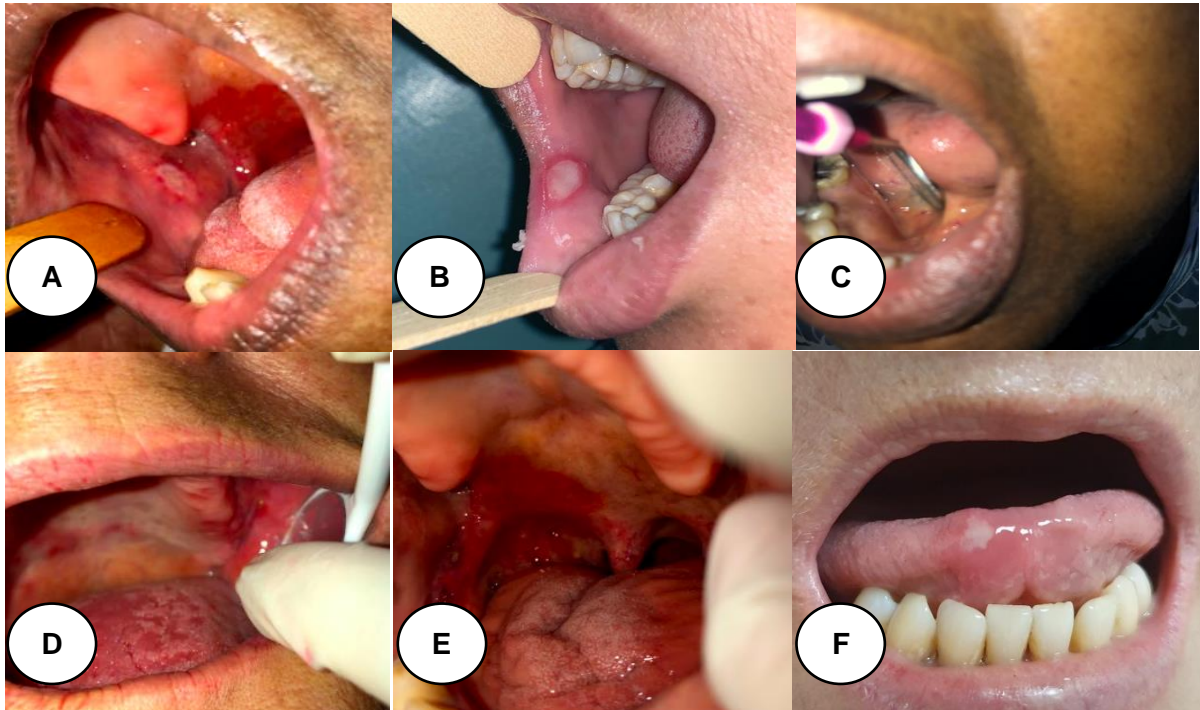
Paciente	Tempo de início de <i>mIAS</i> após início da terapia (dias)	Graduação OMS	Escala de dor EVA	Local de <i>mIAS</i>	Dose diária EVR	Redução da dose devido <i>mIAS</i>	Outras Lesões Orais	Tratamentos paliativos para lesões orais	PCR Pan-Herpes
7	28	3	9	Fundo de sulco região lingual de molares inferiores	8mg	N	Candidíase	Triancinolona tópica; Estatina; Fluconazol	EBV
9	23	2	2	Fundo de sulco superior	10mg	N	N	Trancinolona tópica	CMV e HHV-7
10	60	2	3	Palato mole	4mg	2mg/dia	Candidíase e Herpes Labial	Trancinolona tópica / bochechos com Nistatina	EBV e HHV-7
16	11	2	2	Mucosa jugal	6mg	2,5mg/dia	N	N	EBV e HHV-7
18	16	2	3	Mucosa jugal	6mg	2mg/dia	Herpes Labial	Laser + Dexametasona e Triancinolona tópica / Aciclovir tópico	CMV e HHV-7
19	90	3	6	Assoalho lingual, mucosa jugal e superfície ventral anterior de língua	4mg	2mg/dia	Candidíase	Propionato de clobetasol tópico	HHV-7

N=Não

Fonte: O autor (2021)

Na figura 5 apresentamos os aspectos clínicos das *mIAS*. Em geral as lesões apresentaram-se de forma única ou múltipla, de coloração branco acinzentada com um halo eritematoso característico, sempre localizadas em regiões de mucosa não queratinizada.

**Figura 5 – Aspectos clínicos das *mIAS***



(A) Extensa úlcera em mucosa jugal; (B) Lesão típica observada em comissura labial; (C) Extensa úlcera localizada em assoalho bucal; (D) *mIAS* em fundo de sulco, associada a infecção de provável origem fúngica; (E) Extensa região eritematosa em palato mole e mononucleose infecciosa por diagnóstico médico; (F) *mIAS* característico em ventre anterior de língua.

