

Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Área de Concentração em Odontologia Preventiva e Social

***Avaliação Clínica e Microbiológica das Condições de Saúde Oral
dos Receptores de Transplante Renal do Hospital Universitário
Onofre Lopes, Natal – RN***

LIBIA AUGUSTA MACIEL GONDIM

Natal

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

LIBIA AUGUSTA MACIEL GONDIM

***Avaliação Clínica e Microbiológica das Condições de Saúde Oral
dos Receptores de Transplante Renal do Hospital Universitário
Onofre Lopes, Natal – RN***

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Odontologia da UFRN como
requisito para obtenção do grau
de Mestre em Odontologia
Preventiva e Social.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Ângela Fernandes Ferreira

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Ana Miryan Costa de Medeiros

Natal

2009

Catálogo na Fonte. UFRN/ Departamento de Odontologia
Biblioteca Setorial de Odontologia “Profº Alberto Moreira Campos”.

Gondim, Líbia Augusta Maciel.

Avaliação clínica e microbiológica das condições de saúde oral dos receptores de transplante renal do Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal-RN / Líbia Augusta Maciel Gondim. – Natal, RN, 2009.

92 p. : il.

Orientador: Profa. Dra. Maria Ângela Fernandes Ferreira.

Co-orientador: Profa. Dra Ana Miryam Costa de Medeiros.

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

1. Manifestações Bucais – Dissertação. 2. Transplante de Rim – Dissertação. 3. Epidemiologia – Dissertação. 4. Microbiologia – Dissertação. I. Ferreira, Maria Ângela Fernandes. II. Título.

RN/UF/BSO

Black D17

Comissão Examinadora da Dissertação

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Ângela Fernandes Ferreira

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Ana Miryan Costa de Medeiros

Membros:

1. Prof^a Dr^a Shirley Suely Soares Veras Maciel
2. Prof^a Dr^a Patrícia Teixeira de Oliveira

Curso de pós-graduação em Odontologia Preventiva e Social da
Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Data: 27/03/2009

Dedicatória

Dedico a concretização dessa etapa ao meu grande Deus, por diante de cada obstáculo da vida me dar forças e luz para continuar a caminhada.

A minha mãe Lúcia, in memoriam, por ter me ensinado lições de amor, doação e dedicação, a quem devo o que sou e quem sou. Mesmo nos momentos de ausência sinto sua presença.

Aos meus avós, a quem tenho como PAI e MAE. Não existem palavras para expressar tudo que sinto... Toda dedicação, esforço, zelo e amor depositados no nosso convívio semeou quem sou e se hoje estou aqui é porque vocês me lapidaram e são meu porto seguro, meu exemplo, meu tudo, juntamente com os meus tios Zito, Socorro e Nonon.

Ao meu amor, Ernani, que sempre foi meu maior incentivador, companheiro, amigo e acima de tudo compreensível, pois sonhou comigo esse momento.

Aos nossos mestres que nos convidaram a voar em sua sabedoria, mesmo sabendo que este voar dependeria das asas de cada um de nós.

Dedico este trabalho também com especial carinho a todos os Transplantados Renais e aqueles que de uma maneira ou de outra fizeram parte dessa história.

Agradecimentos Especiais

À Deus pelo refúgio, força e paz a cada degrau na construção dessa etapa da minha vida.

Aos Professores Shirley e Wamberto Maciel,

Penso que esta é a oportunidade ideal para agradecer por tudo aquilo que vocês fizeram por mim, por todos os ensinamentos, pela postura séria, honesta, acessível e ética que sempre tiveram, exercendo realmente o papel de agentes multiplicadores de conhecimento muito além dos científicos.

Hoje só tenho a agradecer a Prof^a Shirley, pelas orientações enquanto ainda aluna de iniciação científica, por me fazer compreender e descobrir a coletividade... Enfim, por apostar no meu potencial e ser uma incentivadora constante na minha vida acadêmica e científica.

À minha orientadora Prof^a Angela que tanto aprecio, todo meu carinho, admiração e gratidão, por ter a habilidade de fazer do aprendizado não um trabalho, mas uma motivação constante, por nos despertar para uma visão crítica e estimular a busca pelo conhecimento e por acima de tudo, ter sido uma facilitadora do aprendizado e contribuidora direta com a realização deste sonho.

Aos meus estimados mestres, só tenho a agradecer!

Agradecimentos

Tantas são as pessoas que tenho a agradecer nessa longa caminhada.

À Deus pelo amor e iluminação em todos os passos da minha vida;

À minha família, especialmente meus avós, esposo, tios e primos pelo apoio incondicional, confiança e compreensão depositados em mim. Agradecimentos especiais a tia Socorro, Zito e Nonon pelos incentivos constantes na minha vida pessoal e acadêmica.

Ao meu esposo, pela paciência, amor e compreensão dos momentos ausentes, e acima de tudo pelo estímulo em realizar nossos objetivos.

Aos meus primos Júnior, Karla, Diego, Christie, Rei, Laura e Letícia pelo amor e carinho que sempre nos uniu. A Dudinha, nossa nova integrante da família, que pela correria dessa dissertação ainda não a conheci.

À minha amiga, irmã e companheira de jornada nessa pós-graduação: Cristina Ruan. Obrigada por toda a paciência, pelas alegrias e tristezas compartilhadas... como você dizia: nossa vida em Natal dava um livro kkkkkk, talvez um livro bem diferente desses técnico-científicos, mas quem sabe um de “receitas” (kkkkkk), “coisas que acontecem conosco”, entre outros que não cabem aqui kkkkkk.... Esses agradecimentos se estendem a toda sua família, que de certa forma também se tornaram um pouco a minha nessas nossas aventuras de idas e voltas de Natal. Any, Tatiana, D.Nita, S. Gelmires serão pessoas eternamente lembradas.

À Marta que animava sempre nosso apartamento com sua presença, seus quitutes maravilhosos e por ser um exemplo de pessoa e de paciência.

À Carina pelos momentos compartilhados nas viagens de Caruaru à Natal e nas semanas de convivência em nosso apartamento.

Às colegas de mestrado, como dizíamos: “a sala das sete mulheres” - Adriana, Marina, Geórgia, Stella, Aldinha e Rossana. Só tenho a agradecer a convivência e aprendizado compartilhados no nosso dia-a-dia na Universidade. Aos colegas da Perio e Prótese: Lidiane, Eudivar, Luciana, Luana, Ana Rafaela e Pedro pelos momentos e disciplinas compartilhados.

Especialmente, a minha “irmãzinha” do mestrado, com quem aprendi e rir muito – Marina “Mari”, agradeço pelos momentos compartilhados, momentos de conversa fiadas e de aperreios que compartilhamos até o último dia do mestrado, com as impressões!!! kkkkk

Agradecimentos especiais são destinados a: Ana, Mariana, Hilaryna, Anne Gabriely, Ana Paula, Bruna Rafaela e Cristina Ruan pela colaboração direta no laboratório de microbiologia para realização desse trabalho. À vocês meu muito obrigada!

Aos colegas da patologia oral: Alexandre, Betânia e Valéria pelos bons momentos divididos.

Às minhas co-orientadoras: **Prof^a Eveline Pipollo e Prof^a Ana Miryam** pela paciência, dedicação, ensinamentos e estímulo à realização do trabalho;

Ao Professor Kênio pela paciência em tirar minhas dúvidas científicas e disponibilidade em nos atender;

Ao Professor Ângelo Roncalli por sempre estar disposto a nos ouvir e ajudar, colaborando com o nosso aprendizado, principalmente estatístico;

Ao Professor Bruno e equipe médica, bem como os funcionários do setor de nefrologia do HUOL na facilitação da coleta de dados e total apoio no desenvolvimento do trabalho.

Aos funcionários da pós-graduação, especialmente Sandra e Cleide, pela paciência, resolutividade e dedicação ao atendimento aos mestrandos.

À todos os professores do mestrado - Íris, Socorro, Betinha, Kênio, Ângelo, Seabra, Adriana, Izauremi - que contribuíram com o meu desenvolvimento intelectual e não nos ensinaram fórmulas, mas sim nos despertaram um pensamento crítico da nossa realidade científica, cultural, política e social.

À Capes/CNPq pela bolsa de mestrado que me possibilitou a dedicação em tempo integral a essa pesquisa científica.

À Universidade Federal do Rio Grande do Norte e a Faculdade de Odontologia pela oportunidade da realização deste trabalho;

Aos transplantados renais por reconhecer a importância desse trabalho no desenvolvimento de medidas de saúde e terem colaborado para a concretização desta pesquisa;

Por fim, agradeço a todas aquelas pessoas que ou perto ou longe, ajudaram direta ou indiretamente em minha vida. Muito obrigada!!!

Que Deus abençoe a todos!!!

*Palavra puxa palavra
Uma idéia traz outra
E assim se faz um livro,
Um governo ou uma revolução*
Machado de Assis

Os grandes intelectuais são cépticos
Friedrich Nietzsche

RESUMO

Título: Avaliação clínica e microbiológica das condições de saúde oral dos receptores de transplante renal do Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal – RN.

Introdução: A imunossupressão crônica propicia o desenvolvimento de alterações na cavidade oral de receptores de transplante renal (RTR), no entanto com exceção do crescimento gengival, pouco se conhece em relação à prevalência de lesões orais nessa população. **Objetivo:** Avaliar a prevalência das condições clínicas e microbiológicas da cavidade oral dos receptores de transplante renal e os fatores associados. **Métodos:** tratou-se de um estudo seccional em que se examinou clinicamente 96 RTR e experimental onde se coletou saliva estimulada dos mesmos para identificação de *Candida* sp. A coleta dos dados foi realizada através de anamnese e exame clínico dos pacientes, constando informações sócio-demográficas, aspectos clínicos do transplante, avaliação estomatológica, condições de higiene oral e cárie dentária, além de perguntas acerca do conhecimento das alterações orais após o transplante. Após o exame, coletou-se saliva estimulada para identificação de *Candida* sp. **Resultados:** Do total, 66,7% dos RTR apresentaram algum tipo de manifestação oral. A mais freqüente foi língua saburrosa, seguida pelo crescimento gengival, estando ambas as manifestações bucais relacionadas ao sexo e ao uso concomitante de ciclosporina e nifedipina ($p < 0,05$). O tacrolimus exibiu efeito protetor para o crescimento gengival ($OR = 0,13$). A higiene oral esteve associada à língua saburrosa ($p = 0,03$) e à severidade do crescimento gengival ($p = 0,0001$). Candidíase oral foi diagnosticada em 17,7% dos pacientes e *Candida albicans* foi o isolado mais freqüente na saliva dos RTR, com uma colonização de 58,3%. O CPO-D médio aumentou com o avançar da idade. O método de higiene oral mais usado era escova e creme dental para 61,5%. Alterações na cavidade oral foi percebida por 54,2% dos RTR, citando como principais o crescimento gengival e as aftas. Instruções de higiene oral após o transplante foram negligenciadas para 61,5% dos RTR. Xerostomia e halitose foram relatadas em 30,2% e 36,5%, respectivamente. **Conclusões:** Mais da metade dos receptores de transplante renal apresentaram pelo menos uma lesão de boca, as drogas imunossupressoras e higiene oral estão relacionadas com essas alterações. Estudos de coorte prospectivo são necessários para melhor elucidar a relação entre as manifestações orais e níveis de droga e o risco das manifestações orais ocorrerem no decorrer do tempo. Os receptores de transplante renal mostraram-se conscientes das alterações orais ocorridas após o transplante e desinformados quanto às instruções de higiene oral. No que diz respeito à

higiene, o índice de cárie foi considerado alto, condições de risco foram detectadas e melhorias na atenção primária devem ser refletidas e estimuladas no acompanhamento dos transplantados renais.

Palavras-chave: Manifestações bucais; Transplante de rim; Epidemiologia.

ABSTRACT

Title: Evaluation clinical and microbiological of oral health conditions in renal transplant recipients of Onofre Lopes University Hospital, Natal – RN.

Introduction: The chronic immunosuppression promotes the development of changes in the oral cavity of the kidney transplant recipients (KTR), however with the exception of gingival overgrowth, little is known regarding the prevalence of oral lesions in this population.

Objective: To evaluate the prevalence of clinical and microbiological conditions of the oral cavity of the recipients of kidney transplantation and the associated factors. **Methods:** This

was a cross-sectional study which examined 96 clinical KTR and experimental where collected saliva stimulated them to identify *Candida* sp. Data collection consisted of evaluation stomatologic, socio-demographic, clinical aspects of transplantation, condition of oral hygiene and dental caries, yonder to questions about knowledge of oral alteration after transplantation.

Results: Of the total, 66.7% of KTR had some type of oral manifestation. The most common was saburral tongue, followed by gingival overgrowth, with both oral manifestations related to gender and concomitant use of cyclosporine and nifedipine ($p < 0.05$). Tacrolimus showed a protective effect for gingival overgrowth (OR = 0.13). The oral hygiene was associated with saburral tongue ($p = 0.03$) and severity of gingival overgrowth ($p = 0.0001$). Oral candidiasis was diagnosed in 17.7% of patients and *Candida albicans* was isolated most frequently in the saliva of RTR with a colonization of 58.3%. The average DMF-T increased with age. The method of oral hygiene was most used brush and toothpaste to 61.5%. Changes in the oral cavity was seen in 54.2% of KTR, citing as the main growth and gingival ulcers. Instructions for oral hygiene after transplantation were neglected for 61.5% of RTR. Dry mouth and halitosis were reported in 30.2% and 36.5% respectively.

Conclusions: More the half of the KTR had at least one injury of the mouth, the immunosuppressive drugs and oral hygiene are associated with these alterations. Prospective cohort studies are needed to elucidate the relationship between oral manifestations and levels of drug and risk of oral manifestations occur over time. The kidney transplant recipients showed to be aware of oral alterations occurred after transplantation and uninformed about the oral hygiene instructions. With regard to hygiene, the incidence of caries was considered high, conditions of risk were identified and improvements in primary attention should be encouraged and reflected in the monitoring of renal transplant.

Keywords: Oral manifestations; Kidney transplantation; Epidemiology.

Lista de Figuras, Quadros e Tabelas

1 - Tabela 1 Caracterização dos estudos seccionais segundo autor/ano, grupo avaliado, níveis de imunossupressão, metodologia e resultado. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	27
2 - Tabela 2 Caracterização dos estudos longitudinais segundo autor/ano, grupo, droga imunossupressora, período de avaliação, unidades amostrais e resultados. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	29
3 - Quadro 1 Classificação da renda familiar média segundo o Critério Brasil 2008-----	36
4 - Figura 1 Candidíase pseudomembranosa. Brasil, Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta -----	38
5 - Figura 2 Candidíase eritematosa. Brasil, Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta ----	38
6 - Figura 3 Candidíase atrófica crônica. Brasil, Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta -----	38
7 - Figura 4 Queilite angular. Brasil, Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta-----	38
8 - Figura 5 Língua saburrosa. Brasil, Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta-----	38
9 - Figura 6 Língua fissurada. Brasil, Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta-----	38
10 - Figura 7 Queilite actínica. Brasil, Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta-----	38
11 - Figura 8 Herpes simples. Brasil, Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta-----	39
12 - Figura 9 Crescimento gengival leve. Brasil, Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta-----	39
13 - Figura 10 Crescimento gengival moderado. Brasil, Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta-----	39
14 - Figura 11 Crescimento gengival severo. Brasil, Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta-----	40
15 - Figura 12 Placa bacteriana (biofilme). Brasil. Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta-----	41
16 - Figura 13 Cálculo dental. Brasil, Natal-RN, 2008. Fonte: Pesquisa direta-----	41

17 - Tabela 3 Variáveis dependentes-----	44
18 - Tabela 4 Variáveis independentes-----	45
19 - Tabela 5 Caracterização dos receptores de transplante renal segundo sexo, faixa etária, classe socioeconômica, tempo de pós-transplante, etiologia da necessidade do transplante e tipo de doador nos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008 - -----	48
20 - Tabela 6 Média, desvio-padrão, mínimo e máximo dos níveis de drogas imunossupressoras (mg/kg/dia) ingeridas pelos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008-----	49
21 - Tabela 7 Distribuição do número e percentual das manifestações orais e quantidade das lesões nos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	49
22 - Figura 14 Distribuição da freqüência e percentual das manifestações orais nos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	50
23 - Figura 15 Distribuição percentual da severidade do crescimento gengival nos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	50
24 - Figura 16 Distribuição percentual dos tipos de candidíase nos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	51
25 - Figura 17 Distribuição percentual das espécies de <i>Cândida</i> nos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	51
26 - Figura 18 Distribuição do número de <i>Cândida</i> sp.segundo os agentes imunossupressores, ciclosporina e tacrolimus. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	52
27 - Figura 19 Distribuição das médias de dentes sadios, cariados, perdidos, obturados e do CPO-D médio segundo as faixas etárias. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	53
28 - Figura 20 Distribuição do hábito etilista entre os receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	53
29 - Figura 21 Distribuição do hábito tabagista entre os receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	54
30 - Tabela 8 Distribuição do número, percentual de língua saburosa e crescimento gengival segundo as variáveis independentes. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	56
31 - Tabela 9 Distribuição da média e desvio-padrão do índice de higiene oral simplificado segundo as variáveis: língua saburosa, crescimento gengival, severidade do crescimento e sexo. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	57
32 - Figura 22 Conhecimento de alterações na cavidade oral após o transplante pelos pacientes. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	58

33 - Figura 23 Descrição dos tipos de alterações referidas pelos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	58
34 - Figura 24 Percentual de receptores de transplante renal que receberam instruções de higiene oral após o transplante. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	59
35 - Tabela 10 Distribuição do número e percentual de indivíduos com xerostomia, ardor, gosto metálico e halitose. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	59
36 - Tabela 11 Distribuição do número e percentual dos indivíduos quanto ao método de higiene oral e frequência. Brasil, Natal-RN, 2008 -----	59

SUMÁRIO

1 - CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO	18
2 - CAPÍTULO II: REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 Histórico	20
2.2 Imunossupressão	21
2.3 Legislação sobre Transplante no Brasil	24
2.4 Revisão Sistemática	25
3 - CAPÍTULO III: OBJETIVOS	34
3.1 Geral	34
3.2 Específicos	34
4 - CAPÍTULO IV: METODOLOGIA	35
4.1 Local de Estudo	35
4.2 População de Estudo	35
4.3 Delineamento do Estudo	35
4.4 Seleção da População	35
4.5 Coleta de dados	35
4.5.1 Avaliação das Características do Indivíduo	36
4.5.2 Aspectos Clínicos do Transplante	36
4.5.3 Avaliação Estomatológica	37
4.5.4 Higiene oral e Cárie Dentária	40
4.5.5 Conhecimento das Alterações Orais	41
4.6 Avaliação Microbiológica	42
4.6.1 Coleta das Amostras e Semeadura	42
4.7 Identificação das leveduras	42
4.7.1 Prova do Tubo Germinativo	42
4.7.2 Prova do Caldo Hipertônico	42
4.7.3 Prova de Tolerância à Temperatura de 42°C	42
4.7.4 Micromorfologia	43
4.7.5 Prova de Assimilação de Hidratos de Carbono (auxograma)	43
4.7.6 Prova de Fermentação de Açúcares (zimograma)	43
4.8 Variáveis do Estudo e suas respectivas categorias	44
4.9 Processamento e Análise dos Dados	46

4.10	<i>Considerações Éticas</i>	46
5	CAPÍTULO V: RESULTADOS	48
5.1	<i>Apresentação Descritiva dos Dados</i>	48
5.2	<i>As Manifestações Bucais e a sua Relação com as Variáveis Independentes</i>	55
5.3	<i>O conhecimento das alterações bucais segundo os transplantados</i>	58
6	CAPÍTULO VI: DISCUSSÃO	60
7	CAPÍTULO VII: CONCLUSÕES	69
8	CAPÍTULO VIII: REFERÊNCIAS	70
9	ANEXOS	78

1 INTRODUÇÃO

Pacientes com insuficiência renal crônica terminal necessitam de terapia renal substitutiva por modalidade dialítica ou pela realização de transplante renal. Entre as terapias, o transplante oferece maior sobrevida e melhor qualidade de vida ^{62,17}. Em decorrência do maior conhecimento do processo de rejeição, dos avanços científicos e tecnológicos, da melhoria no cuidado do paciente e do desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras, as taxas de sobrevida das pessoas com transplante estão cada vez mais elevadas ⁴, tornando a procura por profissionais de saúde ainda maior, principalmente por tratamentos odontológicos.

A necessidade em se fazer a adequação do meio oral e instruir quanto à higiene oral para a realização do transplante é fundamental, pois doenças periodontais e cáries devem ser tratadas, evitando, assim, fontes de infecção após o transplante. Um efeito colateral do processo pós-transplante é o desenvolvimento de infecções oportunistas, as quais são a maior causa de morbidade e mortalidade como resultado da imunossupressão ^{36,4}. Alguns autores relatam que os primeiros meses após o transplante são considerados críticos para o desenvolvimento de infecções, visto que é utilizada uma maior concentração de droga imunossupressora, ao passo que a dose é minimizada ao decorrer do tempo ^{73, 76,27,52,72}.

No entanto, os fármacos são, geralmente, ingeridos por toda vida, em maior ou menor grau, e podem acarretar em alterações microbiológicas e teciduais com repercussões na cavidade oral. Vários estudos têm mostrado a cavidade oral dos receptores de transplante renal como um ambiente favorável ao desenvolvimento de infecções ^{17, 41,73,30}, bem como outros tipos de manifestações estomatológicas, tais como alterações teciduais ^{17,4,36,41,27,64,85,89,78,15} e lesões malignas ^{4,73,40}. Condições como a leucoplasia pilosa e candidíase são consideradas como marcos da imunossupressão e com exceção do crescimento gengival, pouco se conhece sobre a prevalência de outras manifestações orais na população de transplantados renais.

Portanto, a imunossupressão crônica propicia o desenvolvimento de muitas alterações e conhecer as principais manifestações na boca dos transplantados renais é fundamental para se estabelecer um diagnóstico precoce e terapêutica eficaz, além de fornecer subsídios para implementação de programas direcionados à saúde oral. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência das condições clínicas e microbiológicas da cavidade oral de

receptores de transplante renal atendidos no Hospital Universitário Onofre Lopes (Centro de Referência do Estado do Rio Grande do Norte) no ano de 2008.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico

A idéia de transplante de órgãos é muito antiga na humanidade. Muitas são as esculturas e pinturas em que quimeras são representadas. Dentre as mais famosas lendas com transplante está aquela que teria ocorrido envolvendo São Cosme e São Damião. Os santos teriam aparecido a um sacristão que tinha perdido sua perna e colocaram outra proveniente de um etíope recém-morto. O doente recuperado voltou a caminhar. No entanto, o transplante de órgãos passou da fantasia à possibilidade quando no início do século XX se aprimoraram as técnicas cirúrgicas que permitiram efetivamente a realizações de enxertos. Alexis Carrel descreveu a anastomose de vasos sanguíneos permitindo a transposição de órgãos vascularizados. Após estes estudos, realizou com Ulmann os primeiros transplantes em animais. Devido à importância dos seus trabalhos, Alexis Carrel foi agraciado com o Prêmio Nobel de Medicina em 1912. Entretanto, não houve progresso na primeira metade do século em transplante humano, apesar dos avanços cirúrgicos experimentais ⁶¹.