Fonte: O autor (2021)

## 6. DISCUSSÃO

Esse estudo visou caracterizar as *mIAS*, analisar sua prevalência em pacientes transplantados renais que estiveram sob terapia imunossupressora com imTOR, além de verificar a excreção dos vírus da família *Herpesviridae* em saliva e sua expressão em plasma sanguíneo, comparando os resultados com pacientes transplantados renais que não receberam imTOR.

Houve uma alta prevalência de *mIAS* entre os pacientes em uso de imTOR, representando 31,57% (n=6) do G1, dados que entram em concordância com Muzio Llo et al.<sup>59</sup>, que em uma revisão sistemática, verificaram que 54,14% dos pacientes em tratamento oncológico com EVR, apresentaram algum grau de *mIAS*. Vale ressaltar que no tratamento oncológico, as doses de EVR não são menores que 10mg/dia, e as *mIAS* nos pacientes deste estudo ocorreram entre doses de 4 a

10mg/dia, o que demonstra que mesmo em doses mais baixas utilizadas na terapia imunossupressora do transplante renal, temos uma prevalência relativamente alta de *mIAS*. Em estudo clínico fase III<sup>60</sup> que avaliou o uso de SRL em transplantados renais, as *mIAS* foram induzidas entre doses de 2 (22%) a 5mg/dia (42%), dosagens semelhantes às de EVR que causaram *mIAS* neste estudo. Em outro estudo com 80 pacientes, Sarmiento et al.<sup>61</sup> verificaram que as úlceras foram as lesões orais mais comuns em pacientes transplantados renais e estavam associadas ao uso de EVR (n=6).

Com relação à caracterização das *mIAS*, as lesões apresentaram-se com halo eritematoso característico, coloração branco acinzentada em seu interior, em apresentação única ou múltipla em comissura labial, assoalho lingual, ventre anterior de língua e região de palato mole/ orofaringe, assim como já relatado por outros autores<sup>7,8</sup>.

Houve apenas dois caso de excreção em saliva de HSV-1 tanto no G1 quanto no G2, dados que reforçam a não relação do HSV-1 com *mIAS*, uma vez que as lesões causadas pelo HSV-1 ocorrem exclusivamente em mucosa oral queratinizada, já as *mIAS* ocorrem predominantemente em mucosa oral não queratinizada<sup>7</sup>. Sarmiento et al.<sup>12</sup>, encontraram diferença estatística na excreção de HSV-1 em saliva quando comparou pacientes transplantados renais sob terapia imunossupressora convencional (Tac ou Ciclosporina) e pacientes imunocompetentes, encontrando 5 casos da expressão do HSV-1 no grupo de estudo e nenhum no grupo controle.

Os resultados demonstraram que 3 dos 6 pacientes que apresentaram *mIAS* tiveram a excreção de EBV em saliva. Alguns estudos já demonstraram diferenças estatísticas significantes na excreção de EBV em saliva em pacientes transplantados renais<sup>13,50,51</sup>. Além da detecção desse vírus na saliva, sua excreção também já foi diagnosticada em amostras do fluido gengival crevicular<sup>50</sup>, borda lateral de língua, mucosa oral e gengival<sup>51</sup>.

O HHV-7 foi o mais prevalente em ambos os grupos, dados que entram em concordância com os encontrados por Pallos et al. 2020<sup>50</sup>, Sarmiento et al. 2017<sup>13</sup> e Sarmiento et al. 2018<sup>12</sup>. De acordo com Miranda et al.<sup>62</sup>, 85% dos adultos apresentam anticorpos para o HHV-7, o que sugere que a infecção ocorra durante a infância,

permanecendo latente nas glândulas salivares<sup>62</sup>, dados estes que podem justificar a prevalência semelhante desse vírus nos dois grupos.

Mallat et al.<sup>63</sup>, encontraram evidências de qualidade moderada a alta, de risco reduzido de infecções por CMV, em receptores de transplante renal com regime baseado em imTOR, em comparação com regime baseado em inibidor de calcineurina. Além disso, os dados reforçam que a saliva pode ser um meio de diagnóstico eficaz na detecção desse tipo de infecção. No presente estudo, a infecção por CMV foi mais comum em pacientes que não utilizavam imTOR (G2) e foram diagnosticados tanto em saliva (T1 25% e T2 22,22%) quanto em plasma (T1 31,25% e T2 não detectado). No G1, 2 (10,52%) pacientes com lesões de *mIAS* apresentaram excreção de CMV em saliva. No entanto, o ideal seria a confirmação por biópsia, com o objetivo de determinar a causa das lesões. Ainda, em concordância com a literatura citada, a detecção dos herpesvírus vírus por meio da saliva se mostrou mais eficiente, visto que os resultados de detecção de diversos tipos de herpesvírus, foram superiores ao método de detecção por plasma<sup>52-54</sup>.