Durante a Segunda Guerra Mundial, quando as queimaduras eram responsáveis por grande número de mortos, o transplante de pele era a terapia de escolha, no entanto a rejeição rápida ao enxerto não permitia sua utilização generalizada. Realizando pesquisas com enxertos de pele em coelhos, Sir Meawar, Prêmio Nobel de 1960, descreveu as leis de transplante. Sucintamente ele verificou que a rejeição de enxertos entre indivíduos geneticamente distintos seguia as leis da resposta imune com especificidade e memória. Nos anos 60, as tentativas de transplante renal começaram em Paris e em Boston, graças aos esforços dos Drs. Hamburger e Merrill. Estes transplantaram, com sucesso, o rim de uma vítima fatal de acidente em seu irmão gêmeo univitelino. Este foi o primeiro transplante renal com boa evolução em longo prazo e abriu as portas para que novos estudos fossem realizados ⁶¹.

Paralelamente, no começo dos anos 50, o Prof. Jean Dausset descreveu as bases de um sistema antigênico expresso na superfície das células denominado HLA – Antígenos Leucocitários Humanos, verificando posteriormente ser este o sistema principal de hiscompatibilidade no homem. Com o advento das drogas imunossupressoras, os transplantes passaram da simples experimentação para a prática médica. Grande avanço foi ainda obtido a partir dos anos 80, quando o cientista Jacques Borel, pesquisando antibióticos no Laboratório Sandoz, na suíça, descobriu a ciclosporina (CSA). Os primeiros ensaios mostraram o efeito

imunossupressor da CSA, e logo esta droga passou a ser utilizada em todo o mundo com excelentes resultados ⁶¹.

Apesar dos avanços tecnológicos e científicos, definir a imunossupressão ideal ainda é tarefa árdua na área médica, pois deve prevenir a rejeição ao enxerto e minimizar os efeitos colaterais.

2.2 Imunossupressão

O tratamento imunossupressor ideal deveria promover a aceitação do enxerto sem interferir nas outras ações do sistema imunológico, tais como a defesa contra as infecções e a vigilância anticâncer. Apesar dos avanços, ainda não se alcançou esse estágio. Assim, o tratamento imunossupressor busca, em primeiro lugar, prevenir o desencadeamento da resposta imune no receptor contra o enxerto e, em segundo lugar, conter quando necessário o processo de rejeição já instalado ⁶¹.

Os protocolos padrões vigentes do esquema imunossupressor de manutenção incluem três tipos de fármacos, cada um direcionado a uma localização na ativação dos linfócitos T ou na cascata de proliferação, que é fundamental no processo de rejeição: inibidores de calcineurina, uma droga antiproliferativa e o corticosteróide¹³. Para cada classe diferentes opções: ciclosporina ou tacrolimus; azatioprina, micofenolato mofetil ou sirolimus; e dose e regime de corticóide, respectivamente.

De tal modo, o tratamento é estabelecido pelo¹³:

- 1) *estado de imunossupressão do paciente*, que se refere ao tratamento utilizado no momento do transplante ou imediatamente após este;
- 2) *tratamento de manutenção*, considerado aquele utilizado para prevenir o desenvolvimento de rejeição aguda e crônica;
- 3) *rejeição aguda do enxerto renal*, definida como uma deterioração aguda na função do enxerto associada com características histopatológicas específicas;
- 4) *rejeições refratárias* são as que não respondem adequadamente a um curso de doses apropriadamente elevadas de corticosteróides seguido de preparações antilinfocitárias, ou a um curso isolado de preparações antilinfocitárias;
- 5) *nefropatia crônica do enxerto*, caracterizada por perda progressiva de função renal e achados histopatológicos característicos;

6) *rejeições corticoresistentes*, que não respondem adequadamente a doses apropriadamente elevadas de corticosteróides (“pulso”).

Diversos efeitos colaterais podem ocorrer, de acordo com as diferentes drogas:

Azatioprina: principais efeitos tóxicos incluem o sistema hematológico e gastrointestinal. Hematológicos: anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue. Gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, toxicidade para o fígado. Diversos: febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa e reações de hipersensibilidade.

Ciclosporina: principais reações adversas incluem disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento do colesterol e triglicerídeos. Cardiovasculares: formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração. Neurológicos: convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça. Dermatológicos: unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas. Gastrointestinais: náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal. Hematopoiéticos: síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma; Diversos: calorões, hipercalcemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia.

Micofenolato Mofetil: as principais reações adversas associadas ao uso deste medicamento incluem diarreia, diminuição das células brancas do sangue, sepse (infecção generalizada) e vômitos. Cardiovasculares: dor no peito arritmias (palpitações), pressão baixa, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita, desmaio. Neurológicos: ansiedade, depressão, rigidez muscular, formigamentos, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônia, tonturas. Dermatológicos: calvície (queda de cabelo) aumento da quantidade de pêlos no corpo, coceiras, ulcerações na pele, espinhas, vermelhidão da pele. Gastrointestinais: prisão de ventre, náuseas, azia e dor de estômago, perda de apetite, gases, gastrite, gengivite, hipertrofia gengival, hepatite. Genitourinários: sangue na urina, aumento da frequência ou retenção urinária, insuficiência renal, desconforto para urinar, impotência sexual. Hematológicos: anemia, diminuição das plaquetas do sangue. Endócrinos: diabetes, síndrome de Cushing, hipotireoidismo. Metabólicos: edema (inchaço), alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hipocalcemia, hipercalcemia, hipocloremia),

hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas. Diversos: febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse.

Prednisona: Neurológicos: insônia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, pseudotumor cerebral, dor de cabeça, delírio, alucinações, euforia. Gastrointestinais: úlcera péptica, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite. Oftálmicos: catarata, glaucoma. Dermatológicos: aumento da quantidade de pêlos no corpo, espinha, atrofia de pele, hiperpigmentação, síndrome de Cushing. Endócrinos: aumento do apetite, diabetes mellitus, edema, supressão adrenal, supressão do crescimento, retenção de líquidos, parada da menstruação. Diversos: dores articulares, sangramentos nasais, pressão alta, hipocalcemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas e reações de hipersensibilidade.

Sirolimus: Cardiovasculares: pressão baixa, arritmias (palpitação), insuficiência cardíaca, desmaios, hemorragias, trombose, microangiopatia trombótica, doença vascular periférica. Neurológicos: insônia, tremores, ansiedade, confusão, depressão, tontura, fraqueza ou rigidez muscular, neuropatia, formigamento, sonolência. Dermatológicos: aumento da quantidade de pêlos, espinhas, vermelhidão na pele, coceiras no corpo, ulcerações na pele. Gastrointestinais: arrotos, flatulência (gases), gastrites, gengivites, inflamação na boca, diarreia, prisão de ventre, náusea, vômitos, perda de apetite, perda de peso, hipertrofia gengival, alteração de enzimas hepáticas. Hematológicos/linfáticos: diminuição das células brancas, vermelhas e das plaquetas do sangue, retardamento na cicatrização, síndrome hemolítico-urêmica, acúmulo de linfa (linfocele). Endócrinos/ Metabólicos: aumento do colesterol e dos triglicerídeos, alteração de eletrólitos no sangue (cálcio, fósforo, sódio, potássio e magnésio), síndrome de Cushing, diabetes mellitus. Diversos: febre, sangramento nasal, toxicidade renal, edema facial, dores no corpo, osteoporose, catarata, alterações visuais.

Tacrolimus: Os principais efeitos adversos são tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náusea e disfunção renal. Cardiovasculares: dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos, falta de ar. Gastrointestinais: colangite, icterícia (amarelão), diarreia, prisão de ventre, vômitos, diminuição do apetite, azia e dor no estômago, gases, hemorragia, dano hepático. Neurológicos: agitação, ansiedade, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoordenação, psicose, sonolência, neuropatia. Dermatológicos: perda de cabelo, aumento da quantidade de pêlos no corpo, vermelhidão de pele, coceiras. Hematológicos/linfáticos: anemia, aumento ou diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, desordens na coagulação, síndrome hemolítico-urêmica,

edema periférico. Endócrinos/ Metabólicos: alterações metabólicas (hipo/hipercalcemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes mellitus elevação de enzimas hepáticas. Diversos: toxicidade renal, diminuição importante do volume da urina, febre, acúmulo de líquido no abdome e na pleura, fraqueza, dor lombar, atelectasias, osteoporose, dores no corpo, peritonite, fotossensibilidade, alterações visuais.

2.3 Legislação Sobre Transplante no Brasil

Segundo a Legislação sobre Transplante no Brasil ¹³, o transplante é a transferência de células, tecidos ou órgãos vivos de um doador a um receptor com a intenção de manter a integridade funcional do material transplantado no receptor. Definindo-se como fundamental o uso de drogas imunossupressoras para o controle deste fator.

A Política Nacional de Transplantes de Órgãos e Tecidos está fundamentada na Legislação (Lei nº 9.434/1997 e Lei nº 10.211/2001), tendo como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e não maleficência em relação aos doadores vivos. Estabelece também garantias e direitos aos pacientes que necessitam destes procedimentos e regula toda a rede assistencial através de autorizações e re-autorizações de funcionamento de equipes e instituições. Toda a política de transplante está em sintonia com as Leis nº 8.080/1990 e nº 8.142/1990, que regem o funcionamento do SUS.

O Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições, publicou através da Secretaria de Assistência à Saúde a Portaria SAS nº221, de 2 de abril de 2002 ¹³: o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas direcionado ao diagnóstico e tratamento dos pacientes transplantados renais.

Este protocolo contém as situações de uso da imunossupressão, critérios diagnósticos das diversas situações clínicas, esquema terapêutico preconizado, critérios de alteração do esquema imunossupressor e mecanismos de acompanhamento e avaliação deste tratamento, sendo de caráter nacional, devendo ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, na dispensação dos medicamentos nele previstos.

Também consta como obrigatória a cientificação do paciente, ou responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados na imunossupressão em transplantados renais, o que deverá ser formalizados por meio de assinatura de Termo de Consentimento Informado constante no Protocolo.

Dessa forma, considera-se e disponibiliza-se como drogas imunossupressoras no tratamento dos receptores de transplante renal no Brasil os seguintes medicamentos:

Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Sirolimus, Anticorpo Monoclonal Mutino Anti-CD3 (OKT3), Basiliximab, Daclizumab, Globulina Antilinfocitária, Globulina Antitimocitária, Metilprednisolona, Prednisona.

2.4 REVISÃO SISTEMÁTICA

2.4.1 Manifestações estomatológicas em receptores de transplante renal: uma revisão sistemática. Oral Manifestations in the kidney transplantation: a systematic review.

Artigo Publicado na Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul - *Revista da AMRIGS 2009;53(1):16-21*, conforme anexo (A).

Visto que vários estudos têm mostrado a cavidade oral dos receptores de transplante renal como um ambiente favorável ao desenvolvimento de infecções oportunistas^{17,41,30,73}, bem como outros tipos de manifestações estomatológicas, tais como alterações teciduais^{17,4,36,41,27,64,85,89,78,15} e lesões malignas^{4,73,40}, realizou-se uma revisão sistemática da literatura, buscando-se avaliar publicações cujo desfecho fosse traçar as principais manifestações estomatológicas em Receptores de Transplante Renal (RTR).

Métodos

Fontes Pesquisadas

Neste estudo, foram realizadas buscas bibliográficas a partir das bases de dados Medline [National Library of Medicine, Estados Unidos da América (EUA)], Cochrane (The Cochrane Library, Canadá), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências de Saúde), BBO (Bibliografia Brasileira de Odontologia).

Estratégia de busca

Optou-se por selecionar artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais, considerando-se o período de 1966 a 2008, nos idiomas inglês, português e espanhol. A estratégia de busca utilizada foi através dos descritores de assunto: "enxerto de rim" or "transplantacao de rim" or "transplante de rim" or "transplantacao renal" or "transplante renal" and cavidade oral" or "indice de higiene oral" or "mucosa oral" or "mucosite oral" or "cancer bucal" or "candidiase bucal" or "cavidade bucal" or "ceratose bucal" or "diagnostico bucal" or "herpes simples bucal" or "leucoedema bucal" or "leucoplasia bucal" or "liquen plano bucal" or "mucosa bucal" or "patologia bucal" or "saude bucal" or "hiperplasia gengival" or "lingua

do fumante" or "lingua pilosa"; e com o propósito de refinar, das palavras: prevalence or incidence or cross-sectional or survey or transversal ou longitudinal. As publicações foram selecionadas dos resultados da pesquisa por seus títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão.

Critérios de Inclusão

Incluíram-se estudos observacionais do tipo: seccional e longitudinal (coorte prospectivo), que tiveram como objetivo verificar as manifestações estomatológicas em receptores de transplante renal, cujos desfechos consistissem nas principais manifestações estomatológicas associadas à imunossupressão nos receptores de transplante renal.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos estudos cuja avaliação foi baseada no tratamento das lesões (de intervenção), estudos *in vitro*, de revisão da literatura e relatos de caso, e/ou que não estivesse relacionado às características clínicas das manifestações estomatológicas nem ao estado de imunossupressão do paciente.

Análise dos dados

Todas as publicações incluídas foram avaliadas, independentemente, por dois revisores. Discordâncias entre os revisores foram solucionadas através de discussão, até um consenso final. Os artigos incluídos foram sistematizados em tabela para análise dos dados.

Resultados

Foi identificado um total de 207 estudos, dos quais apenas 11 (tabela 1 e 2) foram selecionados por contemplar os critérios adotados.

A manifestação mais freqüentemente relatada na literatura foi o crescimento gengival associado ao uso de drogas imunossupressoras e os bloqueadores dos canais de cálcio, sendo inicialmente referenciado por Friskopp & Klintmalm²⁷ dentre os artigos primários incluídos. A droga imunossupressora mais utilizada foi a ciclosporina. Apenas três artigos^{17,41,30} apresentavam caráter de levantamento epidemiológico, incluindo diferentes condições de manifestações orais nos receptores de transplante renal, como candidíase, herpes simples, língua saburrosa e leucoplasia pilosa. Vale salientar que 04 artigos alertam sobre lesões potencialmente malignas^{17,41,40,73}, que necessitam de acompanhamento por uma equipe multiprofissional, tais como lesões leucoplásicas, e lesões já instaladas como os carcinoma de células escamosas de lábio⁴⁰. King e colaboradores⁴⁰ verificaram que 14% dos receptores

de transplante renal tinham lesões de lábio e que todas as lesões afetaram a área de vermelhão do lábio inferior.

Outra manifestação freqüentemente encontrada nesta população foi a candidíase^{17, 41,30}. A colonização por *Candida* variou de 59% a 64,5%^{73,30}, sendo relacionada ao uso de imunossupressores⁷³.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos seccionais segundo autor/ano, grupo avaliado, níveis de imunossupressão, metodologia e resultado. Brasil, Natal-RN, 2008.

Autor/ ano	Grupo	Imunossupressor	Métodos	n	Resultados
Thomason et al. (1993)	RTR	(mg/dia) CSA 300	Índice de placa de Silness e Løe (1964); Índice de sangramento papilar de Saxer & Muhlemann (1975); Profundidade de sondagem (P.C.P., Hu-Friedy); crescimento gengival avaliado por modelos de estudo proposto por Seymour et al.(1985)	32	71,8% da amostra apresentaram HG; 48% HG tomava CSA+NIF; 37,5% apenas CSA;
		(mg/dia) CSA + NIF 350		23	
King et al. (1994)	RTR CS	(mg/Kg) CSA 3,1 ± 2,3 Pre 0,13 ± 0,05 Aza 1,69 ± 0,51	Critério diagnóstico baseado nas características clínicas da lesão, no EC-Clearinghouse (1991); Severidade do crescimento gengival descrito por Aas (1963)	159 160	22% (n=35) Crescimento Gengival; Severidade do crescimento gengival leve (n=25); 11,3% (n=18) Leucoplasia Pilosa; 10,7% (n=17) Leucoplasia; 10,1% (n=16) Candidíase bucal;
King G et al. (1995)	RTR CS	(mg/Kg) CSA 3,14 ± 2,31 Pre 0,13 ± 0,05 Aza 1,69 ± 0,51	Diagnóstico clínico para leucoplasia segundo Organização Mundial de Saúde e confirmado pelo histopatológico; Consumo de álcool e cigarro; exposição solar.	160 160	14% (n=23) apresentou lesão no lábio (Queilite); 13% leucoplasia; 8% lesões displásicas; 1,2% carcinoma de células escamosas.
Rosa-Garcia et al. (2005)	RTR	(mg/Kg) CSA 3,2 ± 1,2 Pre 0,19 ± 0,10 Aza 1,6 ± 0,6	Critério diagnóstico baseado nas características clínicas da lesão, bem como no EC-Clearinghouse (1991); Severidade do crescimento gengival segundo o índice de Angelo e Goaz, modificado por Pernu (1992); Índice de higiene oral simplificado.	90	49% (n=44) Crescimento Gengival; Severidade do crescimento gengival moderado (n=25); 22,2% (n=20) Língua saburrosa; 18,7% (n=17) Candidíase oral; 12,2% (n=11) Leucoplasia pilosa; 7,8% (n=7) Herpes simples;
Vescovi et al. (2005)	RTR	(mg/dia) CSA	Índice de crescimento gengival segundo Vescovi (1997); índice	121	48,4% crescimento gengival;

		≤250 >250	de placa de Silness e Løe (1964);			
Spolidorio et al. (2006)	RTR	(mg/kg) TCR 1,0 ±0,5 CSA 10,0±10,0	Índice de placa visível; índice de sangramento gengival e sangramento à sondagem segundo Axelsson & Lindhe (1975); Wondimu <i>et al.</i> (2001); coleta de saliva para identificação de <i>Candida</i> sp.; Crescimento gengival determinado por pseudo-bolsas com profundidade de sondagem ≥ 4mm segundo Wondimu <i>et al.</i> 1993, 2001.	155	47,7% Crescimento gengival 6,4% Herpes simples 1,9% Carcinoma de células escamosas de lábio; 64,5% colonizados por <i>Candida</i> , sendo nos que usavam TCR (n=20) encontrou-se apenas <i>C.albicans</i> (n=17) e <i>C.dublinskiensis</i> (n=3). Entre os que usavam CSA (n=80): <i>C.albicans</i> (n=66), <i>C.dublinskiensis</i> (n=10), <i>C. parapsilosis</i> (n=2), <i>C.krusei</i> (n=1), <i>C.tropicalis</i> (n=10).	(n=74)
Costa FO et al.(2006)	Grupo 1: CSA Grupo 2: TCR	(µg/l) CSA 183 CSA + BCC 179,5	Índice de placa de Silness e Løe (1964); Índice de sangramento papilar de Saxer & Muhlemann (1975); O ponto de corte para o diagnóstico de crescimento gengival significativo clinicamente foi estabelecido para indivíduos com escores de crescimento ≥30, de acordo com estudos prévios (Seymour & Jacobs, 1992; Thomason & Seymour, 1993; Pernu <i>et al.</i> 1992)	451 134	CSA: 38,1% com crescimento gengival; TCR: 17,9% com crescimento gengival; A severidade do crescimento gengival foi maior no grupo CSA (29.03% x 16,9%); O uso concomitante de CSA e TCR com bloqueadores dos canais de cálcio aumentam a prevalência de crescimento gengival;	
		(µg/l) TCR 12,2 TCR + BCC 9,5				

RTR = Receptor de Transplante Renal; TCR = Tacrolimus; CS = Grupo Controle saudável; CSA = Ciclosporina; Pre = Prednisona; Aza = Azatioprina; BCC = Bloqueadores dos Canais de Cálcio.

Tabela 2 - Caracterização dos estudos longitudinais segundo autor / ano, grupo, droga imunossupressora, período de avaliação, unidades amostrais e resultados. Brasil, Natal-RN, 2008.

Autor/ano	Grupo	Imunossupressor	Período	Métodos	n	Resultados
Greenberg & Cohen (1977)	RTR	(mg/dia) AZA 118 Pred 19	10 meses	Avaliação clínica e microbiológica; índice gengival e de placa de Løe e índice de cálculo e periodontal de Ramfjord.	27	14,8% (n=4) abscesso agudo; 11,1% (n=3) úlceras orais; 7,4% (n=2) abscesso crônico; 3,7% (n=1) candidíase; 59% (n=16) colonização por <i>Candida</i> .
Friskopp & Klintmalm (1986)	RTR	(mg/kg) CSA 6,8±2,0 (mg/kg) Aza 1,4±0,7	4-12 meses	Índice de placa segundo Ainamo e Bay (1975); Índice periodontal comunitário de necessidade de tratamento segundo a Organização Mundial de Saúde; e crescimento gengival classificado em leve, moderado e severo.	30 29	81% (n=26) com crescimento gengival CSA, enquanto nenhum (n=0) do grupo AZA; 61,54% (n=16) crescimento gengival leve.
Varga & Mair (1998)	RTR	CSA	Pré-TX; Após transplante: 4-6 semanas 10-12 20	Índice de sangramento papilar de Muhlemann (1977); Índice de placa de Silness & Løe (1964); Índice periodontal comunitário de necessidade de tratamento segundo Cutress <i>et al.</i> (1987); Índice de crescimento gengival proposto por Seymour (1985)	35	82,8% (n=29) desenvolveram crescimento gengival; 45,8% (n=16) leve; Todos os pacientes do grupo severo tinham evidência de HG antes do transplante
Sekiguchi et al. (2007)	RTR	µg/ml CSA 297,05 ± 41,25 231 ± 38,98 147,35 ± 16,97 µg/ml TCR 16,65 ± 1,46 12,40 ± 1,39 10,35 ± 2,27 8,80 ± 2,41	Pré-TX 30 dias 31-90 +90 dias Pré-TX 0- 15dias 16-30 31-90 +90dias	Índices de placa, distância entre a margem gengival e a junção esmalte-cimento, profundidade de sondagem, inserção clínica de acordo com Silness e Løe (1964); O ponto de corte para o diagnóstico de crescimento gengival significativo clinicamente foi estabelecido para indivíduos com escores de crescimento ≥30, de acordo com estudos prévios(Seymour & Jacobs, 1992; Thomason <i>et al.</i> 1993)	40	6,4% do grupo TCR e 17,9% do CSA apresentou crescimento gengival após 90 dias; Não houve diferença estatisticamente significativa.

RTR = Receptores de Transplante Renal; µg/ml = Níveis séricos da droga em µg/ml; CS = Grupo Controle saudável; CSA = Ciclosporina; TCR = Tacrolimus; Pred = Prednisona; Aza = Azatioprina.

Discussão

A revisão sistemática é um método de pesquisa que permite agrupar estudos primários, extraíndo deles a melhor evidência científica. Nesta revisão, buscou-se identificar as principais manifestações estomatológicas nos receptores de transplante renal submetidos à terapia imunossupressora. Algumas limitações foram encontradas para tal objetivo: 1) existem poucos estudos na literatura com caráter de levantamento epidemiológico; 2) incluíram-se apenas os idiomas inglês, português e espanhol; 3) a base de dados EMBASE (Excerpta Medica Database) tem acesso restrito aos associados, utilizando-se assim os demais bancos de referência para a pesquisa; 4) alguns artigos foram excluídos por não citarem os seus critérios diagnósticos, de inclusão/exclusão, e perdas amostrais; 5) o grupo controle de alguns estudos eram pessoas saudáveis; 6) os dados foram tão heterogêneo que o resultado da síntese através de uma meta-análise não seria confiável.

Nos artigos incluídos, o tipo de alteração mais prevalente na mucosa oral foi o crescimento gengival, variando de 6,4% a 82,8%^{17,41,73,27,64,85,89,78,15}. O crescimento gengival é resultante de uma proliferação celular exacerbada, sendo uma alteração bem conhecida nos receptores de transplante renal associada ao uso de medicações imunossupressoras, principalmente ao uso da ciclosporina (CSA)^{17,41,27,89} e aguçada pela associação dos bloqueadores dos canais de cálcio^{41,73,78,15}.

Visto que a maioria dos estudos associa o crescimento gengival ao uso da ciclosporina, o tacrolimus tem sido gradualmente introduzido no tratamento dos RTR, sendo uma alternativa no esquema terapêutico para aqueles que apresentam crescimento gengival. Entretanto, Costa e colaboradores¹⁵ alertam para poucos estudos relacionados ao efeito do TCR, enfatizando que, em sua pesquisa, 17,9% (n=134) da amostra com crescimento gengival usavam tacrolimus. No entanto, a inferência deste resultado deve ser vista com ressalva porque 62,5% dos pacientes fizeram uso de ciclosporina anteriormente.

No entanto, Spolidorio e colaboradores⁷³ verificaram que dos 67 pacientes que usavam tacrolimus nenhum apresentou crescimento gengival. Vale salientar que o tipo de estudo desenvolvido pelos autores, do tipo seccional, não é um desenho adequado para responder questões relacionadas ao risco de adoecer. O mais apropriado seria uma coorte prospectiva, para que se pudesse acompanhar, por um determinado tempo, a verdadeira influência das drogas no desenvolvimento do crescimento gengival. Ressalta-se ainda a importância de um método acurado e unificado para mensurar os níveis de drogas

imunossupressoras ingeridos pelos RTR, pois os níveis não foram claramente explicitados no trabalho ou foram aferidos de modo diferente entre os estudos (níveis séricos, valores brutos (mg/dia), mediana, média).

Com o propósito de avaliar a influência da imunomodulação nas condições orais de receptores de transplante renal, dois dos estudos incluídos verificaram a presença de crescimento gengival pré e pós-transplante^{64,85}. No estudo de Varga e colaboradores⁸⁵ o mais importante achado foi que todos os pacientes no grupo “severo” tinham evidências de crescimento gengival antes do transplante. Não houve associação entre severidade e os níveis de ciclosporina sérica, sugerindo que fatores periodontais, em lugar de fatores farmacológicos, afetem a severidade da resposta. Vale salientar que este estudo apresentou um desenho apropriado para responder a questão, com limitação do número do tamanho da amostra, apesar de ser compreensível pela dificuldade de se acompanhar o insuficiente renal crônico até a realização do transplante. Este trabalho apresentou a mais alta taxa de crescimento gengival dos artigos incluídos.

Algumas pesquisas indicam uma maior probabilidade do desenvolvimento do crescimento gengival em pacientes que ingerem ciclosporina associada aos bloqueadores dos canais de cálcio do que aqueles que ingerem apenas ciclosporina^{73,78,15}. Thomason e colaboradores⁷⁸ sugeriram que a combinação das drogas aumenta a magnitude da resposta nos pacientes que desenvolvem o crescimento gengival.

Para prevenir a possível influência dos bloqueadores dos canais de cálcio nos tecidos gengivais, Sekiguchi e colaboradores⁶⁴, acompanharam 40 pacientes, dos quais 20 usavam CSA e 20 TCR na ausência dos bloqueadores dos canais de cálcio. Examinando-os antes do transplante e 30, 30-90 e mais de 90 dias após o transplante verificaram que o grupo tacrolimus apresentou uma média de crescimento gengival de 6,4% após 90 dias de transplante. Por outro lado, o grupo CSA foi de 8,9% após 30 dias, sendo a média de crescimento gengival significativamente menor no grupo TCR do que no grupo CSA após 30 e 90 dias. No entanto, considera-se um curto prazo para se afirmar os benefícios do tacrolimus, devendo-se levar em consideração o custo-benefício do uso desta droga no decorrer do tempo, precisando-se conhecer detalhadamente os efeitos secundários da mesma não só na cavidade oral como em todo organismo.

Vários fatores podem estar associados ao crescimento gengival, como predisposição genética, gênero, idade, dosagem e duração de CSA e o biofilme dental. No entanto, ainda é incerta a etiopatogenia do crescimento gengival. Alguns sugerem que a inflamação gengival

não está envolvida na patogênese do crescimento gengival ^{73,85} ao contrário de outros autores que indicam a associação da má higiene oral e o crescimento gengival ^{17,64,89,78} e outros que justificam a dificuldade em determinar a contribuição das alterações inflamatórias em relação à interação entre drogas e fibroblastos gengivais ^{73,27,78}.

A ampla variação relatada na prevalência de crescimento gengival induzida por drogas em pacientes transplantados renais pode ser devido tanto ao número quanto a variações intrínsecas nas amostras das populações, padrão de higiene oral, e o critério metodológico usado para definir o crescimento gengival. Muitas das investigações clínicas não usam um índice padrão para quantificar o crescimento nem realizam a calibração do examinador, prejudicando o resultado da mesma.

Apesar de o crescimento gengival ser a alteração mais comumente encontrada em tais estudos, vale salientar a importância do diagnóstico precoce de outros tipos de manifestações estomatológicas tais como candidíase, língua saburrosa, infecção herpética, lesões com potencial carcinogênico tais como as leucoplasias, queilite actínica, eritroplasia, entre outros. Muitos artigos foram publicados sobre crescimento gengival em pacientes transplantados renais, porém estudos com caráter de levantamento epidemiológico sobre outras manifestações estomatológicas na mucosa oral desses pacientes são escassos.

Dentre os artigos incluídos, apenas 3 contemplaram esse propósito ^{17,41,30}. O estudo mais antigo inserido nesta revisão sistemática apresentou como principais complicações orais em 10 meses de acompanhamento os abscessos agudos e úlceras orais e alertou ao elevado percentual - 59% - de colonização por *Candida*, embora apenas um paciente apresentasse sinais clínicos da doença ³⁰.

A candidíase é uma infecção oportunista comumente vista nos RTR, consistindo em fator de risco local e sistêmico ¹⁷. Sua prevalência variou de 3,7% a 18,7% ^{17,30}, sendo a forma mais freqüente a eritematosa. A colonização por *Candida sp.* variou de 59% a 64,5%, sendo sugerido que as medicações imunossupressoras aumentam a predisposição a colonização fúngica oral ^{73,30}.

Merece destaque a língua saburrosa, pois é uma alteração raramente mencionada na literatura nesta população, e em apenas um estudo foi relatada com prevalência de 22,2% para uma população de 90 pacientes ¹⁷, sendo esta alteração mais comum em pacientes com menos de um ano após o transplante e não se encontrou associação entre a prevalência e níveis séricos de CsA, função renal ou higiene oral. Sabe-se que a língua saburrosa pode servir de

habitat para vários microrganismos e dessa forma, contribuir para o desenvolvimento de infecções oportunistas e até mesmo bacteremias.

Conclusões

Apesar das limitações metodológicas e dificuldade de comparação entre os estudos encontrou-se que dos 11 artigos incluídos, apenas três artigos^{17,41,30} responderam ao propósito da revisão que foi caracterizar as principais manifestações estomatológicas dos receptores de transplante renal, sendo os demais relacionados com a alteração mais frequente – o crescimento gengival.

Visto que, o diagnóstico da situação é essencial para elaboração de qualquer programa de atenção à saúde, servindo de subsídios ao planejamento e implementação de programas de prevenção e controle, o cuidado a saúde oral dos receptores de transplante renal deve ser considerado uma conduta padrão e conhecer suas principais alterações são primordiais para um diagnóstico precoce, tratamento eficaz e prognóstico favorável.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral:

Determinar a prevalência das condições clínicas e microbiológicas da cavidade oral dos receptores de transplante renal do Hospital Universitário Onofre Lopes, na cidade de Natal – RN, 2008.

3.2 Específicos:

- ❖ Investigar a prevalência de manifestações orais tais como candidíase, crescimento gengival, leucoplasia, língua saburrosa, queilite actínica, infecção herpética, entre outros, em pacientes transplantados renais;
- ❖ Conhecer as características dos pacientes no que se refere a sexo, idade, tempo de pós-transplante, condição sócio-econômica, hábitos, condições de higiene, experiência de cárie (CPO-D), esquema de drogas imunossupressoras, tipo de doador e avaliar a associação entre essas e as manifestações orais;
- ❖ Verificar a prevalência das espécies presentes de *Candida* sp., através de cultura, na cavidade oral de pacientes transplantados renais imunossuprimidos;
- ❖ Verificar o conhecimento dos transplantados acerca das modificações ocorridas na cavidade oral após o transplante.

4 METODOLOGIA

4.1 Local de Estudo

Este estudo foi realizado no Hospital Universitário Onofre Lopes e no laboratório de microbiologia do Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal – RN, no ano de 2008.

4.2 População de Estudo

A população do estudo contemplou todos os pacientes transplantados renais que, rotineiramente, eram acompanhados no Hospital Universitário Onofre Lopes – Centro de Referência do Estado do Rio Grande do Norte.

4.3 Delineamento do Estudo

O desenho do estudo foi do tipo individuado – observacional – transversal para as questões relacionadas às manifestações orais e do tipo experimental para identificação de *Candida sp.*

4.4 Seleção da População

4.4.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes cadastrados na lista de acompanhamento pós-transplante do Hospital Universitário Onofre Lopes e que apresentassem o transplante renal funcional.

4.4.2 Critérios de Exclusão

Pacientes com rejeição ao órgão transplantado, pacientes transplantados que estivessem fazendo diálise e portadores de doenças neuro-psiquiátricas.

4.5 Coleta de Dados

A coleta dos dados foi realizada através de anamnese e exame clínico, preenchendo-se as informações no instrumento de coleta de dados, o qual foi previamente testado antes do início da pesquisa (Anexo B). Após o exame, coletou-se saliva estimulada, armazenando-a em coletor universal estéril com a finalidade de identificar espécies de *cândida* através da cultura. Didaticamente, subdividiu-se em tópicos os critérios contidos no instrumento de coleta de dados: avaliação das características do indivíduo; aspectos clínicos do transplante; avaliação estomatológica; higiene oral e cárie dentária; e conhecimento acerca das alterações orais após o transplante.

4.5.1 Avaliação das características do indivíduo

O instrumento de coleta de dados abordava questões sobre as características pessoais do transplantado, tais como nome, endereço, data do exame, telefone, profissão, idade, sexo, peso corporal (em Kg), condição sócio-econômica e hábitos - etilista e tabagista.

O critério para avaliar nível sócio-econômico, foi referente ao poder aquisitivo, posse de bens de consumo duráveis e grau de instrução do chefe da família, segundo o Critério de Classificação Econômica do Brasil 2008 ¹. Segundo o Critério Brasil 2008 (quadro 1): a população foi estratificada em sete classes sociais (A1, A2, B1, B2, C, D e E), atribuindo-se classificação "A1" para pessoas com maior poder aquisitivo e pontuação "E" para pessoas com menor poder aquisitivo. Devido amostra ser pequena para tal estratificação, juntou-se as classes A1 e A2 em A e, B1 e B2 em B, C1 e C2 em C.

Classe CCEB2008	Renda familiar média
Classe A1	9.733,47
Classe A2	6.563,73
Classe B1	3.479,36
Classe B2	2.012,67
Classe C1	1.194,53
Classe C2	726,26
Classe D	484,97
Classe E	276,70
Total	1.432,84

Fonte: LSE 2005 – Ibope Mídia

Quadro 1 Classificação da renda familiar média segundo o Critério Brasil 2008.

Dados referentes aos hábitos etilistas e tabagistas foram adaptados dos critérios da Pesquisa Mundial de Saúde 2003 ⁵⁹. O tabagismo foi mensurado pela frequência de fumo, ou seja, o indivíduo: nunca fumou; não fuma atualmente; fuma. Para o etilismo se coletou: nunca bebeu; não bebe atualmente; bebe.

4.5.2 Aspectos clínicos do transplante

Quanto aos aspectos do transplante, foi verificado: tipo de doador (vivo ou cadáver), tempo de transplante em meses ou anos, terapia medicamentosa (imunossuppressores, anti-

hipertensivos, anti-infecciosos, entre outros) em mg/dia e também os níveis séricos dos imunossupressores.

4.5.3 Avaliação estomatológica

Para avaliação estomatológica, foi utilizado o protocolo de Silva & Figueiredo ⁶⁷, examinando-se: lábio superior e inferior, comissura labial, mucosa jugal direita e esquerda, fundo de sulco, assoalho de boca, língua, palato duro, palato mole, gengivas e região orofaríngea.

Seguiu-se o critério diagnóstico para lesões orais em portadores do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) do EC-Clearinghouse e Organização Mundial de Saúde²¹. Este critério classifica as lesões orais em três grandes grupos: 1 – lesões fortemente associadas com infecção pelo HIV; 2 – lesões comumente associadas com a infecção pelo HIV e 3 – lesões vistas em infectados pelo HIV. O EC-Clearinghouse define os critérios diagnósticos em presuntivo e definitivo para cada tipo de lesão.

Assim, cada região anatômica foi avaliada com o objetivo de detectar alterações do padrão de normalidade.

O diagnóstico de candidíase segue a referência EC-clearinghouse²¹: estando baseado no aspecto clínico da lesão, resposta ao tratamento antifúngico e confirmado pela demonstração de *Candida* sp através de cultura.

Candidíase pseudomembranosa: foi caracterizada por máculas ou placas brancas que podem ser localizadas em qualquer parte da cavidade oral e que podem ser removidas por raspagem, revelando uma superfície eritematosa que pode sangrar (figura 1).

Candidíase eritematosa: caracterizada por áreas avermelhadas usualmente localizadas no palato duro e dorso da língua e, ocasionalmente, na mucosa jugal, não relacionadas à estomatite induzida por dentadura (Figura 2).

Candidíase atrófica crônica (estomatite protética): caracterizada por área vermelha, assintomática confinada à mucosa alvo de suporte de uma dentadura (figura 3).

Queilite angular: caracterizada por lesões vermelhas, fissuradas, cruentas e irradiadas, ocorrendo na comissura labial (figura 4).



Figura 1 Candidíase pseudomembranosa. Brasil, Natal-RN, 2008.

Figura 2 Candidíase eritematosa Brasil, Natal-RN, 2008.

Figura 3 Candidíase atrófica crônica. Brasil, Natal-RN, 2008.

Figura 4 Queilite angular. Brasil, Natal-RN, 2008.

Fonte: Pesquisa direta

A língua saburrosa foi definida pelo depósito entre as papilas filiformes de células epiteliais descamadas, microrganismos e resíduos alimentares, dando a coloração de língua esbranquiçada⁸¹ (figura 5).

Áreas de fissura no dorso ou bordas laterais da língua foram diagnosticadas com língua fissurada (figura 6).

A queilite actínica foi considerada quando uma lesão acomete o vermelhão do lábio, como uma ceratose do tecido, comumente associado à exposição solar⁵⁴ (figura 7).

O Herpes Simples foi diagnosticado quando o paciente apresentou erosões, ulcerações ou crostas precedidas de vesículas nos lábios ou dentro da mucosa oral⁷⁰ (figura 8).

O diagnóstico para ulceração foi dado com base no aspecto clínico da lesão.



Figura 5 Língua saburrosa. Brasil, Natal-RN, 2008.

Figura 6 Língua fissurada. Brasil, Natal-RN, 2008.

Figura 7 Queilite actínica. Brasil, Natal-RN, 2008.

Fonte: Pesquisa direta



Figura 8 Herpes simples. Brasil, Natal-RN, 2008.

Fonte: Pesquisa direta

O crescimento gengival foi diagnosticado pelo aumento do volume das papilas interdentais, podendo crescer o suficiente para cobrir os dentes.

O diagnóstico da severidade do crescimento gengival foi determinado baseando-se pelo índice descrito por Angeolopoulos e Goaz e modificado por Pernu⁵⁸, como:

Leve – gengiva com sinais iniciais de crescimento (figura 9);

Moderado – crescimento gengival cobrindo menos da metade da coroa clínica de qualquer um dos dentes (figura 10);

Severo – crescimento cobrindo metade ou mais da coroa clínica de qualquer um dos dentes (figura 11).





Figura 9 Crescimento gengival leve. Brasil, Natal-RN, 2008.

Figura 10 Crescimento gengival moderado. Brasil, Natal-RN, 2008.

Figura 11 Crescimento gengival severo. Brasil, Natal-RN, 2008.

Fonte: Pesquisa direta

4.5.4 Higiene oral e cárie dentária

Para os indicadores de higiene oral e cárie dentária foram utilizados os critérios diagnósticos propostos pela Organização Mundial de Saúde⁹², através dos índices de higiene oral simplificado (IHO-S) e número de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D). Para o diagnóstico de cárie dentária foi considerado lesão em dentina. Para avaliar higiene oral, utilizou-se o índice de higiene oral simplificado proposto em 1964 por Greene e Vermillion³¹, sendo este índice subdividido em índice de placa e índice de cálculo. Os arcos dentais foram divididos em sextantes, e examinados os dentes índices (16, 11, 26, 36, 31,46), na ausência de um destes elementos dentários, selecionou-se o subsequente. Foram considerados apenas os dentes totalmente erupcionados. Foram registradas as condições orais através dos seguintes códigos:

Registro do índice de placa:

0 – nenhuma placa observada

1 – pouca placa observada

2 – placa cobrindo mais de 1/3 e menos de 2/3 da superfície dental

3 – placa cobrindo mais de 2/3 da superfície dental

X – dente índice e substituto inexistentes

Registro do índice de cálculo:

0 – nenhum cálculo supragengival observado

1 – pouco cálculo supragengival observado

2 – cálculo supragengival cobrindo mais de 1/3 e menos de 2/3 da superfície dental

3 – cálculo supragengival cobrindo mais de 2/3 da superfície dental

X – dente índice e substituto inexistente

Os códigos anotados para os dentes-índices foram somados e divididos pelo número de dentes examinados, tanto para o índice de placa como para o de cálculo. Portanto, o índice de higiene oral foi igual ao índice de placa somado ao índice de cálculo (figuras 12 e 13).



Figura 12 Placa bacteriana (biofilme). Brasil, Natal-RN, 2008.



Figura 13 Cálculo dental. Brasil, Natal-RN, 2008.

Fonte: Pesquisa direta

4.5.5 Conhecimento das alterações orais

Constou no instrumento de coleta de dados questões relacionadas ao conhecimento acerca das alterações orais após o transplante renal, se o transplantado recebeu informações de higiene oral, bem como sensação de boca seca (xerostomia), amargor, gosto metálico e halitose.

4.6 Avaliação microbiológica

4.6.1 Coleta das amostras e semeadura

A coleta consistiu na obtenção de material da cavidade oral. Coletou-se saliva estimulada por goma base durante 1 minuto, sendo transportada ao laboratório de microbiologia em coletores universais - previamente esterilizados, dentro de até duas horas, para dar seqüência à semeadura das amostras e isolamento das leveduras.

O material foi semeado na proporção de 0,1 ml de saliva pura e distribuído na superfície do meio com *alça de drigalsky*, em placas de Petri, contendo ágar Sabouraud dextrose (SDA). Os meios foram incubados em condições de aerobiose em estufa bacteriológica a 37°C durante um período de 96 horas.

4.7 Identificação das leveduras

4.7.1 Prova do tubo germinativo

Todos os isolados que exibiram crescimento leveduriforme foram submetidos a esta prova com a finalidade de triar os isolados pertencentes às espécies *C. albicans* ou *C. dubliniensis* das demais espécies de levedura. Em tubo contendo 0,5 mL de soro ou plasma humanos foi inoculada pequena quantidade da levedura a ser testada, paralelamente a controles positivo e negativo de cepas padrão de *C. albicans* e *C. glabrata*, respectivamente. O tubo foi incubado a 37°C durante duas horas, e, em seguida, uma gota da suspensão foi depositada sobre uma lâmina, coberta com lamínula e examinada ao microscópio óptico, verificando-se a presença de projeções longas em forma de tubo, emergindo das células das leveduras^{23,7}.

4.7.2 Prova do caldo hipertônico

Todos os isolados que exibiram a formação de tubo germinativo foram semeados em 1mL de caldo Sabouraud acrescido de NaCl 6,5%, e incubado à 37°C durante 96 horas. Os isolados capazes de turvar o meio foram identificados como *C. albicans*. Aqueles incapazes de provocar a turvação em até 96 horas, receberam identificação presuntiva de *C. dubliniensis*⁷.

4.7.3 Prova de tolerância à temperatura de 42°C

Todos os isolados que apresentaram ausência de turvação do caldo hipertônico foram semeados em placa com ágar Sabouraud-dextrose (SDA), em forma de estrias descontínuas em 3 quadrantes, incubada a 42°C durante 48 horas. Isolados que exibiram crescimento

parcial (apenas no primeiro quadrante) ou ausente, receberam identificação presuntiva de *C. dubliniensis*. Aqueles que exibiram crescimento nos 3 quadrantes semeados, foram identificados como *C. albicans*^{66,48}.

4.7.4 Micromorfologia

O estudo micromorfológico das leveduras que não exibiram formação de tubo germinativo foi realizado em meio de ágar arroz com Tween-80. Todas as leveduras foram semeadas, com o auxílio de agulha de níquel-cromo, em três estrias paralelas sobre lâmina contendo ágar arroz com Tween-80, montada em câmara úmida esterilizada, em placa de Petri (90 X 15mm). As estrias feitas sobre o ágar foram cobertas com lamínula esterilizada e o conjunto foi incubado a 25-28°C, durante 48 a 96 horas. As leituras, no microscópio óptico foram realizadas diariamente, com objetivas de 10X e 40X⁶⁶.

4.7.5 Prova de assimilação de hidratos de carbono (auxanograma)

O perfil bioquímico das leveduras que não exibiram formação de tubo germinativo foi estudado quanto a sua capacidade de assimilação de carbono. As fontes de carbono utilizadas foram: dextrose, maltose, sacarose, galactose, lactose, trealose, melibiose, L-arabinose, celobiose, xilose, rafinose, dulcitol, ramnose, inulina e inositol. Foi preparada suspensão da levedura em água destilada esterilizada, ajustando-se a turbidez de acordo com o padrão 5 da escala de MacFarland. O meio C foi fundido e estabilizado em banho-maria a 50°C. Para verificar a assimilação de fontes de carbono, foram adicionados 2mL da suspensão a 40mL do meio C e vertidos em placa de Petri de 150 x 15mm. Após a solidificação do meio, as fontes de carbono foram distribuídas equidistantemente sobre o ágar. A placa foi incubada a 25 - 28°C, durante 24-96 horas. A leitura foi realizada diariamente, sendo a positividade observada através do surgimento de halo de crescimento, na área correspondente a cada fonte⁴⁴.

4.7.6 Prova de fermentação de açúcares (zimograma)

O perfil bioquímico das leveduras que não exibiram formação de tubo germinativo foi estudado quanto a sua capacidade de fermentação de açúcares, em que foram empregados: dextrose, maltose, sacarose, galactose, lactose e trealose. Da suspensão de cada levedura, em água destilada esterilizada, com turbidez compatível com o padrão 5 da escala de MacFarland, foram inoculados 200µL em tubos de ensaio contendo, cada um deles, meio de fermentação, tubo de Durham e o respectivo carboidrato a ser estudado. Os tubos foram incubados a 25-28°C, por 28 dias, sendo a leitura realizada diariamente, observando-se a produção gás através da formação de bolha no interior do tubo de Durham⁴⁴.