Este estudo apresentou viés com relação ao período de espera entre as coletas T1 e T2, devido a pandemia de COVID-19, a qual impediu por aproximadamente um ano e meio o retorno do acompanhamento dos pacientes no ambulatório de urologia do HC-FMUSP. Apesar disto, os dados não parecem ter sido influenciados pelo período de espera entre as coletas em relação às *mIAS*, uma vez que são dose-dependentes e costumam ocorrer no início da terapia imunossupressora, período que não foi afetado nas coletas.

Esse estudo foi eficaz em caracterizar as *mIAS* e verificar sua prevalência nessa população definida, além de entregar evidências sobre a excreção salivar dos vírus da família *Herpesviridae* em saliva de pacientes sobre terapia imunossupressora, além da diferença da excreção salivar de CMV em pacientes que recebem EVR, dado relevante uma vez que as infecções por CMV pós transplante renal são responsáveis por altas taxas de mortalidade.

## **7. CONCLUSÃO**

Infecções por herpesvírus são muito frequentes em indivíduos em imunossupressão, e há discordância a priori entre a presença do vírus em plasma quando comparada à saliva. Já as estomatites por imTOR são também frequentes nesta população, sendo necessária a identificação e manejo adequado de tais lesões.



## REFERÊNCIAS

1. Callaghan CJ, Bradley JA. Current status of renal transplantation. *Methods Mol Biol.* 2006; 333: 1-28.
2. Santos RP dos, Carvalho AR da S, Peres LAB. Kidney transplantation epidemiology in Brazil. *Nefrología.* 2019 jul;39(4): 402–10.
3. Knops N, Levtchenko E, van den Heuvel B, Kuypers D. From gut to kidney: Transporting and metabolizing calcineurin-inhibitors in solid organ transplantation. *Int J Pharm.* 2013 ago; 452(1–2): 14–35.
4. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RDM. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity: Longitudinal Assessment by Protocol Histology. *Transplantation.* 2004 ago; 78(4): 557–65.
5. Kumar J, Reccia I, Kusano T. Is Early Conversion to mTOR Inhibitors Represent a Suitable Choice in Renal Transplant Recipients? A Systemic Review of Medium-term Outcomes. 2017; 8(2): 68-76.
6. Zaza G, Tomei P, Ria P, Granata S, Boschiero L, Lupo A. Systemic and Nonrenal Adverse Effects Occurring in Renal Transplant Patients Treated with mTOR Inhibitors. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013:1–13.
7. Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. *Cancer.* 2010; 116(1): 210-215.
8. de Oliveira MA, Martins E, Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, George S, et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol.* 2011 out; 47(10): 998–1003.
9. Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, Sonis S, Gallottini M, George S, et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol.* 2013 abr; 49(4): 293–8.
10. Møller DL, Sørensen SS, Perch M, Gustafsson F, Reza Hosseini O, Knudsen AD, et al. Bacterial and fungal bloodstream infections in solid organ transplant recipients: results from a Danish cohort with nationwide follow-up. *Clin Microbiol Infect.* 2021 jul; S1198743X21004134.
11. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 abr; CJN.15971020.
12. Sarmiento DJ de S, Caliento R, Souza AO de, Tozetto-Mendoza TR, Palmieri M, Martins VA de O, et al. Salivary shedding of herpesviruses in renal transplant recipients. *J Investig Clin Dent.* 2018 nov; 9(4): e12356.
13. de Santana Sarmiento DJ, Tozetto-Mendoza TR, Masami Sumita L, Pierroti LC, Pallos D, Caliento R, et al. Oral shedding of human herpesviruses in renal transplant recipients. *Clin Oral Investig.* 2017 jun;22(2): 885–91.