Após a realização das provas de identificação, os resultados foram analisados à luz das chaves de identificação de de Hoog & Guarro ¹⁶. Outras provas poderiam ser utilizadas se necessário à elucidação de uma identificação, tais como: assimilação de nitrogênio, pesquisa de ascósporos e hidrólise da uréia ^{44,48}.

4.8 Variáveis do estudo e suas respectivas categorias

As variáveis dependentes e independentes avaliadas neste estudo, bem como suas categorias estão demonstradas nas tabelas a seguir.

Tabela 3 Variáveis dependentes

Variáveis dependentes	Definição	Categoria
Candidíase	Infecção por fungo de gênero <i>Cândida</i> ;	Presente / ausente
Tipo de candidíase	Características clínicas de cada forma da candidíase aparecer na boca	Eritematosa Atrófica crônica Pseudomembranosa Queilite angular
Língua fissurada	Consiste em fissuras apresentadas no dorso e bordas laterais da língua	Presente / ausente
Língua saburrosa	Caracteriza-se pelo depósito entre as papilas filiformes de células epiteliais descamadas, microrganismos e resíduos alimentares, dando uma coloração esbranquiçada;	Presente / ausente
Queilite actínica	Consiste na inflamação dos lábios associada à luz solar;	Presente / ausente
Infecção herpética	Um grupo de infecções agudas causadas por vírus de herpes simples tipo 1 ou tipo 2, caracterizadas pelo desenvolvimento de uma ou mais vesículas cheias de líquido com uma base eritematosa na pele ou membrana mucosa, e ocorrendo como infecção primária ou recorrente em virtude da reativação de uma infecção latente;	Presente / ausente
Crescimento gengival	Crescimento excessivo da gengiva, como consequência do aumento do volume ou do número das células;	Presente / ausente
Severidade do crescimento gengival	Sinais que representavam a gravidade do crescimento, podendo variar de sinais iniciais até cobrir mais de 2/3 da coroa clínica de qualquer	Leve / moderado / severo

	um dos dentes;	
--	----------------	--

Tabela 4 Variáveis independentes

Nome da variável	Definição	Categoria
Sexo	Conformação particular que distingue o macho da fêmea, nos animais e nos vegetais, atribuindo-lhes um papel determinado na geração e conferindo-lhes certas características distintivas;	Masculino Feminino
Faixa etária	Agrupamento de indivíduos segundo idade; grupos etários previamente determinados;	09 a 18 anos 19 a 34 anos 35 a 64 anos 65 ou mais anos
Tempo de pós-transplante	Tempo decorrido entre a cirurgia do transplante e o dia do exame;	< 1 ano >1ano e ≤ 5 anos >5 anos
Condição sócio-econômica	Fatores sociais e econômicos que caracterizam o indivíduo ou o grupo dentro da estrutura social, sendo estratificado em classes sociais;	A B C D E
Drogas imunossupressoras	Agentes que suprimem a função imunitária por um dos vários mecanismos de ação;	Ciclosporina Tacrolimus Azatioprina Sirolimus Micofenolato mofetil Prednisona
CPO-D	Número de dentes cariados, perdidos e obturados;	Expresso em média
IHO-S	Índice de higiene oral simplificado;	Expresso em média
Tipo de doador	Doação do órgão de pessoa viva ou paciente cadáver;	Vivo Cadáver
Tabagismo	Ato de inalar e exalar a fumaça do tabaco;	Fumou Nunca fumou Fuma atualmente
Etilismo	Hábito de ingerir bebida que contém álcool;	Bebeu Nunca bebeu Bebe atualmente
Cândida	Gênero semelhantes a leveduras, que se caracterizam por produzirem células levedurais, micélios, pseudomicélios e blastóforos, apresentando várias espécies	<i>C. albicans</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. glabrata</i>
Alteração da cavidade oral	Percepção dos transplantados renais quanto a alterações na cavidade oral	Sim Não
Características da alteração	Características das mudanças	

oral	ocorridas na cavidade oral	
Métodos de higiene oral	O que o paciente usava para higienizar a boca;	Escova e creme dental Escova e métodos adicionais
Frequência da higiene	Quantas vezes realizavam a higiene oral no dia;	Expresso em média
Xerostomia	Sensação de boca seca;	Sim Não
Gosto metálico	Sensação de gosto ferroso ou metálico na boca;	Sim Não
Halitose	Percebe mau cheiro na boca;	Sim Não
Ardor bucal	Sente ardor na boca;	Sim Não

4.9 Processamento e Análise dos Dados

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e percentuais e as variáveis contínuas como média e desvio padrão (Técnicas de estatística descritivas). As variáveis contínuas, quando necessário, foram categorizadas de acordo com a distribuição padrão de normalidade estabelecida pelo método e o teste do Qui-quadrado foi empregado para testar a associação entre as variáveis dependentes (desfechos) e as independentes.

Verificou-se a distribuição da normalidade para as variáveis quantitativas através do teste Komogorov-Smirnov Z. Utilizou-se o teste t-Student para amostras independentes para analisar as diferenças das médias e desfecho – variável dependente. A verificação da hipótese de igualdade de variâncias foi realizada através do teste F de Levene. A análise de variância (One-Way ANOVA) para amostras independentes foi aplicada para se verificar as diferenças entre as médias de mais de dois grupos, e para se verificar onde residiam as diferenças entre os grupos se aplicou o teste de Turkey (Técnicas de estatística inferencial).

Foi considerado nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) para todos os testes. Os dados foram digitados na planilha Excel e o “software” utilizado para a obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS (Statistical Package for the Social Scienc) na versão 13.0.

4.10 Considerações éticas

Enviou-se uma solicitação de carta de anuência ao Hospital Universitário Onofre Lopes – RN (Anexo C) e ao Departamento de Odontologia da UFRN (Anexo D), requerendo autorização da pesquisa nas referidas instituições, explicando-se o projeto e a metodologia a ser aplicada. Através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo E) o objetivo da pesquisa foi explicado à população em estudo. O exame foi realizado em local reservado, visando respeitar a privacidade do paciente, sendo realizado sem proporcionar risco ou dano

ao paciente. Caso existisse a necessidade de biópsia e/ou tratamento para lesões diagnosticadas, o paciente foi orientado a procurar a Clínica de Estomatologia do Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN. Por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos, o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes, em consonância com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde ¹², por meio do Parecer Consubstanciado nº 152/07 e nº do SISNEP / CAAE – 0144.0.051.294-07 (Anexo F).

5 RESULTADOS

5.1 APRESENTAÇÃO DESCRITIVA DOS DADOS

De acordo com lista fornecida pelo setor de Nefrologia do Hospital Universitário Onofre Lopes, até o mês de fevereiro de 2008 existia um total de 101 receptores de transplante renal sendo acompanhados no ambulatório. Examinou-se 96 pacientes do total.

Verificou-se que a maioria dos pacientes examinados pertencia ao sexo masculino (59%), faixa etária de 35 a 64 anos (53,1%), classe social C (56,3%) e tinham de 1 a 5 anos de pós-transplante. A principal etiologia da insuficiência renal crônica e necessidade do transplante foi hipertensão arterial (45,8%) e o principal tipo de doador foi o vivo correspondendo a 55,2% do total, conforme tabela 5.

Tabela 5 Caracterização dos receptores de transplante renal segundo sexo, faixa etária, classe socioeconômica, tempo de pós-transplante, etiologia da necessidade do transplante e tipo de doador nos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008.

Variável	n	%
SEXO		
Feminino	37	38,50
Masculino	59	61,50
TOTAL	96	100,0
TIPO DE DOADOR		
Vivo	53	55,20
Cadáver	43	44,80
TOTAL	96	100,0
FAIXA ETÁRIA		
9 a 18 anos	07	07,30
19 a 34 anos	35	36,50
35 a 64 anos	51	53,10
65 anos ou +	03	03,10
TOTAL	96	100,0
CLASSE SÓCIO-ECONÔMICA		
B	10	10,40
C	54	56,30
D	32	33,30
TOTAL	96	100,0
TEMPO DE PÓS-TX		
Até 1 ano	19	19,80
1 – 5 anos	43	44,80
5 ou mais	34	35,40
TOTAL	96	100,0
NECESSIDADE DO TX		
Nefropatia diabética	05	05,20
Hipertensão arterial	44	45,80
Glomerulonefrite crônica	20	20,60

Rins policísticos	03	03,10
Outros	24	25,30
TOTAL	96	100,0

A maioria dos pacientes fazia uso oral de micofenolato mofetil bem como de prednisona. Os principais agentes imunossupressores foram o tacrolimus ou ciclosporina.

Vale salientar, que o tratamento é feito através da associação entre as drogas citadas na tabelas 6, ou seja, o esquema terapêutico é composto por mais de um tipo de imunossupressor e ainda associado aos anti-hipertensivos, protetores gástricos, anti-infecciosos, variando a sua concentração. As médias e desvio-padrão ingeridos (em mg/Kg/dia) no grupo de receptores de transplante renal encontram-se descritos na tabela abaixo.

Tabela 6 Média, desvio-padrão, mínimo e máximo dos níveis de drogas imunossupressoras (mg/kg/dia) ingeridas pelos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008.

Variável	n	média±d.p	Mínimo	Máximo
Ciclosporina	49	2,96 ±1,27	1,34	8,45
Tacrolimus	37	0,10±0,07	0,02	0,37
Micofenolato Mofetil	89	25,60±7,75	7,49	43,48
Sirolimus	08	0,04±0,02	0,02	0,08
Azatioprina	04	1,26±0,61	0,49	1,84
Prednisona	95	0,13±0,13	0,04	0,82

Dos 96 pacientes examinados, 64 (66,7%) tinham algum tipo de lesão oral. Destaca-se que, apesar da maioria apresentar apenas um tipo de manifestação oral, alguns apresentavam mais de um tipo, conforme a tabela 7.

Tabela 7 Distribuição do número e percentual das manifestações orais e quantidade das lesões nos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008.

Variável	n	%
MANIFESTAÇÕES ORAIS		
sim	64	66,7
não	32	33,3
total	96	100,0
QUANTIDADE		
1	33	34,4
2	24	25,0
3	05	5,2
4	02	2,1
total	64	66,7

A manifestação oral mais freqüente foi língua saburrosa exibindo uma prevalência de 33,3%, seguida por crescimento gengival com 25% e candidíase com 17,7%. A figura 14 ilustra a freqüência e percentual das lesões orais encontradas. Outras manifestações orais

foram encontradas como: língua fissurada (13), queilite angular (1), papilomatose (1), palidez de mucosa (1), restos radiculares (3) e pólipos (1).

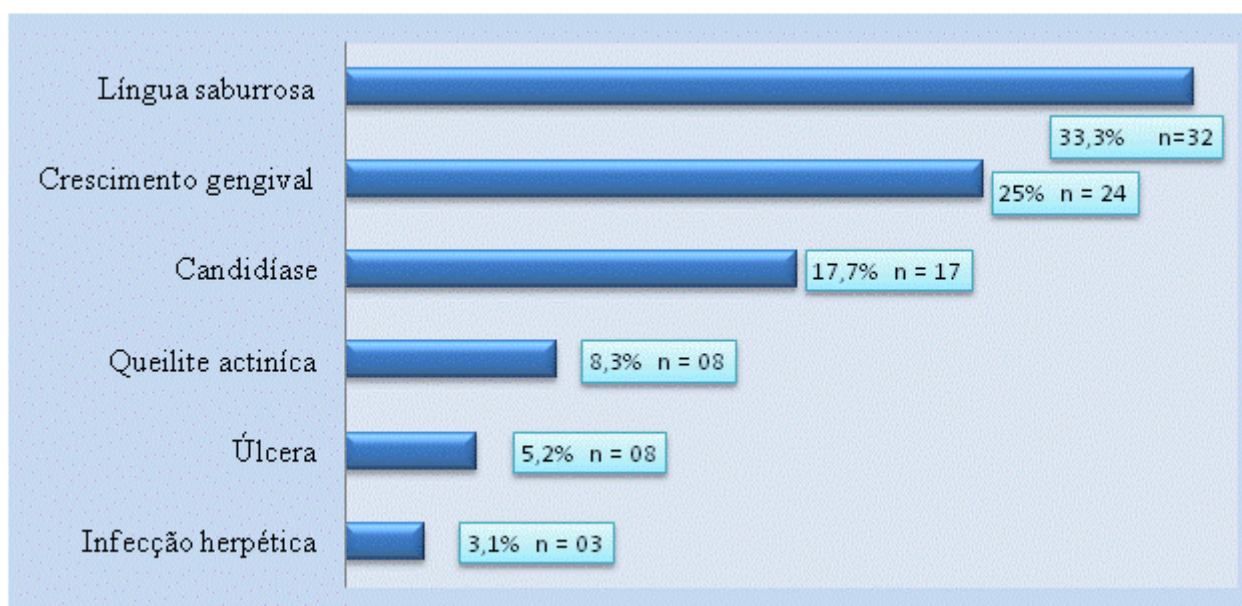


Figura14 Distribuição da frequência e percentual das manifestações orais nos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008.

Dentre os pacientes que tinham crescimento gengival, 16,9% apresentaram severidade do crescimento gengival leve (figura 15).

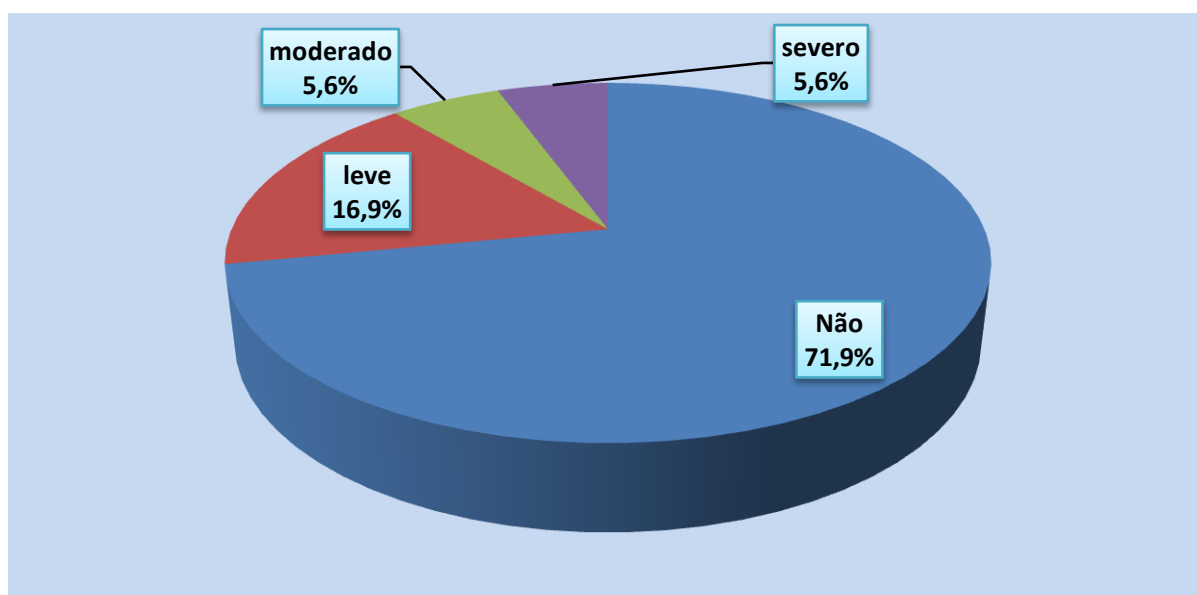


Figura 15 Distribuição percentual da severidade do crescimento gengival nos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008.

A candidíase oral foi diagnosticada em 17,7% (n=17) dos pacientes RTR, enfatizando-se que o tipo mais prevalente foi a candidíase atrófica crônica, conforme figura 16.

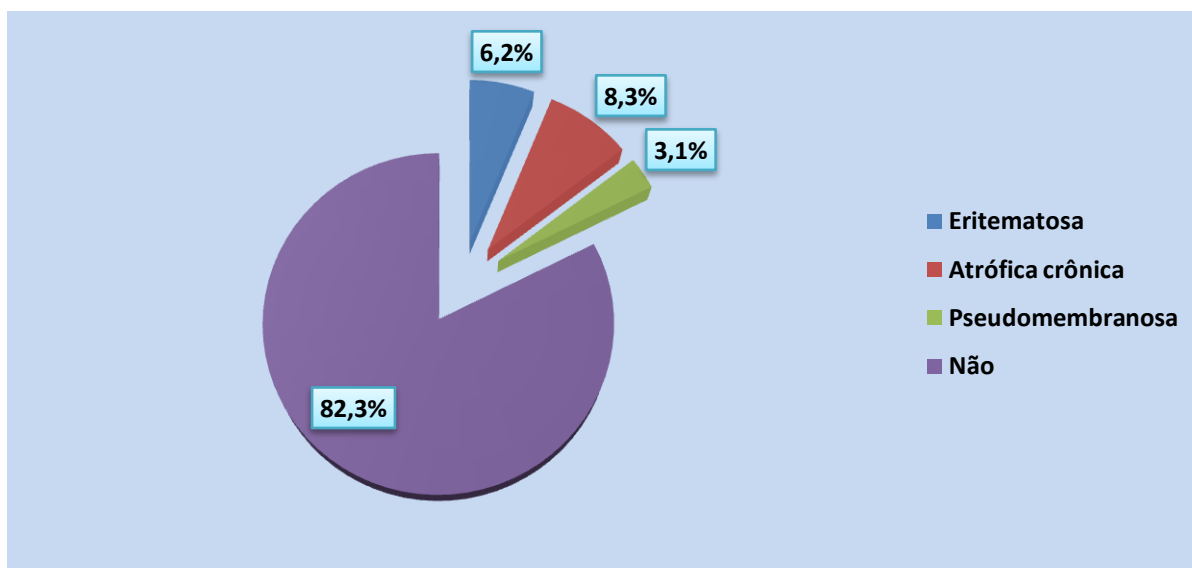


Figura 16 Distribuição percentual dos tipos de candidíase nos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008.

Observa-se na figura 17, que 69,7% dos transplantados renais apresentaram *Candida* spp. na saliva, sendo a espécie mais freqüente a *C. albicans* correspondendo a 58,3%. Em menor freqüência, encontrou-se: *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis* (3,1%) e *C. parapsilosis* (2,1%).

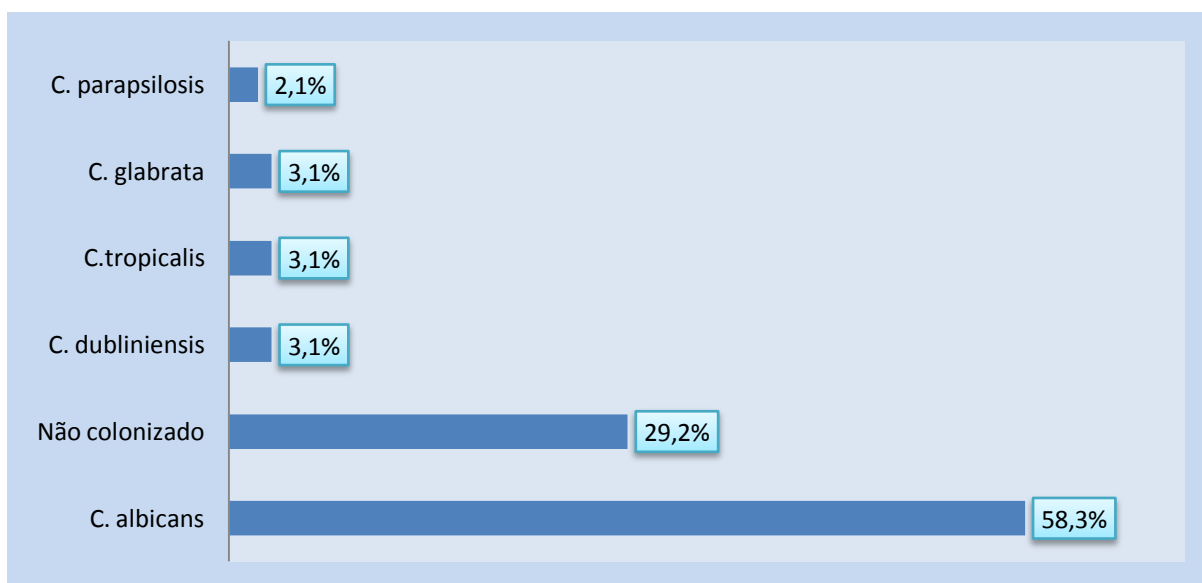
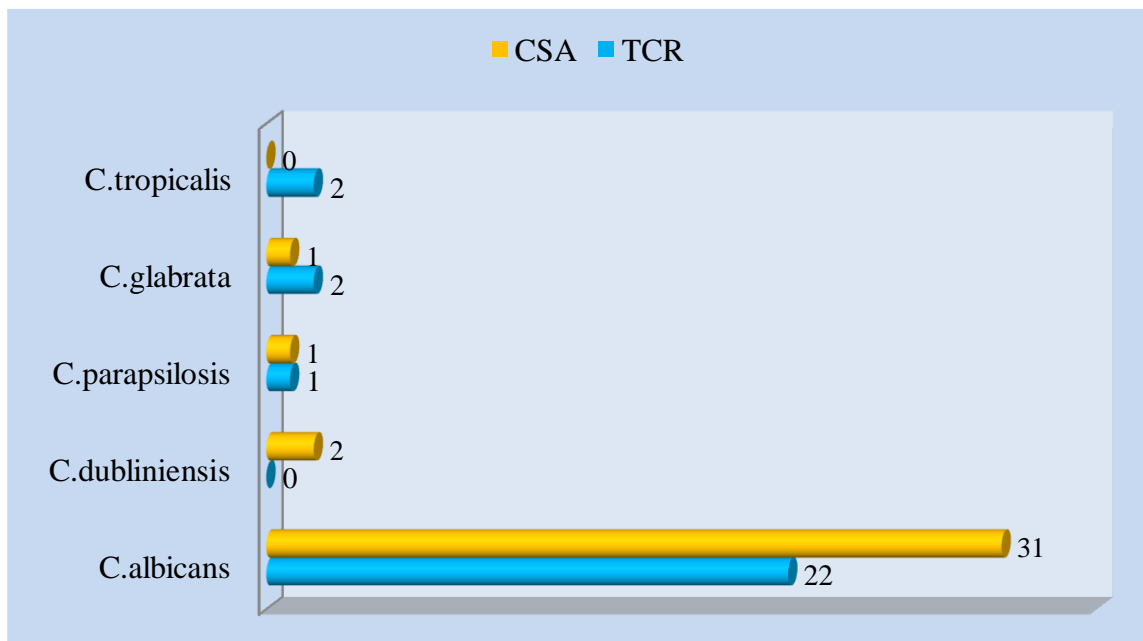


Figura 17 Distribuição percentual das espécies de Cândida nos receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008.

Foi comum aos que usavam CSA ou TCR as espécies: *C.albicans*, *C.parapsilosis* e *C.glabrata*. No entanto, a *C.tropicalis* foi restrita ao grupo que ingeria TCR e a *C.dubliniensis* ao grupo CSA. Conforme números expressos na figura 18.



CSA = Ciclosporina; TCR = Tacrolimus

Figura 18 Distribuição do número de *Cândida* sp. segundo os agentes imunossupressores, ciclosporina e tacrolimus. Brasil, Natal-RN, 2008.