14. Hudson KB, Sinert R. Renal Failure: Emergency Evaluation and Management. *Emerg Med Clin North Am.* 2011 ago; 29(3): 569–85.
15. KDIGO et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 1º ed. Vol. 3. 2013. 1–6 p.
16. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Médica Bras.* 2020; 66(suppl 1): s03–9.
17. Neves PDM de M, Sesso R de CC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *Braz J Nephrol.* 2020 jun;42(2):191–200.
18. Ferenbach DA, Bonventre JV. Acute kidney injury and chronic kidney disease: From the laboratory to the clinic. *Néphrologie Thérapeutique.* abril de 2016; 12:S41–8.
19. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2004 dez; 351(26): 2715–29.
20. Gabardi S, Martin ST, Roberts KL, Grafals M. Induction immunosuppressive therapies in renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm.* 2011 fev; 68(3): 211–8.
21. Watson CJE, Clatworthy MR. 18 - mTOR Inhibitors: Sirolimus and Everolimus. In: Knechtle SJ, Marson LP, Morris PJ, organizadores. *Kidney Transplantation - Principles and Practice.* Elsevier; 2019. p. 261–82.
22. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U. Long-Term Renal Allograft Survival in the United States: A Critical Reappraisal: Long-Term Renal Allograft Survival. *Am J Transplant.* 2011 mar;11(3): 450–62.
23. Maluf DG, Dumur CI, Suh JL, Lee JK, Cathro HP, King AL, et al. Evaluation of Molecular Profiles in Calcineurin Inhibitor Toxicity Post-Kidney Transplant: Input to Chronic Allograft Dysfunction: Molecular Pathways Related to CNI Toxicity. *Am J Transplant.* 2014 mai; 14(5): 1152–63.
24. Cornell LD, Colvin RB. Chronic allograft nephropathy: *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005 mai; 14(3): 229–34.
25. O’Riordan E, Orlova TN, Mendeleev N, Patschan D, Kemp R, Chander PN, et al. Urinary proteomic analysis of chronic allograft nephropathy. *PROTEOMICS - Clin Appl.* 2008 jul; 2(7–8): 1025–35.
26. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR Signaling in Growth and Metabolism. *Cell.* 2006 fev; 124(3): 471–84.
27. Benjamin D, Colombi M, Moroni C, Hall MN. Rapamycin passes the torch: a new generation of mTOR inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2011 nov; 10(11): 868–80.
28. Huang S, Zhou H. Role of mTOR Signaling in Tumor Cell Motility, Invasion and Metastasis. *Curr Protein Pept Sci.* 2011 fev; 12(1): 30–42.

29. Watson CJE, Clatworthy MR. mTOR Inhibitors. In: *Kidney Transplantation - Principles and Practice*. Elsevier. 2019; p. 261–82.
30. Lazorchak AS, Su B. Perspectives on the role of mTORC2 in B lymphocyte development, immunity and tumorigenesis. *Protein Cell*. 2011 jul; 2(7): 523–30.
31. Thomson AW, Turnquist HR, Raimondi G. Immunoregulatory functions of mTOR inhibition. *Nat Rev Immunol*. maio de 2009;9(5):324–37.
32. Fantus D, Rogers NM, Grahammer F, Huber TB, Thomson AW. Roles of mTOR complexes in the kidney: implications for renal disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2016 out; 12(10): 587–609.
33. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. abril de 2011; 11(4): 693–7.
34. Lim WH, Eris J, Kanellis J, Pussell B, Wiid Z, Witcombe D, et al. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2014; 14(9): 2106–19.
35. Blenis J. TOR, the Gateway to Cellular Metabolism, Cell Growth, and Disease. *Cell*. 2017 set; 171(1): 10–3.
36. Sehgal SN. Rapamune® (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem*. 1998; 31(5): 335–40.
37. Wang H, Zheng X, Cai Z, Yu O, Zheng S, Zhu T. Synthesis and evaluation of an injectable everolimus prodrug. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017 mar; 27(5): 1175–8.
38. Yatscoff R, LeGatt D, Keenan R, Chackowsky P. Blood distribution of rapamycin. *Transplantation*. 1993 nov; 56(5): 1202–6.
39. Kahan BD, Wong RL, Carter C, Katz SH, Von Fellenberg J, Van Buren CT, et al. A phase i study of a 4-week course of sdz-rad (rad) in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients<sup>1,2</sup>: *Transplantation*. 1999 out; 68(8): 1100–6.
40. Raymond E, Alexandre J, Faivre S, Vera K, Materman E, Boni J, et al. Safety and Pharmacokinetics of Escalated Doses of Weekly Intravenous Infusion of CCI-779, a Novel mTOR Inhibitor, in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2004 jun; 22(12): 2336–47.
41. Chan S, Scheulen ME, Johnston S, Mross K, Cardoso F, Dittrich C, et al. Phase II Study of Temsirolimus (CCI-779), a Novel Inhibitor of mTOR, in Heavily Pretreated Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005 ago; 23(23): 5314–22.

42. van Delden C, Stampf S, Hirsch HH, Manuel O, Meylan P, Cusini A, et al. Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020 out;71(7):e159–69.
43. Sousa SR de, Fonseca CD da, Taminato M, Vattimo M de FF, Belasco AGS, Sousa ÁFL de, et al. Infectious events in kidney transplant recipients from deceased expanded criteria donors: a prospective cohort. *Rev Esc Enferm USP*. 2021; 55: e20210255.
44. Carratalà J, Montejo M, Pérez-Romero P. Infections caused by herpes viruses other than cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2012 mar; 30: 63–9.
45. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2007 dez; 357(25): 2601–14.
46. Gupta M, Diaz-Mitoma F, Feber J, Shaw L, Forget C, Filler G. Tissue HHV6 and 7 determination in pediatric solid organ recipients – a pilot study: Tissue HHV6 PCR in transplantation. *Pediatr Transplant*. 2003 dez; 7(6): 458–63.
47. Al-Otaibi LM, Ngui SL, Scully CM, Porter SR, Teo CG. Salivary human herpesvirus 8 shedding in renal allograft recipients with Kaposi's sarcoma. *J Med Virol*. 2007 set; 79(9): 1357–65.
48. Al-Otaibi LM, Al-Sulaiman MH, Teo CG, Porter SR. Extensive oral shedding of human herpesvirus 8 in a renal allograft recipient: Oral shedding of HHV-8 after renal transplantation. *Oral Microbiol Immunol*. 2009 fev; 24(2): 109–15.
49. Le J, Gantt S, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Human Herpesvirus 6, 7 and 8 in Solid Organ Transplantation: HHV-6, 7 and 8 in SOT. *Am J Transplant*. 2013 mar; 13(s4): 128–37.
50. Pallos D, Ruivo GF, Ferrari-Junior SH, Pannuti CS, Perozini C, Sarmiento DJS, et al. Periodontal disease and detection of human herpesviruses in saliva and gingival crevicular fluid of chronic kidney disease patients. *J Periodontol*. 2020 set; 91(9):1 139–47.
51. Braz-Silva PH, Ortega KL, Rezende NP, Nunes FD, Magalhães, MHCG. Detection of Epstein-Barr virus (EBV) in the oral mucosa of renal transplant patients. *Diagn Cytopathol*. 2006 jan; 34(1): 24–8.
52. Tabak LA. A revolution in biomedical assessment: the development of salivary diagnostics. *J Dent Educ*. 2001 dez ;65(12): 1335–9.
53. Lurain NS, Robert ES, Xu J, Camarca M, Landay A, Kovacs AA, et al. HIV Type 1 and Cytomegalovirus Coinfection in the Female Genital Tract. *J Infect Dis*. 2004 ago; 190(3): 619–23.
54. Freel SA, Williams JM, Nelson JAE, Patton LL, Fiscus SA, Swanstrom R, et al. Characterization of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Saliva and Blood

- Plasma by V3-Specific Heteroduplex Tracking Assay and Genotype Analyses. *J Virol.* 2001 mai; 75(10): 4936–40.
55. Nunes LAS, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochem Medica.* 2015 jun;25(2):177–92.
  56. Sun F, Reichenberger EJ. Saliva as a source of genomic DNA for genetic studies: review of current methods and applications. *Oral Health Dent Manag.* 2014 jun; 13(2): 217–22.
  57. Fábrián TK, Fejérdy P, Csermely P. Salivary Genomics, Transcriptomics and Proteomics: The Emerging Concept of the Oral Ecosystem and their Use in the Early Diagnosis of Cancer and other Diseases. *Curr Genomics.* 2008 mar; 9(1): 11–21.
  58. Johnson G, Nelson S, Petric M, Tellier R. Comprehensive PCR-Based Assay for Detection and Species Identification of Human Herpesviruses. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(9): 3274–9.
  59. Lo Muzio L, Arena C, Troiano G, Villa A. Oral stomatitis and mTOR inhibitors: A review of current evidence in 20,915 patients. *Oral Dis.* 2018 mar; 24(1–2): 144–71.
  60. MacDonald AS. A worldwide, phase iii, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts: Transplantation. 2001 jan; 71(2): 271–80.
  61. Sarmiento DJ de S, Aires Antunes RSCC, Cristelli M, Braz-Silva PH, Maciel R, Pestana JOM de A, et al. Oral manifestations of allograft recipients immediately before and after kidney transplantation. *Acta Odontol Scand.* 2020 abr; 78(3): 217–22.
  62. Miranda SMB, Delmaestro D, Miranda PB de, Figueira AL, Pontes LF de S. Pityriase rósea. *An Bras Dermatol.* 2008 out; 83(5): 461–9.
  63. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2017 ago; 12(8): 1321–36.