Observa-se na figura 19, a distribuição das médias dos dentes sadios, cariados, perdidos, obturados segundo a faixa etária. As maiores médias encontradas foram para os dentes sadios na faixa etária de 9 a 18 anos. O componente perdido aumentou com o avançar da idade. O cariado manteve uma média abaixo de dois dentes por RTR, no entanto o componente cariado foi maior entre 19 a 34 anos. O maior CPO-D médio (21,76) encontrado foi para a faixa etária de 35 a 64 anos, sendo o componente perdido o principal responsável por tal média.

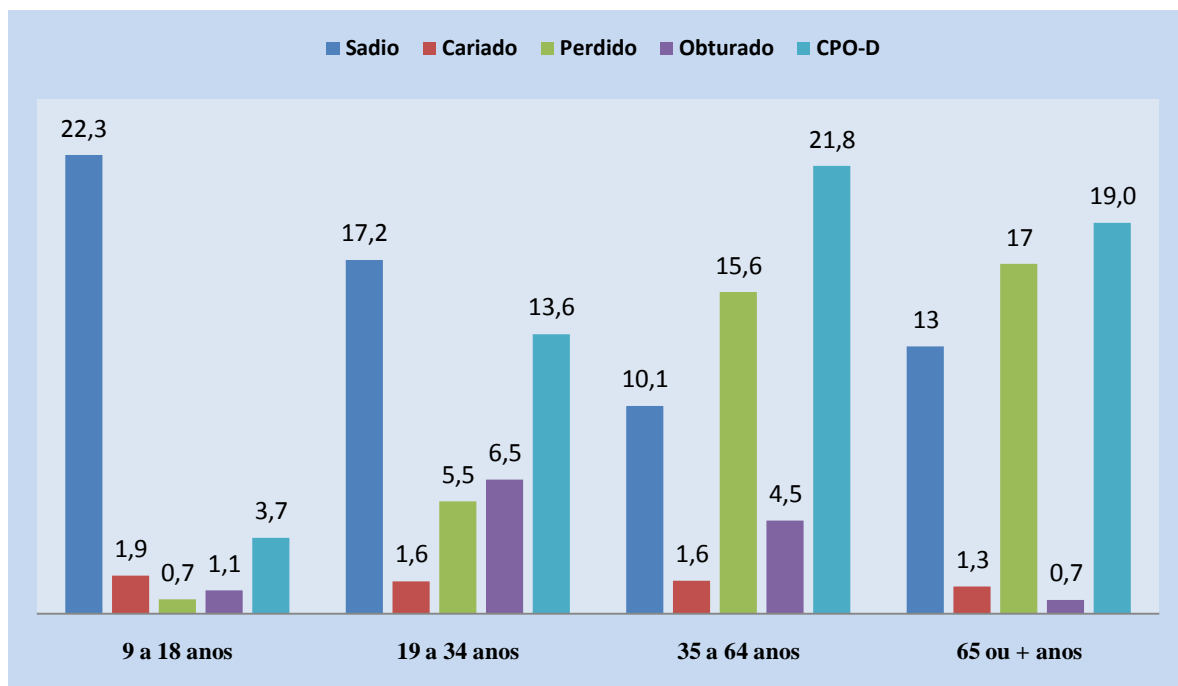


Figura 19 Distribuição das médias de dentes saudáveis, cariados, perdidos, obturados e do CPO-D médio segundo as faixas etárias. Brasil, Natal-RN, 2008.

Quanto aos hábitos etilista e tabagista, percebeu-se que a maioria nunca fumou (66%), e nunca bebeu no passado (48%), entretanto 6% dos RTR bebem e 1% fumam (figuras 20 e 21).

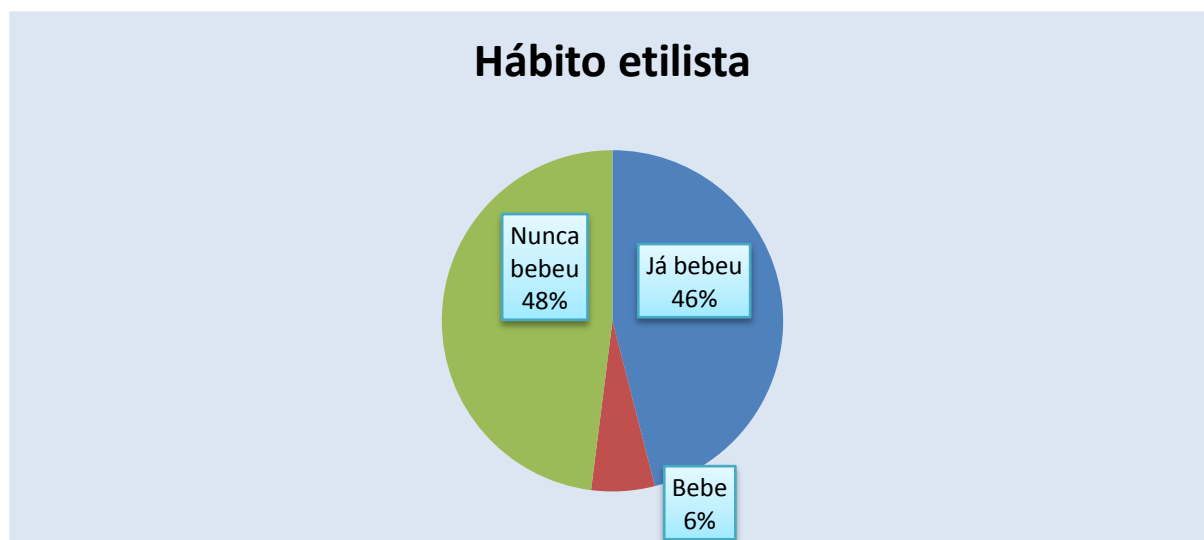


Figura 20 Distribuição do hábito etilista entre os receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008.

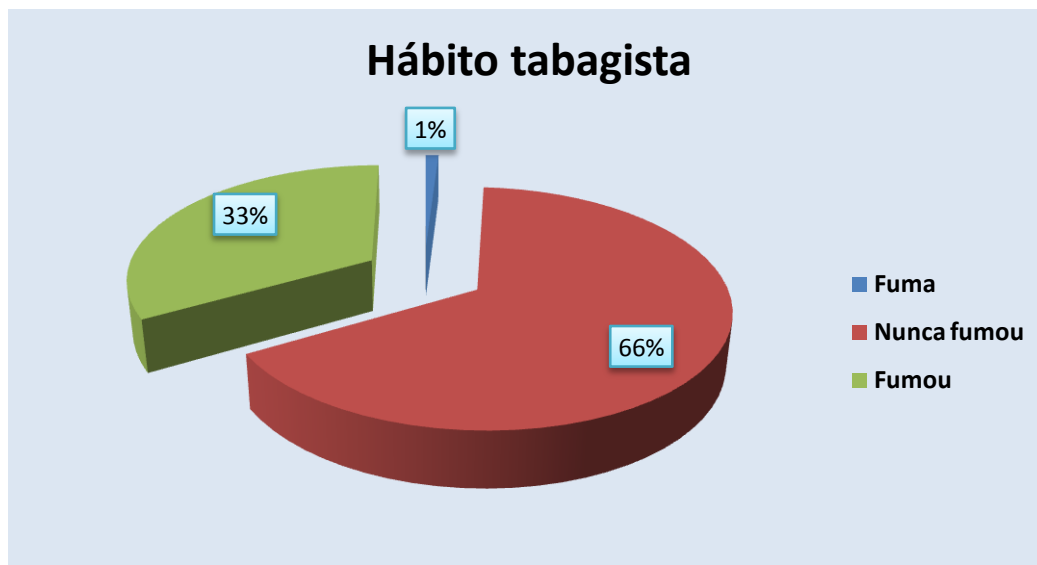


Figura 21 Distribuição do hábito tabagista entre os receptores de transplante renal. Brasil, Natal-RN, 2008.

5.2 AS MANIFESTAÇÕES ORAIS E SUA RELAÇÃO COM AS VARIÁVEIS INDEPENDENTES

A língua saburrosa (LS) mostrou-se relacionada com as variáveis sexo e o uso associado de CSA e nifedipina ($p < 0,05$). Os homens tiveram três vezes mais chance de exibirem língua saburrosa do que as mulheres e pacientes em uso de CSA e nifedipina apresentaram quase seis vezes mais chances de terem LS do que aqueles que usavam outras drogas. (tabela 8).

O crescimento gengival (CG) esteve relacionado ao sexo, ao uso associado de CSA e nifedipina, e ao uso do tacrolimus ($p < 0,05$). Como visto na tabela 8, aqueles pacientes que faziam uso oral simultâneo de CSA e nifedipina tiveram 5 vezes mais chance de desenvolverem crescimento gengival do que aqueles que usavam outros medicamentos; e o sexo masculino três vezes mais chances de terem CG do que o feminino. No entanto, o TCR exibiu um efeito protetor para o desenvolvimento do crescimento gengival ($OR = 0,13$).

No que se refere a higiene, comprovou-se associação significativa entre as médias do IHO-S e LS ($p = 0,03$), e a severidade do crescimento ($p = 0,0001$). Verificando-se que as diferenças na severidade do crescimento residia entre o grupo severo e os demais. Observou-se também que os homens apresentaram piores índices de higiene oral (tabela 9).

Tabela 8 Distribuição do número, percentual de língua saburrosa e crescimento gengival segundo as variáveis independentes. Brasil, Natal-RN, 2008.

Variável	Categoria	Língua saburrosa				OR	IC 95%	P ⁽¹⁾	Crescimento gengival				OR	IC 95%	P ⁽¹⁾
		Sim		Não					Sim		Não				
		n	%	n	%				n	%	n	%			
Sexo	Masculino	25	42,4	34	57,6	3,15	[0,21-0,92]	0,01	19	32,2	40	67,8	3,04	[0,17-1,02]	0,04
	Feminino	07	18,9	30	81,1				05	13,5	32	86,5			
Faixa etária	09 a 18 anos	01	14,3	06	85,7	--	--	0,71 ⁽²⁾	02	28,6	05	71,4	--	--	0,86 ⁽²⁾
	19 a 34 anos	13	37,1	22	62,9				10	28,6	25	71,4			
	35 a 64 anos	17	33,3	34	66,7				11	21,6	40	78,4			
	65 ou + anos	01	33,3	02	66,7				01	33,3	02	66,7			
Condição sócio-econômica	B	04	40,0	06	60,0	--	--	0,87	01	20,0	08	80,0	--	--	0,60
	C	18	33,3	36	66,7				12	22,2	42	77,8			
	D	10	31,2	22	68,8				10	31,2	22	68,8			
Tempo de pós-transplante	≤1ano	06	31,6	13	68,4	--	--	0,47	03	15,8	16	84,2	--	--	0,54
	>1≤5 anos	17	39,5	26	60,5				11	25,6	32	74,4			
	>5anos	09	26,5	25	73,5				10	29,4	24	70,6			
Tipo de doador	Vivo	14	26,4	39	73,6	2,00	[0,35-1,11]	0,11	14	26,4	39	73,6	0,84	[0,56-2,29]	0,72
	Cádaver	18	41,9	25	58,1				10	23,3	33	76,7			
Uso apenas de Ciclosporina	CSA	13	36,1	23	63,9	1,22	[0,49-1,55]	0,65	13	36,1	23	63,9	2,51	[0,25-1,01]	0,51
	Outros	19	31,7	41	68,3				11	18,3	49	81,7			
Uso de Ciclosporina e Nifedipina	CSA + Nif	09	69,2	04	30,8	5,87	[0,24-0,66]	0,008	07	53,8	06	46,2	4,52	[0,19-0,73]	0,01
	Outros	23	27,7	60	72,3				17	20,5	66	79,5			
Uso apenas de Tacrolimus	TCR	03	15,8	16	84,2	0,31	[0,81-7,0]	0,07	1	5,3	18	94,7	0,13	[0,81-39,4]	0,03
	Outros	29	37,7	48	62,3				23	29,9	54	70,1			
Uso de Tacrolimus e Nifedipina	TCR + Nif	04	22,2	14	77,8	0,51	[0,64-4,02]	0,26	2	11,1	16	88,9	0,31	[0,65-9,82]	0,22
	Outros	28	35,9	50	64,1				22	28,2	56	71,8			

(1) Avaliado pelo Teste Qui-Quadrado; (2) Teste não aplicável devido ao tamanho da amostra.

Tabela 9 Distribuição da média e desvio-padrão do índice de higiene oral simplificado segundo as variáveis: língua saburrosa, crescimento gengival, severidade do crescimento e sexo. Brasil, Natal-RN, 2008.

Variável	n ⁽⁴⁾	média±dp	IC(95%)	p
LÍNGUA SABURROSA				
sim	28	2,21 ± 1,17	[1,1 – 0,05]	0,03 ⁽¹⁾
não	60	1,63 ± 1,16		
CRESCIMENTO GENGIVAL				
sim	23	1,94 ± 1,05	[0,74 – 0,41]	0,57 ⁽¹⁾
não	65	1,77 ± 1,24		
SEVERIDADE DO CRESCIMENTO				
leve	15	1,72 ± 0,79 (A)	[1,28 – 2,15]	0,0001 ⁽²⁾
moderado	04	1,06 ± 1,05 (A)	[0,13 – 1,99]	
severo	05	3,54 ± 0,20 (B)	[3,21 – 3,87]	
SEXO				
feminino	34	1,61 ± 1,10	[0,83 – 0,17]	0,19 ⁽³⁾
masculino	54	1,94 ± 1,24		

(1) Avaliado pelo teste *t* de Student, com variâncias iguais; (2) Avaliado pelo teste F (ANOVA). Obs.: Se nenhuma letra entre parênteses for comum, existe diferença significativa pelo teste de Tukey; (3) Avaliado pelo teste *t* de Student, com variâncias desiguais; (4) Pacientes edêntulos não entraram nesta análise.

5.3 O CONHECIMENTO DAS ALTERAÇÕES ORAIS SEGUNDO OS TRANSPLANTADOS

Durante a anamnese, 54,2% (n=52) dos pacientes referiram já ter percebido alguma alteração na cavidade oral após o transplante renal (figura 22), sendo as aftas (29%) e CG (25%) as condições mais relatadas (figura 23).

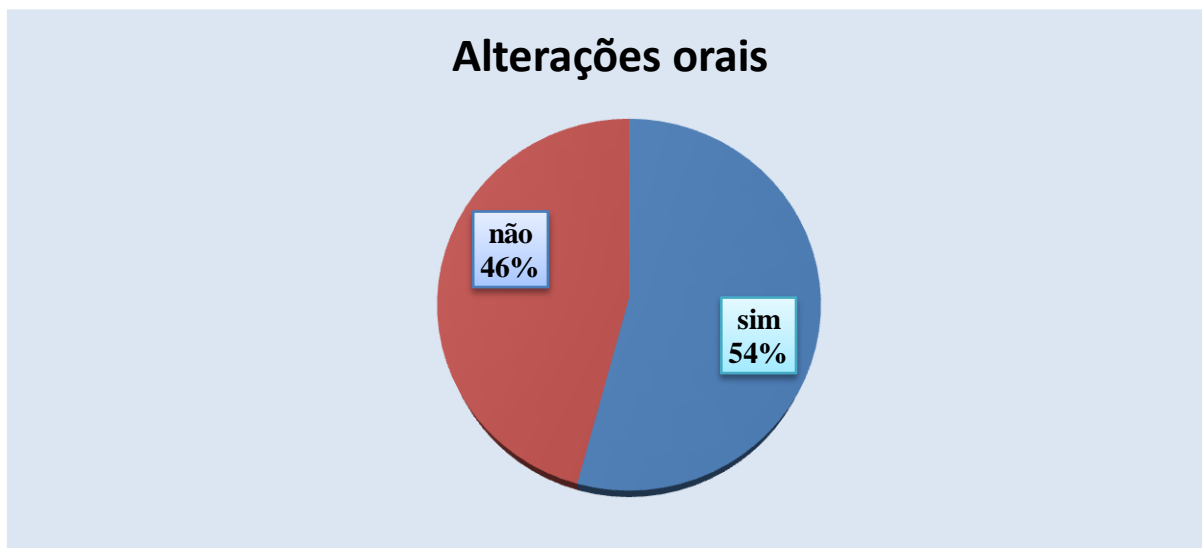


Figura 22 Conhecimento de alterações na cavidade oral após o transplante pelos pacientes. Natal – RN / Brasil, 2008.

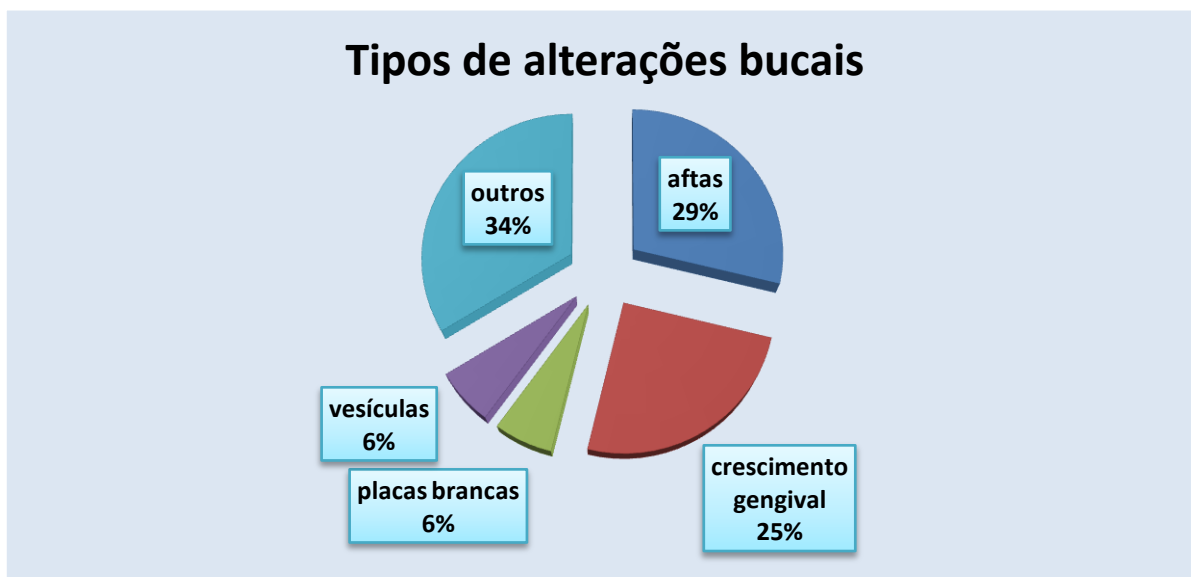


Figura 23 Descrição dos tipos de alterações referidas pelos receptores de transplante renal. Natal – RN / Brasil, 2008.

Dos 96 pacientes examinados, 61,5% (n=59) expuseram não ter recebido instruções de higiene oral após o transplante renal, vide figura 24.

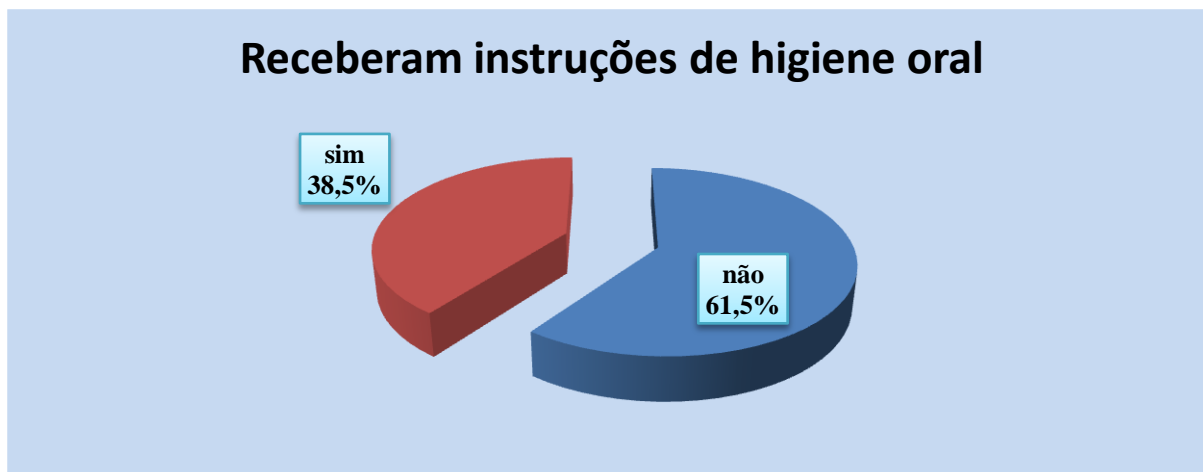


Figura 24 Percentual de receptores de transplante renal que receberam instruções de higiene oral após o transplante. Natal – RN / Brasil, 2008.

A maioria dos receptores de transplante renal não relataram xerostomia, ardor, gosto metálico nem halitose (tabela 10).

Tabela 10 Distribuição do número e percentual de indivíduos com xerostomia, ardor, gosto metálico e halitose. Natal – RN / Brasil, 2008.

Variáveis	Sim		Não		Total	
	n	%	n	%	n	%
Xerostomia	29	30,2	67	69,8	96	100
Ardor	10	10,4	86	89,6	96	100
Gosto metálico	21	21,9	75	78,1	96	100
Halitose	35	36,5	61	63,5	96	100

Dentre os métodos de higiene oral, a maioria dos transplantados usava apenas escova e creme dental (61,5%) em detrimento de métodos adicionais como o fio dental, raspadores linguais e o uso de enxaguatórios orais – tabela 11.

Tabela 11 Distribuição do número e percentual dos indivíduos quanto ao método de higiene oral e frequência. Natal – RN / Brasil, 2008.

Variáveis	n	%
MÉTODOS DE HIGIENE ORAL		
Escova e creme dental	59	61,50
Escova e métodos adicionais	37	38,50
Total	96	100,0
FREQÜÊNCIA DE HIGIENE ORAL		
Duas	31	32,30
Três	58	60,40
Outros	07	07,30
Total	96	100,0

6 DISCUSSÃO

O tratamento imunossupressor é um elo inseparável entre infecção e rejeição, consistindo na pedra angular entre o sucesso e o fracasso do transplante renal. Para o sucesso é necessário doses que não sejam fracas a ponto de haver rejeição ao órgão nem tão fortes capazes de propiciar infecções. No entanto, esses pacientes serão imunocomprometidos por toda a vida e os efeitos colaterais pelo uso crônico de drogas é um inconveniente comum de acontecer.

A adoção de medidas preventivas contra infecções deve nortear todas as etapas da realização do transplante renal e o cuidado com a saúde oral após transplante precisaria ser considerado uma conduta padrão. Isto iniciaria antes do transplante com uma avaliação detalhada da cavidade oral, em que doenças gengivais e cáries deveriam ser tratadas, de tal modo que, evitaria futuras complicações orais associadas à imunossupressão⁷⁷. Essas complicações dificultam a alimentação, fonação, deglutição e apresentam risco de disseminação sistêmica. O presente trabalho corrobora com outros estudos e apontam que pelo menos 60% dos pacientes transplantados renais apresentam no mínimo uma lesão oral^{17, 5}.

A maioria dos estudos da literatura relatam o CG como principal alteração ocorrida na cavidade oral dos RTR devido à imunossupressão crônica^{15,82,86,43,14,78,73,58,41,89,64,17,50,5,3}. No entanto, o principal achado deste estudo, diz respeito a alta frequência de língua saburrosa entre os RTR seguido do crescimento gengival e da candidíase.

A língua saburrosa caracteriza-se pelo depósito entre as papilas filiformes de células epiteliais descamadas, de leucócitos, microrganismos (fungos e bactérias) e resíduos alimentares, dando à língua uma coloração esbranquiçada⁸¹. Assim a fermentação, decomposição e putrefação dos restos alimentares pelos microrganismos constituem o foco de infecção e mau odor na cavidade oral.

Muitos relatos de caso citam a língua como uma estrutura favorável para o desenvolvimento de alterações tais como descoloração⁸ e edema⁷⁵, infecções^{38,34} e de carcinomas^{45,87,49}. Leishmaniose⁶, actinomicose³⁹, histoplasmose⁷⁴, tuberculose, aspergilose⁶⁷ e candidíase oral³² também foram detectadas na língua dos RTR. Apesar de raro, alguns autores chamam a atenção para doença linfoproliferativa pós-transplante localizada na língua^{34,55,29}.

Dados a respeito da LS nos RTR são escassos na literatura. A descrição de presença de placas brancas superficiais no dorso da língua, parecendo candidíase pseudomembranosa, que não foi identificada através de testes laboratoriais espécies de *Candida sp.*, mas sim células epiteliais e bactérias – *Staphylococcus coagulase-negativo*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Neisserias e* coliformes – foi relatado por Tyldesley e colaboradores⁸³ em 1977. Sugerindo tal achado como compatível com a LS.

Uma prevalência de 22,2% de LS foi encontrada em RTR acompanhados no ambulatório do Instituto Mexicano de Seguridade Social¹⁷, sendo também freqüente tanto em insuficientes renais crônicos quanto em transplantados renais assistidos pela Fundação Pró-Renal de Curitiba - PR, com prevalência de 36,9% e 42,4%, respectivamente²⁰.

Do mesmo modo, uma alta freqüência de língua saburrosa (28,3%) foi encontrada em transplantados de fígado acompanhados pelo serviço do Hospital de Llobregat em Barcelona, sendo ainda maior a prevalência de língua fissurada, correspondendo a 39,6%¹⁹, enquanto nosso estudo encontrou apenas 13,5%. Nas patologias de língua tem sido discutidos diferentes fatores etiológicos, como a administração de alguns medicamentos, o uso de colutórios, a má higiene oral, xerostomia, assim como o uso de tabaco e álcool^{19,17}.

Em nosso trabalho, nenhuma relação foi estabelecida entre a LS e xerostomia, apesar de 30,2% dos pacientes relatarem a sensação de boca seca. Desses, apenas 10,4% apresentavam xerostomia e LS simultaneamente. De tal modo que fortalece a hipótese da associação da língua saburrosa aos efeitos secundários do uso de medicações imunossupressoras, pois quem usava ciclosporina associado a nifedipina tiveram mais chance de desenvolver essa alteração. A nifedipina como a maioria dos bloqueadores dos canais de cálcio são drogas anti-hipertensivas e podem provocar diminuição do fluxo salivar conseqüentemente uma maior possibilidade de aumento de saburra no dorso da língua, já que a saliva também atua no mecanismo de autolimpeza da boca.

Por conseguinte, outros fatores como a modificação do pH salivar e deficiências vitamínicas devem estar associados ao desenvolvimento da LS¹⁹. Na nossa investigação foi observado que os pacientes com piores índices de higiene oral apresentavam uma maior probabilidade de exibir a LS, o que foi verificado no sexo masculino, que mostraram piores índices de higiene. Com isso pode-se justificar o fato dos homens terem tido uma maior chance de desenvolverem LS, sugerindo que as mulheres costumam dispensar mais atenção e cuidado com alimentação e higiene oral. Por a língua representar um dos principais nichos microbianos da cavidade oral, consistindo em sítios de retenção de detritos alimentares e

proliferação bacteriana e fúngica, ressalta-se a importância da limpeza da língua como coadjuvante à escovação dentária.

Nossos pacientes relataram usar para higiene oral apenas escova e creme dental, no entanto, a utilização de métodos mecânicos de remoção da saburra lingual com a própria escova, gaze ou, através de raspadores linguais é de extrema relevância, visto que alterações patológicas podem ocorrer nesse ambiente.

Assim, a monitoração por possíveis alterações mais sérias devem ser realizadas, incluindo biópsias de áreas ulceradas, nodulares e com suspeita de lesões malignas, pois as drogas imunossupressoras interferem na vigilância do sistema imune, podem causar lesão celular direta, prejuízos celulares, e podem ter um efeito oncogênico, além de influenciarem o potencial de carcinógenos ambientais e favorecerem infecções virais oncogênicas⁶⁹. Sendo necessário estudos citológicos, histológicos, bacteriológicos, farmacológicos, bem como estabelecer a relação dos fatores ambientais, nutricionais, de higiene, comorbidades, e estilos de vida com o incremento dessa alteração.

Um efeito colateral do tratamento imunossupressor bem estabelecido na literatura é o desenvolvimento do CG, sendo uma condição conhecida em receptores de transplante renal e é comumente associado aos fármacos imunossupressores^{5,3,50,17,89,41,58,73,78,20}.

Uma ampla variação na prevalência do crescimento gengival é encontrada na literatura, variando de 8% a 84,6%^{5,3,50,17,89,41,58,73,78,20}. Encontrou-se uma frequência de 25% de CG, no entanto, é importante discutir as diferenças desses resultados, que pode ser devido tanto ao número quanto a variações intrínsecas nas amostras das populações, padrão de higiene oral, e o critério metodológico usado para definir o CG. Muitas das investigações clínicas não usam um índice padrão para quantificar o crescimento nem realizam a calibração do examinador, prejudicando o resultado da mesma.

Neste estudo, encontrou-se associação significativa entre o crescimento gengival e o sexo, verificando-se que os homens têm mais chances de terem CG do que as mulheres, justificando-se talvez pelo fato de que os hormônios sexuais possam exercer influências sobre os tecidos periodontais alterando a resposta tecidual à placa e influenciando a síntese de citocinas inflamatórias¹¹. Aumento de testosterona biologicamente ativa tem sido encontrado nos tecidos crescidos dos pacientes com aumento gengival induzido por droga⁷¹, sugerindo que alterações no metabolismo andrógeno podem causar propensão ao aumento do crescimento gengival em crianças e adolescentes⁶⁵. Por outro lado, nosso estudo, como

outros, não encontrou relação entre o CG e faixa etária ⁴¹, tipo de transplante ^{82,3} nem tempo de pós transplante ^{41,3}.

Discute-se que existe uma maior probabilidade do desenvolvimento do CG em pacientes que ingerem CSA associada aos bloqueadores dos canais de cálcio do que aqueles que ingerem apenas CSA, acarretando em uma maior prevalência e severidade em pacientes que fazem o uso associado das drogas ^{82,41,78,15,17,5,73}. No presente estudo se evidenciou o acima referido, pois pacientes quem faziam uso oral simultâneo de CSA e nifedipina apresentaram cinco vezes mais chance de desenvolverem CG do que aqueles que usavam outros medicamentos, sugerindo que a combinação das drogas aumentam a magnitude da resposta ⁷⁸.

As razões para esse achado ainda não são precisamente determinadas. Teoricamente, a combinação dos efeitos inibitórios de ambas as drogas em produção de colagenases dependentes de cálcio pode explicar os aspectos qualitativos e quantitativos no crescimento gengival observados nos pacientes em terapia de combinação ⁵. Uma característica comum da farmacodinâmica de ambas as drogas é a sua ação na captação do cálcio. Nifedipina é antagonista de cálcio, e ciclosporina é conhecida por diminuir o cálcio citosólico livre. A síntese e liberação de colagenases e outras metaloproteinases a partir de fibroblastos gengivais são processos dependentes de cálcio. Por conseguinte, a ingestão dessas drogas pode levar a um enfraquecimento da síntese e/ou liberação de colagenases, o que pode resultar em um desequilíbrio entre a produção e decomposição de colagénio e ser um mecanismo contribuidor para o desenvolvimento de CG nos transplantados ³⁷.

Apesar de não encontrarmos associação entre o uso apenas da ciclosporina e o crescimento gengival, existem estudos apontando para tal assertiva ^{58,64}. Para verificar os efeitos das drogas na ausência do uso dos bloqueadores dos canais de cálcio, 40 pacientes foram acompanhados, dos quais 20 usavam CSA e 20 TCR, e o crescimento foi comprovado sendo significativamente maior a média do crescimento gengival no grupo CSA que o grupo TCR após 30 e 90 dias do transplante ⁶⁴.

Uma alternativa para prevenção e tratamento do CG seria o uso do TCR, que tem sido gradualmente introduzido como esquema terapêutico nos RTR ^{64,43,14,73}. Nosso estudo demonstrou um efeito protetor do TCR para o desenvolvimento do CG. No entanto, é importante avaliar a longo prazo a interferência da medicação em todo organismo e não só nas alterações na cavidade oral.

Com intuito de comparar os efeitos do TCR com os da CSA como tratamento primário nos RTR, Webster e colaboradores⁹⁰ realizaram uma revisão sistemática e concluíram que o TCR é superior a CSA para melhorar a sobrevida do transplante e prevenir a rejeição aguda, mas aumenta os efeitos secundários como diabetes, os neurológicos e do aparelho digestivo. Já os RTR tratados com CSA apresentaram significativamente mais constipação e efeitos secundários estéticos, incluindo-se o CG. Ulcerações orais foram relacionadas ao uso de TCR em dosagens superiores a 9 mg/dia³⁵. Embora a mudança da CSA para o TCR ou a redução na dosagem da CSA possa ser considerada eficaz do ponto de vista odontológico, nem sempre é possível na prática médica, pela possibilidade da rejeição ao enxerto e de efeitos secundários indesejáveis.

Como grande destaque vem sendo dado ao uso do TCR na prevenção do CG, Costa e colaboradores¹⁵ alertaram para poucos estudos relacionados aos efeitos do TCR na cavidade oral dos RTR, enfatizando que encontrou uma prevalência de 17,9% (n=134) de CG em pacientes que usavam TCR. No entanto, o uso de bloqueadores dos canais de cálcio e medicação prévia com ciclosporina são fatores de risco para a presença e severidade do CG em pacientes que usam TCR^{22,46}. Devendo, portanto, a inferência deste resultado ser vista com ressalva porque 62,5% dos pacientes fizeram uso prévio de CSA.

Por outro lado, Spolidorio e colaboradores⁷³ verificaram que dos 67 pacientes que usavam TCR nenhum apresentou CG. Vale salientar que o tipo de estudo desenvolvido pelos autores, do tipo seccional, não é um desenho adequado para responder questões relacionadas ao risco de adoecer. O mais apropriado seria uma coorte prospectiva, para que se pudesse acompanhar, por um determinado tempo, a verdadeira influência das drogas no desenvolvimento do CG.

Alguns estudos relacionam o CG à má higiene oral^{17,3,82}. Para nossos pacientes não houve associação estatística entre as médias do índice de higiene oral simplificado e o CG. No entanto, comprovou-se relação com a severidade do crescimento, pois quanto mais severo o crescimento pior era o índice de higiene. A severidade do CG é referenciada na literatura com variação, principalmente entre leve e moderado^{41,27,17}, evento que no presente estudo encontrou-se uma maior frequência para o CG leve. O fato é que uma excelente higiene oral poderia diminuir a severidade do CG, através da redução do componente inflamatório na lesão, no entanto, não é provável que essa conduta previna o surgimento do CG.

Existem evidências de que o biofilme induz à inflamação gengival e exacerba o CG induzido por droga⁶⁰. Além disso, a maioria dos estudos sugere que o controle efetivo do

biofilme e remoção de irritantes locais minimizam a intensidade do crescimento e previnem recorrências gengivais⁶⁰. Entretanto não está claro se o biofilme é fator contribuinte ou consequência das alterações gengivais.

A etiopatogenia do CG ainda é incerta. Alguns sugerem que a inflamação gengival não está envolvida na patogênese do CG^{73,85} ao contrário de outros autores que indicam a associação da má higiene oral com o CG^{17,64,89,78} e outros que justificam a dificuldade em determinar a contribuição das alterações inflamatórias em relação à interação entre drogas e fibroblastos gengivais^{73,27,89,78}. Logo, especial atenção deve ser dispensada a alterações inflamatórias gengivais, frente a combater pelo menos a severidade da resposta.

Outra alteração comumente relacionada aos RTR são as infecções fúngicas orais^{76,30,32,4,28,51}. A cavidade oral é o habitat natural de muitos microrganismos, que vivem em simbiose no indivíduo e que em qualquer momento, a depender do favorecimento do hospedeiro, podem se transformar em parasitas, provocando lesões teciduais. A candidíase é a infecção fúngica mais prevalente em humanos⁵⁴ e corroborando como nossos dados, está mais frequentemente associada à *Candida albicans*, embora outras espécies também possam estar envolvidas^{32,51,4}.

Para que haja candidíase deve ocorrer desequilíbrio no sistema de defesa do hospedeiro, e a presença de fatores predisponentes locais e sistêmicos, que facilitem ao fungo a proliferação e ataque aos tecidos orais^{9,2}. O fluxo salivar reduzido é um dos fatores mais citados e contribui para a proliferação das colônias de *Candida spp.* pela alteração do equilíbrio da microbiota oral, causado pela redução da autolimpeza e dos componentes antimicrobianos salivares como lisozima, lactoferrina, sistema de lactoperoxidase e glicoproteínas salivares^{56,26}.

Não foi propósito deste estudo mensurar o fluxo salivar, no entanto, perguntou-se ao paciente quanto a sensação de boca seca e nenhuma relação foi estabelecida entre xerostomia e candidíase oral. Sabe-se que o termo xerostomia usualmente refere-se à queixa subjetiva ou sensação de boca seca, enquanto hipossalivação ou redução no fluxo salivar são expressões mais utilizadas para indicar diminuição efetiva, comprovada por mensuração do fluxo salivar^{63,53}.

A transformação de *Candida spp.* de sua forma comensal para forma parasitária deve-se à fatores microbianos, ambientais e individuais. As medicações imunossupressoras,

aparentemente, aumentam a predisposição à colonização fúngica oral em receptores de transplante renal^{33,73}.

Na literatura, o termo *colonização* é usado preferencialmente para indicar a presença de leveduras na ausência de infecção, por outro lado o termo *infecção* é usado para indicar evidência clínica de doenças fúngicas⁴.

Dessa forma, a colonização por espécies virulentas e que apresentem resistência aos antifúngicos orais é um fator de preocupação, pois a doença pode progredir da cavidade oral para o esôfago⁵¹. Vários estudos têm reportado um aumento na prevalência de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos causados por espécies de *Candida não-albicans* tais como *C. krusei*, *C. tropicalis* e *C. glabrata*^{88,91}.

No tocante às espécies encontradas na saliva dos transplantados renais, estudo similar ao nosso referenciou encontrar 64,5% dos pacientes colonizados por *Candida* spp., relacionando tal achado ao uso dos imunossupressores TCR e CSA. Os que usavam TCR (n=20), encontrou-se apenas *C. albicans* (n=17) e *C. dubliniensis* (n=3) e entre os que usavam CSA (n=80), verificou-se *C. albicans* (n=66), *C. dubliniensis* (n=10), *C. parapsilosis* (n=2), *C. krusei* (n=1), *C. tropicalis* (n=10)⁷³. Acrescentamos aos achados anteriores as espécies de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* nos pacientes que utilizaram TCR e de *C. glabrata* para ambos os fármacos, ao passo que é unânime entre os autores uma maior colonização pela *C. albicans*^{32,73,4,51}.

Variações são relatadas na prevalência da candidíase oral nos RTR por causa das diferenças nos níveis de imunossupressão, critérios diagnósticos, e populações de estudo. A prevalência de candidíase oral encontrada na literatura varia de 3,7% a 42,9%^{42,32,30,67}. Embora nossos dados tenham apontado para a candidíase atrófica crônica, vários estudos mostram que a forma mais freqüente de candidíase é a eritematosa^{5,33,42,17,73,4}, o que justifica o fato do Brasil ser ainda considerado um país de desdentados e o uso de prótese associado à ausência de informações de higiene favoreçam o desenvolvimento desse tipo de infecção.

Recentes hipóteses tem postulado que as úlceras aftosas recorrentes são conseqüência de uma reação cruzada da resposta imune contra o epitélio oral, sugerindo ser ativada pelas ações de bactérias orais⁴⁷. Apesar da baixa freqüência encontrada de úlceras no presente estudo é importante ressaltar que foi a alteração mais percebida pelos RTR. As úlceras aftosas são lesões comuns na mucosa oral da população em geral, com etiologia ainda não estabelecida e, conseqüentemente tratamento paliativo⁴⁷. No estudo realizado por Van Gelder

e colaboradores⁸⁴, 9 de 15 pacientes transplantados renais que foram convertidos do uso de TCR para sirolimus com micofenolato mofetil desenvolveram ulceração oral, enquanto nenhum dos 18 pacientes que permaneceu em tacrolimus com micofenolato mofetil desenvolveram esta lesão. Em nossa pesquisa, constatou-se que dos 5 RTR que apresentavam úlceras orais, 2 (40%) faziam uso de Sirolimus.

Conforme estudo retrospectivo, de 31% das infecções que ocorreram na cabeça e pescoço, 83% envolveram infecções virais na mucosa oral⁷⁶. Entretanto, encontrou-se uma baixa frequência de infecção herpética, corroborando com a prevalência encontrada em outras pesquisas com RTR que variou de 1,9% a 7,8%^{73,17,25}. Justifica-se a baixa frequência deste estudo, pelo desenho seccional não responder bem às questões relacionadas ao risco de adoecer no decorrer do tempo. As estomatites relacionadas ao Herpes Vírus Humano ocorre principalmente nos primeiros 6 meses⁵², em que os níveis de imunossupressão são maiores para evitar uma rejeição aguda ao enxerto.

O uso de imunossupressores também está associado ao maior risco dos RTR desenvolverem tumores malignos, diversos relatos de caso indicam que a incidência de câncer é maior nos transplantados do que na população normal^{57,93,80,10,79,18}.

As taxas de câncer de pele são elevadas e embora o lábio esteja exposto a grandes quantidades de radiação solar, pouco se conhece a respeito da prevalência de lesões de lábio nos RTR. Queilite actínica é uma lesão na porção do vermelhão do lábio, especialmente o inferior, e acredita-se que 10-20% dos casos tem potencial de tornar-se maligna, no entanto a duração do tempo para transformar-se em carcinoma é imprevisível (1-20 anos)²⁴.

Dentre os poucos estudos de levantamento epidemiológico para lesões de lábio em transplantados, King e colaboradores⁴⁰ encontraram uma prevalência de 14%. Todas as lesões afetavam a porção inferior do lábio, exceto para um dos casos que apresentava carcinoma na porção superior. Em nosso estudo, 8,3% dos RTR apresentaram lesão de lábio, diagnosticado clinicamente como queilite actínica. Al-Mohaya e colaboradores⁴ encontraram uma baixa prevalência dessa lesão, correspondendo a uma frequência de 1,7%.

Os raios ultravioletas e o tabaco são os principais fatores de risco associados ao câncer oral. Apesar da consciência das equipes médicas na prevenção de hábitos etilistas e tabagistas, pode-se perceber que ainda existe paciente transplantado que realiza tais hábitos. Além disso o Brasil é um país tropical, a região nordeste apresenta temperaturas elevadas e a radiação ultravioleta foi considerada muito alta mesmo antes das 10 horas da manhã na cidade de Natal⁶⁸. De tal modo, nesse processo de saúde-doença torna-se cada vez mais necessário

que o profissional de saúde conheça os fatores sócio-econômicos e peculiaridades regionais como determinantes de futuras complicações.

No que diz respeito ao CPO-D, no nosso estudo foi considerado muito alto, sendo essencialmente devido a um número elevado de dentes perdidos com o avançar da idade. Isso pode estar implicado aos altos custos dos tratamentos odontológicos no Brasil e as limitações de acessibilidade e cobertura de atendimento pelo Sistema Único de Saúde. Condições como raiz residual e pólipos pulpaes foram diagnosticados nesses pacientes, denotando a falta de atendimento de baixa complexidade anteriormente ao recebimento do órgão e consistindo em risco como foco de infecção.

Visto que, a maioria dos nossos pacientes disseram que não receberam instruções de higiene oral após o transplante e que perceberam alterações na boca, principalmente aftas e crescimento gengival é que reforçamos a necessidade de atenção da comunidade médica.

Consideramos que as instruções de higiene oral e recomendações de cuidados deveriam ser feitas por profissionais especializados, com a incorporação do cirurgião-dentista na equipe ambulatorial para insuficientes renais crônicos e transplantados renais, pois o acompanhamento periódico motivaria a população aos cuidados orais e poderia ser observada a evolução dos pacientes ao longo do tempo.

7 Conclusões

Mais da metade dos receptores de transplante renal apresentaram pelo menos uma lesão de boca, as drogas imunossupressoras e higiene oral estão relacionadas com essa condição e estudos de coorte prospectivo são necessários para melhor elucidar a relação entre as manifestações orais e níveis de droga e o risco das manifestações orais ocorrerem no decorrer do tempo.

A manifestação oral mais prevalente foi a língua saburrosa, seguido de crescimento gengival e candidíase. Os pacientes apresentaram uma alta frequência de isolados de *Candida spp.* na saliva, principalmente *Candida albicans*.

Os receptores de transplante renal mostraram-se conscientes das alterações orais ocorridas após o transplante e desinformados quanto às instruções de higiene oral.

No que diz respeito à higiene, o índice de cárie foi considerado alto, condições de risco foram detectadas e melhorias na atenção primária devem ser refletidas e estimuladas no acompanhamento dos transplantados renais.

IMPLICAÇÕES DO ESTUDO

Este trabalho sugere que os cuidados com a saúde oral façam parte da rotina de atendimento aos insuficientes renais crônicos e transplantados renais para que lesões suspeitas possam ser tratadas. De tal modo que vínculos e parcerias possam ser incentivados e estabelecidos entre os Hospitais e as Faculdades de Odontologia, facilitando o processo de ensino-aprendizagem multidisciplinar, proporcionando aos futuros profissionais conhecimento a respeito do manejo desses pacientes.

Portanto, as principais manifestações orais foram traçadas e podem servir de subsídios para implementação de programa de promoção e atenção à saúde dos pacientes transplantados renais e contribuir na prevenção de doenças, proporcionando uma melhor qualidade de vida para estes pacientes.