## Apêndice A – Formulário de coleta de dados. Capítulo I e II

1

### 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>

**Índice de Higiene Oral Simplificado (IHOS)**

**ÍNDICE DE HIGIENE ORAL SIMPLIFICADO**

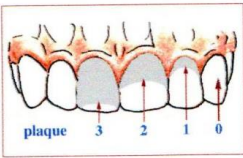
Nome: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Índice de Higiene Oral Simplificado**

Dentes	Incluído (0 - 3)	Cálculo (0 - 3)
15 V		
11 V		
25 V		
36 L		
31 V		
46 L		



plaque 3 2 1 0

## Apêndice B – Dados demográficos detalhados G1

Dados demográficos								
Paciente	Sexo	Idade	Tabagismo	Etilismo	Doador	Diálise	Doença base para falência renal	Sorologia CMV Pré-Tx
1	F	32	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	Mal formação renal congênita	*CMV IgG +
2	F	32	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	DRC (Vasculite ANCA relacionada)	CMV IgG +
3	F	22	Ex tabagista Fuma maconha eventualmente	Ex etilista	Falecido	Hemodiálise	Uropatia Obstrutiva	CMV IgG +
4	M	62	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	Nefropatia diabética	CMV IgG +
5	M	44	Nega	Ex etilista social	Falecido	Hemodiálise	Nefropatia diabética	CMV -
6	M	65	Ex-tabagista	Nega	Falecido	Peritoneal	Nefropatia diabética	CMV IgG +
7	F	53	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	Glomérulonefrite crônica/ tumor rim	CMV IgG +
8	M	39	Nega	Nega	Falecido	Peritoneal	Agnesia renal/ Hipoplasia rim D + pielonefrite crônica	CMV -
9	M	60	Ex tabagista	Nega	Falecido	Hemodiálise	Nefropatia diabética	CMV IgG +
10	F	61	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	Nefropatia diabética	CMV IgG +
11	M	74	Ex tabagista	Ex etilista social	Falecido	Hemodiálise	Nefropatia por abuso de AINES (Diclofenaco ~5-10 cp/mês por 10 anos)	CMV IgG +
12	M	62	Ex tabagista	Etilista social	Falecido	Hemodiálise	Hipertensão	CMV IgG +
13	F	45	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	Nefropatia diabética	CMV IgG +; BK +
14	F	43	Ex tabagista	Etilista social	Falecido	Hemodiálise	Nefropatia da IgA	CMV IgG +
15	F	26	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	Nefropatia diabética	CMV IgG +
16	F	53	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	DRC pós gestação	CMV IgG +
17	M	64	Ex tabagista	Ex etilista	Falecido	Hemodiálise	Nefropatia diabética	CMV IgG +
18	F	56	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	Nefrite lúpica	CMV IgG +
19	F	52	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	Glomérulonefrite rapidamente progressiva	CMV -

F= Feminino; M= Masculino; DRC= Doença renal crônica; \*Citomegalovírus

Fonte: O autor (2021)



## Apêndice C – Dados demográficos detalhados G2

Dados Demográficos								
Paciente	Sexo	Idade	Tabagismo	Etilismo	Doador	Diálise	Doença base para falência renal	Sorologia CMV Pré-Tx
20	F	47	Nega	Nega	Vivo	Hemodiálise	Doença renal crônica (DRC) Etiologia indeterminada	*CMV +
21	M	49	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	Nefropatia diabética	CMV +
22	F	57	Ex tabagista	Ex etilista social	Falecido	Hemodiálise	Hipertensão (HAS)	CMV +
23	F	57	Ex tabagista	Nega	Falecido	Hemodiálise	Gromérulonefrite crônica	CMV +
24	M	61	Ex tabagista	Etilista social	Vivo	Peritoneal	HAS	CMV -
25	F	41	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	HAS	CMV +
26	F	66	Sim (+- 1 maço dia)	Etilista social	Falecido	Hemodiálise	Gromérulonefrite crônica	CMV +
27	M	40	Ex tabagista	Ex etilista	Falecido	Hemodiálise	HAS	CMV +
28	M	56	Nega	Etilista social	Falecido	Hemodiálise	HAS	CMV +
29	F	40	Sim (- de 1 maço/dia)	Etilista social	Falecido	Hemodiálise	DRC pós parto de etiologia indeterminada	CMV +
30	M	24	Nega	Etilista social	Falecido	Hemodiálise	HAS; Portador IgA crescentica X anti-GB<	CMV +
31	F	65	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	HAS	CMV +
32	M	39	Ex tabagista	Etilista social	Falecido	Hemodiálise	HAS	CMV +
33	M	22	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	DRC Tubular de etiologia não descrita	CMV +
34	M	65	Nega	Nega	Falecido	Hemodiálise	HAS	CMV +
35	M	57	Ex tabagista	Ex etilista	Falecido	Hemodiálise	Nefropatia diabética	CMV +

F= Feminino; M= Masculino; \*Citomegalovírus

Fonte: O autor (2021)