8 REFERÊNCIAS ¹

1. ABEP. Critério padrão de classificação econômica Brasil/2008. [acessado em 2007 Ago 30]. Disponível em: http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf
2. Allen CM. Diagnosing and managing oral candidiasis. *J Am Dent Assoc* 1992;123(1): 77-78, 81-82.
3. Allman SD, McWhorter AG, Seale NS. Evaluation of cyclosporine-induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patient. *Pediatric Dentistry* 1994;16(1):36-40.
4. Al-Mohaya MA, Darwazeh A, Al-Khudair W. Oral fungal colonization and oral candidiasis in renal transplant patients: the relationship to Miswak use. *Oral Surg Oral Med Oral Patol Oral Radiol Endod* 2002;93:455-60.
5. Al-Mohaya MA, Darwazeh AM, Bin-Salih S, Al-Khudair W. Oral lesions in saudi renal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2009;20(1):20-29.
6. Alrajhi AA, Saleem M, Ibrahim EA, Gramiccia M. Leishmaniasis of the tongue in a renal transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1998;27(5):1332-3.
7. Alves SH, Milan EP, de Laet Sant'Ana P, Oliveira LO, Santurio JM, Colombo AL. Hypertonic sabouraud broth as a simple and powerful test for *Candida dubliniensis* screening. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43(1):85-6.
8. Amir KA, Bobba RK, Clarke B, Nagy-Agren S, Arsura EL, Balogun SA, et al. Tongue discoloration in an elderly kidney transplant recipient: Treatment-related adverse event? *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4(3):260-3.
9. Ashman R B, papadimitriou JM. What's new in the mechanism of rost resistance to *Candida albicans* infection? *Pathol. Res. Pract* 1990;186(4):527-534.
10. Blohme I, Brynger H. Malignant disease in renal transplant patient. *Transplantation* 1985;39:23-5.
11. Bosco AF, Luise DS, Murakawa AC, Esper LA. A influência dos hormônios sexuais nos tecidos periodontais: revisão de literatura. *Revista Odontológica de Araçatuba* 2004;25(2):22-27.

¹ Referências bibliográficas de acordo com o estilo Vancouver.

12. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº196, de 10 de outubro de 1996.[acessado em 2007 Nov 10].Disponível em: <http://www.sbh.com.br/pdf/etica/PesqSeresHumanos.pdf>
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Portaria SAS/MS nº221, de 01 de abril de 2002. [acessado em 2007 Jul 17]. Disponível em: http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt/do_t31_01.pdf
14. Busque S, Demers P, St-Louis G, Boily J-G, Tousignant J, Lemieux F, et al. Conversion from neoral (cyclosporine) to tacrolimus of kidney transplant recipients for gingival hyperplasia or hypertrichosis. *Transplantation Proceedings* 1998;30: 1247-8.
15. Costa FO, Ferreira SD, Cota LOM, Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol* 2006;77(6):969-75.
16. de Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueiras MJ. *Atlas of clinical fungi*. 2nd ed. Utrecht/Reus: CBS/Universitat Rovira i Virgili; 2000.
17. de la Rosa-García E, Mondragon-Padilla A, Irigoyen-Camacho M, Bustamante-Ramírez MA. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10(3):196-204.
18. de Visscher JG, Bouwes Bavinck JN, van der Wall I. Squamous cell carcinoma of the lower lip in renal-transplant recipients. Report of six cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;23:1771-2.
19. Díaz-Ortiz ML, Micó-Llorens JM, Gargallo-Albiol J, Baliellas-Comellas C, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Estudio del estado bucodental del paciente transplantado hepático. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:66-76.
20. Dirschnabel AJ. Prevalência das manifestações bucais e dos índices de placa, gengival, de ocupação marginal e profundidade de sondagem em pacientes sob diálise e transplantados renais [Dissertação]. Curitiba: Universidade Católica do Paraná. Pós-graduação em Odontologia, 2005.
21. EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the immunodeficiency virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesion in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1993;22(7):289-91.

22. Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol* 2004;31:126-31.
23. Fanello S, Bouchara JP, Sauteron M, Delbon V, Parot E, Marot-Leblond A, et al. Predictive value of oral colonization by *Candida* yeasts for the onset of a nosocomial infection in elderly hospitalized patients. *J Med Microbiol* 2006; 55:223-228.
24. Fontes A, Sousa SM, Santos E, Martins MT. The severity of epithelial dysplasia is associated with loss of maspin expression in actinic cheilitis. *J Cutan Pathol* 2009;1-6.
25. Formicone F, Fargnoli MC, Rascente M, Farmulari A, Peris K. Cutaneous manifestations in Italian transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2005;37:2527-8.
26. Fotos PG, Hellstein JW, Vincent S D. Oral candidosis: clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74(1):41-49.
27. Friskopp J, Klintmalm G. Gingival enlargement. A comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swed Dent J* 1986;10:85-92.
28. Golecka M, Oldakowska-Jedynak U, Mierzwinska-Nastalska E, Adamczyk-Sosinska E. *Candida*-associated denture stomatitis in patients after immunosuppression therapy. *Transplantation Proceedings* 2006;38:155-6.
29. Gonzalez-Cuyar LF, Tavora F, Burke AP, Gocke CD, Zimrin A, Sauk JJ, Zhao XF. Monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorder of the tongue: case report and review of literature. *Diagn Pathol* 2007;2:49.
30. Greenberg MS, Cohen G. Oral Infection in immunosuppressed renal transplant patients. *Oral Surg* 1977; 47:879-85.
31. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *J. Amer. dent. Ass.* 1964;68:25-31.
32. Güleç AT, Demirbilek M, Seçkin D, Can F, Saray Y, Sarifakioglu E, et al. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2): 187-91.
33. Gupta KL, Gosh AK, Kochhar R, Jha V, Chakrabarti A, Sakhuja V. Esophageal candidiasis after renal transplantation: comparative study in patients on different immunosuppressive protocols. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1062-5.

34. Henry DD, Hunger SP, Braylan RC, Dharnidharka VR. Low viral load post-transplant lymphoproliferative disease localized within the tongue. *Transpl Infect Dis* 2008;10(6):426-30.
35. Hernandez G, Jimenez C, Arriba L, Moreno C, Lucas M. Resolution of oral ulcerations after decreasing the dosage of tacrolimus in a liver transplantation recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:526-31.
36. Hwang EA, Kang MJ, Han SY, Park SB, Kim HC. Viral infection following kidney transplantation: long-term follow-up in a single center. *Transplant Proc* 2004; 36:2118-19.
37. Hyland PL, Traynor PS, Myrillas TT, Marley JJ, Linden GJ, Winter P, et al. The effects of cyclosporine on the collagenolytic activity of gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2003;74(4):437-45.
38. Kaisar MO, Kirwan RM, Strutton GM, Hawley CM, Mudge DW, Campbell SB, et al. Cutaneous manifestations of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a case series. *Transpl Infect Dis* 2008; 10(3):209-13.
39. Kammoun K, Garrigue V, Bouloux C, Chong G, Baldet P, Mourad G. Actinomycosis after renal transplantation: apropos of 1 case and review of the literature. *Nephrologie* 2001;22(1):21-3.
40. King GN, Healy CM, Glover MT, Glover MT, Kwan JT, Williams DM, et al. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal transplant recipients. *The new England journal of medicine* 1995;332(16):1052-57.
41. King GN, Healy CM, Glover MT, Kwan JTC, Willinas DM, Leigh IM, et al. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78(6):718-26.
42. King GN, Thornhill MH. Dental attendance patterns in renal transplant recipients. *Oral Dis* 1996;2:145-147.
43. Kohnle M, Lütkes P, Zimmermann U, Philipp Th, Heemann U. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in renal transplant recipients with gum hyperplasia. *Transplantation Proceedings* 1999;31Suppl 7A:44S-45S.
44. Kurtzman CP, Fell JW. The yeasts, a taxonomic study. In: D. Yarrow. *Methods for the isolation, maintenance and identification of yeasts*. Amsterdam: Elsevier; 1998. p.77-100.

45. Lee YW, Gisser SD. Squamous cell carcinoma of the tongue in a nine year renal transplant survivor: a case report with a discussion of the risk of development of epithelial carcinomas in renal transplant survivors. *Cancer* 1978;41(1):1-6.
46. Lennon MA, Varga E, Mair LH. Pre-transplant gingival predicts severe ciclosporin-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *Journal of clinical periodontology* 1998;25(3):225-30.
47. Marchini L, Campos MS, Silva AM, Paulino LC, Nobrega FG. Bacterial diversity in aphthous ulcers. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 225–231.
48. Mariano PL, Milan EP, da Matta DA, Colombo AL. *Candida dubliniensis* identification in Brazilian yeast stock collection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003, 98(4):533-8.
49. Meng S, Jiamei L. Management of tongue cancer in the patient who is systemically immunosuppressed: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90(6):689-93.
50. Menni S, Beretta D, Piccinno R, Ghio L. Cutaneous and oral lesions in 32 children after renal transplantation. *Pediatric Dermatology* 1991;8(3):194-8.
51. Moysés-Neto M, Costa RS, Reis MA, Garcia TMP, Ferraz AS, Saber LTS, et al. Candidíase em pacientes transplantados renais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1997;30(6):485-91.
52. Naraqi S, Jonasson O, Jackson Gee J, Yamashiroya HB. Clinical manifestations of infections with herpesviruses after kidney transplantation. *Ann. Surg* 1978;188(2).
53. Nderfors T. Oral mucosal friction and subjective perception of dry mouth in relation to saliva secretion. *Scand. J. Dent. Res* 1993; 101(1):44-48.
54. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE, editores. *Patologia Oral & Maxilofacial*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2002.
55. Ojha J, Islam N, Cohen DM, Marshal D, Reavis R, Bhattacharyya I. Post-transplant lymphoproliferative disorders of oral cavity. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:589-96.
56. Parvinen T, Larmas M. The relation of stimulated salivary flow rate and pH to *Lactobacillus* and yeast concentrations in saliva. *J Dent Res* 1981;60(12):1929-35.
57. Penn I. Development of cancer as a complication of clinical transplantation.

Transplant Proc 1977;9:1121-7.

58. Pernu HE, Pernu LMH, Huttunen KRH, Nieminen PA, Knuutila MLE. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immuno-suppressive medication and possible local background factors. *J Periodontol* 1992;63:548-53.
59. RADIS. Comunicação em saúde: A saúde em números. n 23. [acessado em 2007 Ago 28]. Disponível em: site: http://www4.ensp.fiocruz.br/radis/pdf/radis_23.pdf
60. Ramalho VLC, Ramalho HJ, Cipullo JP, Burdmann E. Hiperplasia gengival induzida por ciclosporina A. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49(2):210-3.
61. Riella MG. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroelétricos. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
62. Santos PR, Pontes LRSK. Mudança do nível de qualidade de vida em portadores de insuficiência renal crônica terminal durante seguimento de 12 meses. *Rev Assoc Med Bras* 2007;53(4):329-34.
63. Screebny LM, Valdini A, Yu A. Xerostomia. Part II: Relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68(4): 419-27.
64. Sekiguchi RT, Paixão CG, Saraiva L, Romito GA, Pannuti CM, Lotufo RFM. Incidence of tacrolimus-induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers: a short-term study. *J Clin Periodontol* 2007;34:545-50.
65. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1996;23:165-75.
66. Sidrim JJC, Rocha MFG. Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos. In: E.P. Milan & L. Zaror. *Leveduras: identificação laboratorial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.89-101.
67. Silva AAG, Figueiredo MAS. Manifestações estomatológicas em pacientes receptores de transplante renal sob terapia imunossupressora: avaliação clínica de um ano. *Rev Odonto Ciênc* 1998;13:49-75.
68. Silva FR. Estudo da radiação ultravioleta da cidade de Natal – RN [dissertação]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Pós-graduação em engenharia mecânica, 2008.
69. Song M, Jiamei L. Management of tongue cancer in the patient Who is systemically immunosuppressed: A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*

2000;90:689-93.

70. Sonis ST, Fazio RC, Fang T. Princípios e prática de medicina oral. 2ªed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1996.

71. Sooriyamoorthy M, Gower DB, Eley BM. Androgen metabolism in gingival hyperplasia induced by nifedipine and cyclosporine. *J Periodontol Res* 1990;25:25-30.

72. Splendiani G, Cipriani S, Tisone G, Iorio B, Condo S, Vega A, et al. Infectious complications in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37: 2497-99.

73. Spolidorio LC, Massucato EMS, Neppelenbroek KH, Campanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral Dis* 2006;12:309-14.

74. Sridhar NR, Tchervenkov JI, Weiss MA, Hijazi YM, First MR. Disseminated histoplasmosis in a renal transplant patient: a cause of renal failure several years following transplantation. *Am J Kidney Dis* 1991;17(6):719-21.

75. Stallone G, Infante B, Di Paolo S, Schena A, Grandaliano G, Gesualdo L, et al. Sirolimus and angiotensin-converting enzyme inhibitors together induce tongue oedema in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(11):2906-8.

76. Stoufi ED, Sonis ST, Shklar G. Significance of the head and neck in late infection in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62(5):524-8.

77. Summers AS, Tilakaratne WM, Fortune F, Ashman Neil. Renal disease and the mouth. *The American Journal of Medicine* 2007; 120(7):568-73.

78. Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporine and nifedipine induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1993;20:37-40.

79. Tian Y, Zhang Y, Xie Z. Clinical research on development of malignant tumor post renal transplantation. *Chin J Organ Transplantation* 1993;19:169-71.

80. Tokoro Y, Asano T, Nakaqouri T. A statistical study of cancer incidence in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1992;24:1588-90.

81. Tommasi AF. Diagnóstico em patologia bucal. 3ed. São Paulo: Pancast, 2002.

82. Torrezan PR, Sobrinho JA, Denardin OVP, Rapoport A. Hipertrofia gengival em transplantados renais. *Rev Assoc Med Bras* 2005;51(4):200-5.

83. Tyldesley WR, Rotter E, Sells RA. Oral lesions in renal transplant patients. *Journal of*

Oral Pathology 1979;8:53-9.

84. Van Gelder T, Meulen CGT, Hené R, Weimar W, Hoitsma A. Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2003;75(6):788-91.
85. Varga E, Lennon MA, Mair LH. Pre-transplant gingival hyperplasia predicts severe cyclosporin-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Clin Periodontol* 1998;25:225-30.
86. Varga E, Mair LH. Medication influencing the development of gingival overgrowth in renal transplant patients. *Transplantation Proceedings* 1998;30:2120-1.
87. Varga E, Tyldesley WR. Carcinoma arising in cyclosporin-induced gingival hyperplasia. *Br Dent J* 1991;171(1):26-7.
88. Vazquez JA, Dembry LM, Sanchez V, Vazquez MA, Sobel JD, Dinuchowski C, et al. Nosocomial *Candida glabrata* colonization: an epidemiologic study. *J Clin Microbiol* 1998;36:421-6.
89. Vescovi P, Meleti M, Manfredi M, Merigo E, Pedrazzi G. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: a clinical-epidemiological evaluation of 121 Italian renal transplant recipients. *J Periodontol* 2005;76(8):1259-64.
90. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporina como inmunosupresión primaria para los receptores de trasplante renal (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
91. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increased *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991;325:1274-7.
92. World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 4.ed. Geneva: ORH/EPID; 1997.
93. Yuqi Z. Estimation on cancer risk post-renal transplantation. *Foreign Medical Information* 1998;19:13-4.

9 ANEXOS

Anexo A – Artigo publicado

Anexo B – Instrumento de Coleta de Dados

Anexo C – Carta de Anuência: Hospital Universitário Onofre Lopes - UFRN

Anexo D – Carta de Anuência: Departamento de Odontologia - UFRN

Anexo E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo F – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo A

ARTIGOS ORIGINAIS

Manifestações estomatológicas em receptores de transplante renal: uma revisão sistemática

Oral Manifestations in the kidney transplantation: a systematic review

RESUMO

Introdução: devido a imunossupressão crônica nos receptores de transplante renal, a cavidade oral é considerada como um ambiente favorável ao desenvolvimento de infecções oportunistas. **Objetivo:** avaliar publicações cujo desfecho fosse traçar o perfil das manifestações estomatológicas associadas à imunossupressão nos receptores de transplante renal. **Métodos:** foram realizadas buscas bibliográficas a partir das bases de dados MEDLINE, Cochrane, LILACS, BBO, no período de 1966 a 2008, nos idiomas inglês, português e espanhol e incluídos estudos seccionais e longitudinais. **Resultados:** foi identificado um total de 207 estudos, dos quais apenas 11 foram selecionados. A manifestação mais frequentemente relatada na literatura foi o crescimento gengival associado ao uso de drogas imunossupressoras e aos bloqueadores dos canais de cálcio. Apenas três artigos tinham caráter de levantamento epidemiológico. **Conclusão:** o cuidado com a saúde oral dos receptores de transplante renal deve ser considerado uma conduta padrão e conhecer suas principais alterações é primordial para a prevenção e controle através de um diagnóstico precoce, tratamento eficaz e prognóstico favorável.

UNITERMOS: Manifestações Buciais, Transplante Renal, Imunossupressores, Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Due to chronic immunosuppression in kidney transplant recipients, the oral cavity is considered as vulnerable to opportunistic infections. **Aim:** To evaluate publications whose outcome was to determine the profile of oral manifestations associated with immunosuppression in kidney transplant recipients. **Methods:** A bibliographic survey was carried out of articles published in the MEDLINE, Cochrane, LILACS, and BBO databases from 1966 to 2008 in English, Portuguese and Spanish, including transversal and longitudinal studies. **Results:** Although 207 studies were found, only 11 were selected. The manifestation most frequently reported in the literature was gingival growth associated with the use of immunosuppressive drugs and calcium channel blockers. Only three articles had an epidemiological survey character. **Conclusion:** Oral health care of renal transplant recipients must be a standard practice, and knowing its main alterations is crucial for prevention and control through early diagnosis, effective treatment, and favorable prognosis.

KEYWORDS: Oral Manifestations, Kidney Transplantation, Immunosuppressive Agents, Systematic Review.

INTRODUÇÃO

Pacientes com insuficiência renal crônica terminal necessitam de terapia renal substitutiva por modalidade dialítica ou pela realização de transplante renal. Entre as terapias, o transplante

renal oferece maior sobrevida e melhor qualidade de vida (1, 2). O Brasil possui um dos maiores programas público de transplantes de órgãos e tecidos do mundo, segundo dados do Ministério da Saúde (3), e é o segundo país com maior número de transplan-

LIBIA AUGUSTA MACIEL GONDIM – Mestranda em Odontologia Preventiva e Social pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte – Bolsista da CAPES.

CRISTINA RUAN FERREIRA DE ARAÚJO – Doutoranda em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN. Professora de Histologia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG.

MARIA ÂNGELA FERNANDES FERREIRA – Doutora em Odontopediatria pela Universidade de Pernambuco – UPE. Prof. Dr. do Curso de Pós-Graduação em Odontologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN.

ANA MIRYAN COSTA DE MEDEIROS – Doutora em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Prof. Dr. do Curso de Pós-Graduação em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN.

SHIRLEY SUELY SOARES VERAS MACIEL – Doutora em Saúde Coletiva pela Universidade de Pernambuco – UPE. Prof. do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Caruaru – FOC/ASCES e do Centro de Estudos Superiores de Mació – Cesium.

FRANCINEUMA LEITE TABOSA – Graduada em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Caruaru. Bolsista de Iniciação Científica.

Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

✉ Endereço para correspondência:

Libia Augusta Maciel Gondim
Av. Senador Salgado Filho, 1787
59056-000 – Natal, RN – Brasil
☎ (81) 8801-3857
✉ libiamaciel@hotmail.com

tes, em detrimento apenas dos Estados Unidos.

Atualmente, as taxas de sobrevida das pessoas com transplante são elevadas, em decorrência do maior conhecimento do processo de rejeição, dos avanços nos métodos de prevenção, da melhoria do cuidado do paciente e do desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras para a prevenção da rejeição ao órgão transplantado (4). Dessa forma, os profissionais de saúde tendem, nos próximos anos, a tratar um número cada vez maior de pacientes imunocomprometidos, isto porque pessoas com doenças letais continuam

Recebido: 8/12/2008 – Aprovado: 5/2/2009

sobrevivendo; entre elas estão os que se submetem aos transplantes de órgãos.

Um efeito colateral do processo pós-transplante é o desenvolvimento de infecções oportunistas, as quais são a maior causa de morbidade e mortalidade como resultado da imunossupressão (5). Vários estudos têm mostrado a cavidade oral dos receptores de transplante renal como um ambiente favorável ao desenvolvimento dessas infecções oportunistas (2, 6-8), bem como outros tipos de manifestações estomatológicas, tais como alterações teciduais (2, 4-15) e lesões malignas (4, 7, 9). Entre os diferentes tipos de lesões orais que podem ocorrer, as mais frequentes são crescimento gengival, candidíase e leucoplasia pilosa.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar, através de uma revisão sistemática da literatura, publicações cujo desfecho fosse traçar as principais manifestações estomatológicas em Receptores de Transplante Renal (RTR).

MÉTODOS

Fontes pesquisadas

Neste estudo, foram realizadas buscas bibliográficas a partir das bases de dados Medline [National Library of Medicine, Estados Unidos da América (EUA)], Cochrane (The Cochrane Library, Canadá), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde), BBO (Bibliografia Brasileira de Odontologia).

Estratégia de busca

Optou-se por selecionar artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais, considerando-se o período de 1966 a 2008, nos idiomas inglês, português e espanhol. A estratégia de busca utilizada foi através dos descritores de assunto: "enxerto de rim" or "transplantação de rim" or "transplante de rim" or "transplantação renal" or "transplante renal" and cavidade oral" or "índice de higiene oral" or "mucosa

oral" or "mucosite oral" or "cancer bucal" or "candidíase bucal" or "cavidade bucal" or "ceratose bucal" or "diagnóstico bucal" or "herpes simples bucal" or "leucoedema bucal" or "leucoplasia bucal" or "líquen plano bucal" or "mucosa bucal" or "patologia bucal" or "saúde bucal" or "hiperplasia gengival" or "língua do fumante" or "língua pilosa"; e com o propósto de refinar, das palavras: prevalence or incidence or cross-sectional or survey or transversal ou longitudinal. As publicações foram selecionadas dos resultados da pesquisa por seus títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão.

Crítérios de inclusão

Incluíram-se estudos observacionais do tipo: seccional e longitudinal (coorte prospectivo), que tiveram como objetivo verificar as manifestações estomatológicas em receptores de transplante renal, cujos desfechos consistissem nas principais manifestações estomatológicas associadas à imunossupressão nos receptores de transplante renal.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos estudos cuja avaliação foi baseada no tratamento das lesões (de intervenção), estudos *in vitro*, de revisão da literatura e relatos de caso, e/ou que não estivesse relacionado às características clínicas das manifestações estomatológicas nem ao estado de imunossupressão do paciente.

Análise dos dados

Todas as publicações incluídas foram avaliadas, independentemente, por dois revisores. Discordâncias entre os revisores foram solucionadas através de discussão, até um consenso final. Os artigos incluídos foram sistematizados em tabela para análise dos dados.

RESULTADOS

Foi identificado um total de 207 estudos, dos quais apenas 11 (Tabe-

las 1 e 2) foram selecionados por contemplar os critérios adotados.

A manifestação mais frequentemente relatada na literatura foi o crescimento gengival associado ao uso de drogas imunossupressoras e os bloqueadores dos canais de cálcio, sendo inicialmente referenciado por Friskopp & Klintmalm (1986) dentre os artigos primários incluídos. A droga imunossupressora mais utilizada foi a ciclosporina. Apenas três artigos (2, 6, 8) apresentavam caráter de levantamento epidemiológico, incluindo diferentes condições de manifestações bucais nos receptores de transplante renal, como candidíase, herpes simples, língua saburrosa e leucoplasia pilosa. Vale salientar que 4 artigos alertam sobre lesões potencialmente malignas (2, 6, 7, 9), que necessitam de acompanhamento por uma equipe multiprofissional, tais como lesões leucoplásicas, e lesões já instaladas como os carcinomas de células escamosas de lábio (7). King et al. (9) (1995) verificaram que 14% dos receptores de transplante renal tinham lesões de lábio e que todas as lesões afetaram a área de vermelhidão do lábio inferior.