## Apêndice D – Terapia imunossupressora, efeitos adversos da terapia e infecções por CMV, BK e VZV pós-transplante G1

Pós Transplante									
Paciente	Terapia imunossupressora	Anemia	Diarreia	Leucopenia	Diabetes	HAS	Infecção por CMV	Infecção por BK	Infecção por VZV
1	EVR* + Tac** + Micf*** + Pred	S	S	-	S	-	-	-	-
2	EVR + Tac + Pred****	S	-	S	-	S	S	-	-
3	EVR + Tac + Pred	-	S	-	-	-	S	-	-
4	EVR + Pred	S	S	S	S	S	S	-	S
5	EVR + Tac + Micf + Pred	-	-	S	S	S	-	-	-
6	EVR + Tac + Micf + Pred	S	-	-	S	S	-	-	-
7	EVR + Tac + Micf + Pred	S	S	S	S	-	S	-	-
8	EVR + Tac + Micf + Pred	S	S	S	S	-	S	-	-
9	EVR + Tac + Pred	-	S	-	Prévia ao Tx	S	S	S	-
10	EVR + Tac + Pred	S	-	-	Prévia ao Tx	Prévia ao Tx	-	S	-
11	EVR + Tac + Pred	-	S	-	-	-	-	-	-
12	EVR + Micf + Pred	-	S	-	-	-	S	S	-
13	EVR + Tac + Pred	S	S	-	-	-	-	S	-
14	EVR + Micf + Pred	S	S	S	-	-	S	-	-
15	EVR + Tac + Pred	-	S	S	Prévia ao Tx	Prévia ao Tx	-	-	-
16	EVR + Tac + Pred	S	-	S	-	S	S	-	-
17	EVR + Tac + Pred	-	-	-	Prévia ao Tx	-	S	S	-
18	EVR + Tac + Pred	S	-	S	-	-	-	S	-
19	EVR + Tac + Micf + Pred	S	-	S	-	-	-	-	-

\*Everolimo; \*\*Tacrolimo; \*\*\* Micofenolato; \*\*\*\* Prednisona; S= Sim; Tx= Transplante

Fonte: O autor (2021)

## Apêndice E – Terapia imunossupressora, efeitos adversos da terapia e infecções por CMV pós-transplante G2

Pós Transplante							
Paciente	Terapia imunossupressora	Anemia	Diarreia	Leucopenia	Diabetes	HAS	Infecção por CMV
20	Tac* + Micf** + Pred***	S	S	-	-	-	S
21	Tac + Micf + Pred	-	-	-	Prévia ao TX	Prévia ao TX	S
22	Tac + Micf + Pred	S	S	S	-	-	-
23	Tac + Micf + Hidrocortizona	S	-	S	S	-	-
24	Tac + Micf + Hidrocortizona	-	S	-	-	-	S
25	Tac + Micf + Hidrocortizona	-	-	S	-	-	S
26	Tac + Micf + Hidrocortizona	S	-	-	-	-	-
27	Tac + Micf + Hidrocortizona	-	-	S	-	-	-
28	Tac + Micf + Pred	-	S	-	-	-	S
29	Tac + Micf + Pred	S	-	S	-	-	-
30	Tac + Micf + Pred	-	S	-	-	-	S
31	Tac + Micf + Pred	-	-	-	-	-	S
32	Tac + Micf + Pred	-	S	-	-	-	-
33	Tac + Micf + Pred	-	S	-	-	S	-
34	Tac + Micf + Hidrocortizona	S	-	S	-	-	S
35	Tac + Micf + Hidrocortizona	-	-	-	-	-	-

\*Tacrolimo; \*\* Micofenolato; \*\*\* Prednisona; S= Sim; Tx= Transplante

Fonte: O autor (2021)

### Apêndice F – Resultados PCR Pan-Herpes em saliva e plasma G1

G1								
Paciente	T1				T2			
	SALIVA		PLASMA		SALIVA		PLASMA	
	HSV-PAN	VZV-PAN	HSV-PAN	VZV-PAN	HSV-PAN	VZV-PAN	HSV-PAN	VZV-PAN
1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	HHV-7	(-)	(-)
2	EBV	HHV-7	(-)	(-)	CMV	HHV-7 e VZV	(-)	(-)
3	EBV	HHV-7	(-)	(-)	EBV	Inconclusivo	(-)	(-)
4	EBV	HHV-7	(-)	(-)	*		*	
5	EBV	HHV-7	(-)	(-)	**		**	
6	(-)	(-)	(-)	(-)	EBV	HHV-7	(-)	(-)
7	EBV	(-)	(-)	(-)	***		***	
8	(-)	(-)	(-)	(-)	***		***	
9	CMV	HHV-7	(-)	(-)	Inconclusivo	Inconclusivo	Inconclusivo	Inconclusivo
10	EBV	(-)	EBV	HHV-7	EBV		(-)	(-)
11	(-)	(-)	(-)	(-)	EBV	HHV-7	(-)	(-)
12	HSV-1	HHV-7	CMV	(-)	EBV	HHV-7	(-)	(-)
13	(-)	HHV-7	(-)	(-)		X		X
14	EBV	HHV-7	(-)	(-)	(-)	HHV-7 e VZV	(-)	(-)
15	(-)	(-)	(-)	(-)		X		X
16	EBV	HHV-7	(-)	(-)		*		*
17	HSV-1	HHV-7	(-)	(-)	(-)	HHV-7	(-)	(-)
18	CMV	HHV-7	CMV	(-)		*		*
19	(-)	HHV-7	(-)	(-)	Aguardando T2		Aguardando T2	

(-) Resultado negativo; \*Óbito; \*\* Exclusão por hipossalivação; \*\*\* Evasão; X=Atraso nas coletas devido a pandemia de COVID-19

Fonte: O autor (2021)

### Apêndice G – Resultados PCR Pan-Herpes em saliva e plasma G2

G2									
T1					T2				
Paciente	SALIVA		PLASMA		SALIVA		PLASMA		
	HSV-PAN	VZV-PAN	HSV-PAN	VZV-PAN	HSV-PAN	VZV-PAN	HSV-PAN	VZV-PAN	
20	(-)	HHV-7	CMV	(-)	(-)	HHV-7	(-)	(-)	(-)
21	EBV	HHV-7	(-)	(-)		*		*	
22	(-)	HHV-7	(-)	(-)		**		**	
23	CMV	HHV-7	(-)	(-)		***		***	
24	(-)	HHV-7	(-)	(-)	(-)	HHV-7	(-)	(-)	(-)
25	(-)	(-)	(-)	(-)	EBV	HHV-7	(-)	(-)	(-)
26	HSV-1	HHV-6	CMV	(-)		***		***	
27	CMV	HHV-7	CMV	(-)		**		**	
28	CMV	HHV-7	CMV	(-)	CMV	(-)	(-)	(-)	(-)
29	(-)	HHV-7	(-)	(-)	(-)	HHV-7	(-)	(-)	(-)
30	CMV	HHV-7	CMV	(-)	CMV	HHV-7	(-)	(-)	(-)
31	(-)	HHV-7	(-)	(-)		**		**	
32	EBV	HHV-7	(-)	(-)	EBV	Inconclusivo	(-)	(-)	(-)
33	HSV-1	HHV-7	(-)	(-)		**		**	
34	(-)	HHV-7	(-)	(-)	(-)	HHV-7	(-)	(-)	(-)
35	EBV	HHV-7 e HHV-6	(-)	(-)	EBV	Inconclusivo	EBV	(-)	(-)

(-) Resultado negativo; \*Evasão; \*\*Atraso devido a pandemia de COVID-19, \*\*\* Desistência

Fonte: O autor (2021)

## ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

## DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

## DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Caracterização das lesões de estomatites relacionadas ao uso de inibidores de mTOR em pacientes transplantados renais.

PESQUISADOR :

CARGO/FUNÇÃO: ..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRO .....

UNIDADE DO HCFMUSP:

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses.

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

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

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

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

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

3

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 \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

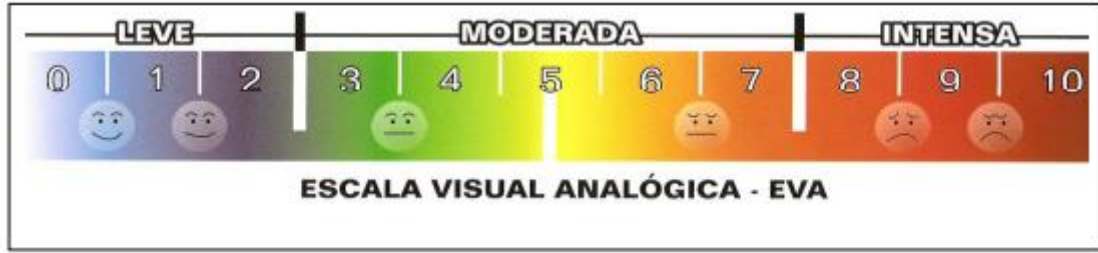
-----  
Assinatura da testemunha Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

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 \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_



**ANEXO B – Escala visual analógica de dor (EVA)**

## Anexo C – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMUSP. Capítulo I, II e III



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

**Pesquisador:** Paulo Henrique Braz da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 90602418.4.0000.0068

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.730.801

**Apresentação do Projeto:**

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

**Objetivo da Pesquisa:**

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

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

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



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:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br