Outra manifestação frequentemente encontrada nesta população foi a candidíase (2, 6, 8). A colonização por *Candida* variou de 59% a 64,5% (7, 8), sendo relacionada ao uso de imunossupressores (7).

DISCUSSÃO

A revisão sistemática é um método de pesquisa que permite agrupar estudos primários, extraído deles a melhor evidência científica. Nesta revisão, buscou-se identificar as principais manifestações estomatológicas nos receptores de transplante renal submetidos à terapia imunossupressora. Algumas limitações foram encontradas para tal objetivo: 1) existem poucos estudos na literatura com caráter de levantamento epidemiológico; 2) incluíram-se apenas os idiomas inglês, português e espanhol; 3) a base de dados EMBASE (Excerpta Medica Database) tem

TABELA 1 – Caracterização dos estudos seccionais segundo autor/ano, grupo avaliado, níveis de imunossupressão, metodologia e resultado. Brasil, Natal-RN, 2008

Autor/ ano	Grupo	Imunossupressor	Métodos	n	Resultados
Thomason et al. (1993)	RTR	(mg/dia) CSA300	Índice de placa de Silness e Loe (1964); índice de sangramento papilar de Saxer & Muhlemann (1975);	32	71,8% da amostra apresentaram HG; 48% HG tomava CSA+NIF; 37,5% apenas CSA.
		(mg/dia) CSA + NIF 350	Profundidade de sondagem (P.C.P., Hu-Friedy); crescimento gengival avaliado por modelos de estudo proposto por Seymour et al. (1985).	23	
King et al. (1994)	RTRCS	(mg/kg) CSA 3,1 ± 2,3 Pre 0,13 ± 0,05 Aza 1,69 ± 0,51	Critério diagnóstico baseado nas características clínicas da lesão, no EC-Clearinghouse (1991); Severidade do crescimento gengival descrito por Aas (1963)	159 160	22% (n=35) Crescimento gengival; Severidade do crescimento gengival leve (n=25); 11,3% (n=18) leucoplasia pilosa; 10,7% (n=17) leucoplasia; 10,1% (n=16) candidíase bucal.
King G et al. (1995)	RTRCS	(mg/kg) CSA 3,14 ± 2,31 Pre 0,13 ± 0,05 Aza 1,69 ± 0,51	Diagnóstico clínico para leucoplasia segundo Organização Mundial de Saúde e confirmado pelo histopatológico; Consumo de álcool e cigarro; Exposição solar.	160 160	14% (n=23) apresentou lesão no lábio (Queilite); 13% leucoplasia; 8% lesões displásicas; 1,2% carcinoma de células escamosas.
Rosa-Garcia et al. (2005)	RTR	(mg/kg) CSA 3,2 ± 1,2 Pre 0,19 ± 0,10 Aza 1,6 ± 0,6	Critério diagnóstico baseado nas características clínicas da lesão, bem como no EC-Clearinghouse (1991); Severidade do crescimento gengival segundo o índice de Angelo e Goaz, modificado por Pernu (1992); Índice de higiene oral simplificado.	90	49% (n=44) Crescimento gengival; Severidade do crescimento gengival moderado (n=25); 22,2% (n=20) Língua saburrosa; 18,7% (n=17) Candidíase bucal; 12,2% (n=11) Leucoplasia pilosa; 7,8% (n=7) Herpes simples.
Vescovi et al. (2005)	RTR	(mg/dia) CSA ≤ 250 > 250	Índice de crescimento gengival segundo Vescovi (1997); índice de placa de Silness e Loe (1964).	121	48,4% Crescimento gengival.
Spolidorio et al. (2006)	RTR	(mg/kg) TCR 1,0±0,5 CSA 10,0±10,0	Índice de placa visível; índice de sangramento gengival e sangramento à sondagem segundo Axelsson & Lindhe (1975); Wondimu et al. (2001): coleta de saliva para identificação de <i>Candida sp.</i> ; Crescimento gengival determinado por pseudobolsas com profundidade de sondagem e ≥ 4mm segundo Wondimu et al. 1993, 2001.	155	47,7% (n=74) Crescimento gengival; 6,4% (n=10) Herpes simples; 1,9% (n=3) Carcinoma de células escamosas de lábio; 64,5% (n=100) colonizados por <i>Candida</i> , sendo nos que usavam TCR (n=20) encontrou-se apenas <i>C. albicans</i> (n=17) e <i>C. dubliniensis</i> (n=3). Entre os que usavam CSA (n=80): <i>C. albicans</i> (n=66), <i>C. dubliniensis</i> (n=10), <i>C. parapsilosis</i> (n=2), <i>C. krusei</i> (n=1), <i>C. tropicalis</i> (n=10).
Costa FO et al. (2006)	Grupo 1: CSA Grupo 2: TCR	(µg/l) CSA 183 CSA + BCC 179,5 (µg/l) TCR 12,2 TCR + BCC 9,5	Índice de placa de Silness e Loe (1964); Índice de sangramento papilar de Saxer & Muhlemann (1975); O ponto de corte para o diagnóstico de crescimento gengival significativo clinicamente foi estabelecido para indivíduos com escores de crescimento e ≥ 30, de acordo com estudos prévios (Seymour & Jacobs, 1992; Thomason & Seymour, 1993; Pernu et al. 1992).	451 134	CSA: 38,1% com crescimento gengival; TCR: 17,9% com crescimento gengival; A severidade do crescimento gengival foi maior no grupo CSA (29,03% x 16,9%); O uso concomitante de CSA e TCR com bloqueadores dos canais de cálcio aumentam a prevalência de crescimento gengival.

RTR = Receptor de Transplante Renal; CS = Grupo-Controlé Saudável; CSA = Ciclosporina; Pre = Prednisona; Aza = Azatioprina; BCC = Bloqueadores dos Canais de Cálcio.

TABELA 2 – Caracterização dos estudos longitudinais segundo autor / ano, grupo, droga imunossupressora, período de avaliação, unidades amostrais e resultados. Natal – RN / Brasil, 2008

Autor/ano	Grupo	Imunossupressor	Período	Métodos	n	Resultados
Greenberg & Cohen (1977)	RTR	(mg/dia) AZA 118 Pred 19	10 meses	Avaliação clínica e microbiológica; índice gengival e de placa de Løe e índice de cálculo e periodontal de Ramfjord.	27	14,8% (n=4) abscesso agudo; 11,1% (n=3) úlceras orais; 7,4% (n=2) abscesso crônico; 3,7% (n=1) candidíase; 59% (n=16) colonização por <i>Candida</i> .
Friskopp & Klintmalm (1986)	RTR	(mg/kg) CSA 6,8±2,0	4-12 meses	Índice de placa segundo Ainamo e Bay (1975); Índice periodontal comunitário de necessidade de tratamento segundo a Organização Mundial de Saúde; e crescimento gengival, classificado em leve, moderado e severo.	30	81% (n=26) com crescimento gengival CSA, enquanto nenhum (n=0) do grupo AZA; 61,54% (n=16) crescimento gengival leve.
		(mg/kg) Aza 1,4±0,7			29	
Varga & Mair (1998)	RTR	CSA	Pré-TX; Após transplante: 4-6 semanas 10-12 16 20	Índice de sangramento papilar de Muhlemann (1977); Índice de placa de Silness & Løe (1964); Índice periodontal comunitário de necessidade de tratamento segundo Cutress et al. (1987); Índice de crescimento gengival proposto por Seymour (1985)	35	82,8% (n=29) desenvolveram crescimento gengival; 45,8% (n=16) leve; Todos os pacientes do grupo severo tinham evidência de HG antes do transplante.
Sekiguchi et al. (2007)	RTR	µg/ml CSA 297,05 ± 41,25 231 ± 38,98 147,35 ± 16,97	Pré-TX 30 dias 31-90 +90 dias	Índices de placa, distância entre a margem gengival e a junção esmalte-cemento, profundidade de sondagem, inserção clínica de acordo com Silness e Løe (1964); O ponto de corte para o diagnóstico de crescimento gengival significativo clinicamente foi estabelecido para indivíduos com escores de crescimento e ≥ 30, de acordo com estudos prévios (Seymour & Jacobs, 1992; Thomason et al. 1993).	40	6,4% do grupo TCR e 17,9% do CSA apresentou crescimento gengival após 90 dias; Não houve diferença estatisticamente significativa.
		µg/ml TCR 16,65 ± 1,46 12,40 ± 1,39 10,35 ± 2,27 8,80 ± 2,41				

RTR = Receptores de Transplante Renal; µg/ml = Níveis séricos da droga em µg/ml; CS = Grupo-Controle Saudável; CSA = Ciclosporina; TCR = Tacrolimus; Pred = Prednisona; Aza = Azatioprina.

acesso restrito aos associados, utilizando-se assim os demais bancos de referência para a pesquisa; 4) alguns artigos foram excluídos por não citarem os seus critérios diagnósticos, de inclusão/exclusão, e perdas amostrais; 5) o grupo-controle de alguns estudos eram pessoas saudáveis; 6) os dados foram tão heterogêneos que o resultado da síntese através de uma meta-análise não seria confiável.

Nos artigos incluídos, o tipo de alteração mais prevalente na mucosa oral foi o crescimento gengival, variando de 6,4% a 82,8% (2, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15). O crescimento gengival é resultante de uma proliferação celular exacerbada, sendo uma alteração bem conhecida nos receptores de transplante renal associada ao uso de medicações imunossupressoras, principalmente ao uso da ciclosporina (CSA) (2, 6, 10, 13) e aguçada pela associação dos bloqueadores dos canais de cálcio (6, 7, 14, 15).

Visto que a maioria dos estudos associa o crescimento gengival ao uso da ciclosporina, o *tacrolimus* tem sido gradualmente introduzido no tratamento dos RTR, sendo uma alternativa no esquema terapêutico para aqueles que apresentam crescimento gengival. Entretanto, Costa et al. (15) alertam para poucos estudos relacionados ao efeito do *tacrolimus* (TCR), enfatizando que, em sua pesquisa, 17,9% (n=134) da amostra com crescimento gengival usavam *tacrolimus*. No entanto, a inferência deste resultado deve ser vista com ressalva, porque 62,5% dos pacientes fizeram uso de ciclosporina anteriormente.

No entanto, Spolidorio et al. (7) verificaram que dos 67 pacientes que usavam *tacrolimus* nenhum apresentou crescimento gengival. Vale salientar que o tipo de estudo desenvolvido pelos autores, do tipo seccional, não é um desenho adequado para responder questões relacionadas ao risco de adoecer. O mais apropriado seria uma coorte prospectiva, para que se pudesse acompanhar, por um determinado tempo, a verdadeira influência das drogas no desenvolvimento do crescimento

gengival. Ressalta-se ainda a importância de um método acurado e unificado para mensurar os níveis de drogas imunossupressoras ingeridos pelos RTR, pois os níveis não foram claramente explicitados no trabalho ou foram aferidos de modo diferente entre os estudos (níveis séricos, valores brutos – mg/dia –, mediana, média).

Com o propósito de avaliar a influência da imunomodulação nas condições orais de receptores de transplante renal, dois dos estudos incluídos verificaram a presença de crescimento gengival pré e pós-transplante (11, 12). No estudo de Varga et al. (12), o mais importante achado foi que todos os pacientes no grupo “severo” tinham evidências de crescimento gengival antes do transplante. Não houve associação entre severidade e os níveis de ciclosporina sérica, sugerindo que fatores periodontais, em lugar de fatores farmacológicos, afetem a severidade da resposta. Vale salientar que este estudo apresentou um desenho apropriado para responder a questão, com limitação do número do tamanho da amostra, apesar de ser compreensível pela dificuldade de se acompanhar o insuficiente renal crônico até a realização do transplante. Este trabalho apresentou a mais alta taxa de crescimento gengival dos artigos incluídos.

Algumas pesquisas indicam uma maior probabilidade do desenvolvimento do crescimento gengival em pacientes que ingerem ciclosporina associada aos bloqueadores dos canais de cálcio do que aqueles que ingerem apenas ciclosporina (7, 14, 15). Thomson et al. (14) sugeriram que a combinação das drogas aumenta a magnitude da resposta nos pacientes que desenvolvem o crescimento gengival.

Para prevenir a possível influência dos bloqueadores dos canais de cálcio nos tecidos gengivais, Sekiguchi et al. (11) acompanharam 40 pacientes, dos quais 20 usavam CSA e 20 TCR na ausência dos bloqueadores dos canais de cálcio. Examinando-os antes do transplante e 30, 30-90 e mais de 90 dias após o transplante, verificaram que

o grupo *tacrolimus* apresentou uma média de crescimento gengival de 6,4% após 90 dias de transplante. Por outro lado, o grupo CSA foi de 8,9% após 30 dias, sendo a média de crescimento gengival significativamente menor no grupo TCR do que no grupo CSA após 30 e 90 dias. No entanto, considera-se um curto prazo para se afirmar os benefícios do *tacrolimus*, devendo-se levar em consideração o custo-benefício do uso desta droga no decorrer do tempo, precisando-se conhecer detalhadamente os efeitos secundários da mesma não só na cavidade bucal como em todo o organismo.

Vários fatores podem estar associados ao crescimento gengival, como predisposição genética, gênero, idade, dosagem e duração de CSA e o biofilme dental. No entanto, ainda é incerta a etiopatogenia do crescimento gengival. Alguns sugerem que a inflamação gengival não está envolvida na patogênese do crescimento gengival (7, 12), ao contrário de outros autores, que indicam a associação da má higiene oral e o crescimento gengival (2, 11, 13, 14) e outros que justificam a dificuldade em determinar a contribuição das alterações inflamatórias em relação à interação entre drogas e fibroblastos gengivais (7, 10, 13, 14).

A ampla variação relatada na prevalência de crescimento gengival induzida por drogas em pacientes transplantados renais pode ser devido tanto ao número quanto a variações intrínsecas nas amostras das populações, padrão de higiene oral, e o critério metodológico usado para definir o crescimento gengival. Muitas das investigações clínicas não usam um índice padrão para quantificar o crescimento nem realizam a calibração do examinador, prejudicando o resultado da mesma.

Apesar de o crescimento gengival ser a alteração mais comumente encontrada em tais estudos, vale salientar a importância do diagnóstico precoce de outros tipos de manifestações estomatológicas, tais como candidíase, língua saburrosa, infecção herpética, lesões

com potencial carcinogênico, tais como as leucoplasias, queilite actínica, eritroplesia, entre outros. Muitos artigos foram publicados sobre crescimento gengival em pacientes transplantados renais, porém estudos com caráter de levantamento epidemiológico sobre outras manifestações estomatológicas na mucosa oral desses pacientes são escassos.

Dentre os artigos incluídos, apenas 3 contemplaram esse propósito (2, 6, 8). O estudo mais antigo inserido nesta revisão sistemática apresentou como principais complicações orais em 10 meses de acompanhamento os abscessos agudos e úlceras orais e alertou ao elevado percentual – 59% – de colonização por *Candida*, embora apenas um paciente apresentasse sinais clínicos da doença (8).

A candidíase é uma infecção oportunista comumente vista nos RTRs, consistindo em fator de risco local e sistêmico (2). Sua prevalência variou de 3,7% a 18,7% (2, 8), sendo a forma mais frequente a eritematosa. A colonização por *Candida sp.* variou de 59% a 64,5%, sendo sugerido que as medicações imunossupressoras aumentam a predisposição a colonização fúngica oral (7, 8).

Merece destaque a língua saburrosa, pois é uma alteração raramente mencionada na literatura nesta população, e em apenas um estudo foi relatada com prevalência de 22,2% para uma população de 90 pacientes (2), sendo esta alteração mais comum em pacientes com menos de um ano após o transplante e não se encontrou associação entre a prevalência e níveis séricos de CsA, função renal ou higiene oral. Sabe-se que a língua saburrosa pode servir de hábitat para vários microrganismos e dessa forma contribuir para o desenvolvimento de infecções oportunistas e até mesmo bacteremias.

CONCLUSÕES

Apesar das limitações metodológicas e dificuldade de comparação entre os estudos, encontrou-se que dos 11 artigos incluídos, apenas três artigos (2, 6, 8) responderam ao propósito da revisão que foi caracterizar as principais manifestações estomatológicas dos receptores de transplante renal, sendo os demais relacionados com a alteração mais frequente – o crescimento gengival.

Visto que o diagnóstico da situação é essencial para a elaboração de qualquer programa de atenção à saúde, servindo de subsídios ao planejamento e implementação de programas de prevenção e controle, o cuidado com a saúde oral dos receptores de transplante renal deve ser considerado uma conduta padrão e conhecer suas principais alterações é primordial para um diagnóstico precoce, tratamento eficaz e prognóstico favorável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Santos PR, Pontes LRSK. Mudança do nível de qualidade de vida em portadores de insuficiência renal crônica terminal durante seguimento de 12 meses. *Rev Assoc Med Bras.* 2007; 53(4): 329-34.
- de la Rosa García E, Padilla AM, Camacho MEI, Ramírez MAB. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 10:196-204.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema nacional de transplantes. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1004 [acessado em 20/08/2008].
- Al-Mohaya MA, Darwazeh A, Al-Khudaïr W. Oral fungal colonization and oral candidiasis in renal transplant patients: the relationship to Miswak use. *Oral Surg Oral Med Oral Patol Oral Radiol Endod.* 2002; 93:455-60.
- Hwang EA, Kang MJ, Han SY, Park SB, Kim HC. Viral infection following kidney transplantation: long-term follow-up in a single center. *Transplant Proc.* 2004; 36:2118-19.
- King GN, Healy CM, Glover MT, Kwan JTC, Willinas DM, Leigh IM, et al. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78(6):718-26.
- Spolidorio LC, Spolidorio DMP, Massucato EMS, Neppelenbroek KH, Campanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral Diseases* (2006) v.12: 309-314.
- Greenberg MS, Cohen G. Oral Infection in immunosuppressed renal transplant patients. *Oral Surg.* 1977; 47:879-85.
- King GN, Healy CM, Glover MT, Glover MT, et al. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal transplant recipients. *The new England journal of medicine.* 1995; 332(16): 1052-57.
- Friskopp J & Klintmalm G. Gingival enlargement. A comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swed Dent J.* 1986; 10:85-92.
- Sekiguchi RT, Paixão CG, Saraiva L, Romito GA, Pannuti CM, Lotufo RFM. Incidence of tacrolimus-induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers: a short-term study. *J Clin Periodontol.* 2007; 34: 545-550.
- Varga E, Lennon MA, Mair LH. Pre-transplant gingival hyperplasia predicts severe cyclosporin-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Clin Periodontol.* 1998; 25: 225-230, 1998.
- Vescovi P, Meleti M, Manfredi M, Merigo E, Pedrazzi G. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: a clinical-epidemiological evaluation of 121 italian renal transplant recipients. *J Periodontol.* 2005; 76(8): 1259-64.
- Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporine and nifedipine induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1993; 20: 37-40.
- Costa FO, Ferreira SD, Cota LOM, Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol.* 2006; 77(6): 969-975.

N°: **Anexo B****INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DE PACIENTES RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL****PARTE I**

Nome: _____ Data: _____ FONE: _____

Endereço: _____

Profissão: _____

Sexo: 01- feminino 02 – masculino

Idade: _____

Transplante: () 1º () 2º () 3º

Tempo que fez a Cirurgia: _____ anos _____ meses

Temp_TX: _____ meses

Peso: _____ kg

FUNÇÃO RENAL

Uréia: _____

Creatinina: _____

HEMATOLÓGICO

HEMOGLOBINA – HB: _____

HEMATÓCRITO – HT: _____

VOLUME CORPUSCULAR MÉDIO – VCM: _____

LEUCÓCITOS TOTAL (WBC): _____

BASTONETES: _____

SEGMENTADOS: _____

EOSINÓFILOS: _____

LINFÓCITOS: _____

MONÓCITOS: _____

PLAQUETAS: _____

IMUNOSSUPRESSORES

CICLOSPORINA: _____ mg

TACROLIMUS: _____ mg

MICOFENOLATO MOFETIL: _____ mg

SIROLIMUS: _____ mg

PREDNISONA: _____ mg

AZATIOPRINA: _____ mg

NÍVEIS SÉRICO

CICLOSPORINA: _____

TACROLIMUS: _____

SIROLIMUS (RAPAMUNE): _____

ANTI-HIPERTENSIVOS

NIFEDIPINA: _____ mg

ADRALAZINA: _____ mg

ELENCO DE VARIÁVEIS

Sexo: _____

Idade: _____

Nume_TX: _____

Peso: _____ Kg

Uréia_sér: _____

Creat_sér: _____

HB: _____

HT: _____

VCM: _____

WBC: _____

BAST: _____

SG: _____

EOSI: _____

LINF: _____

MONO: _____

PLQ: _____

CSA: _____

TCR: _____

MMF: _____

SRM: _____

PRED: _____

AZA: _____

CSA: _____

TCR: _____

RAPA: _____

NIFED: _____

HADRA: _____

PROPANOLOL: _____ mg

ATENSINA, CLONIDINA: _____ mg

FUROSEMIDA: _____ mg

ANTI-INFECCIOSOS

SULFAMETOXAZOL (400 mg) + TRIMETROPINA (80 mg): _____ mg

NISTATINA: _____ mg

OUTROS

ATORVASTATINA SÓDICA/CÁLCIA, LIPTOR, LIPID: _____ mg

ÁCIDO FÓLICO: _____ mg

COMPLEXO B: _____ mg

ETIOLOGIA DA NECESSIDADE DO TRANSPLANTE**Causa da necessidade de transplante**

01 - Nefropatia diabética

02 - Hipertensão arterial

03 - Glomerulonefrite crônica

04 - Rins policísticos

05 - Outras causas: _____

COMPATIBILIDADE

Doador: 01 – vivo 02 – cadavérico

Fez uso de antibiótico nos últimos três meses? 1 - Sim 2- Não

Nome da medicação: _____

Posologia: _____ mg _____ horas _____ dias

INFECÇÃO DO RECEPTOR PELO CMV:

() 1 – sim : () IgG () IgM _____ (1=SIM/2=NÃO)

() 2 – não

INFECÇÃO DO DOADOR PELO CMV:

() 1 – sim : () IgG () IgM

() 2 – não

AVALIAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA

Número de automóveis: _____

Nº de aparelhos de TV em cores: _____

Nº de rádios: _____

Nº de banheiros: _____

Nº de empregadas domésticas: _____

Posse de máquina de lavar roupa: _____

Posse de vídeo cassete ou DVD: _____

Nível de instrução do CHEFE de família:

0 – Analfabeto ou até 3ª série

1 – 4ª série fundamental

2 – Fundamental completo

4 – Médio completo

8 – Superior completo

HÁBITOS**Tabagismo:** 1 - sim

2 - nunca fumou

3 - já fumou

Quantos anos você fumou? _____

PROP: _____

CLONID: _____

FURO: _____

SX_TMP: _____

NIST: _____

ATO_CAL: _____

AC_FOL: _____

COM_B: _____

CAUSA_TX: _____

DOA_TIP: _____

ANTIB_3M: _____

NOME: _____

mg_DIA: _____

CMV_REC: _____

IgG_REC: _____

IgM_REC: _____

CMV_DOA: _____

IgG_DOA: _____

IgM_DOA: _____

POD_AQUIS: _____

NIV_INST: _____

FUMA: _____

CIG_ANO: _____ anos

Quantos cigarros por dia? _____

CIG_DIA: _____

Etilismo: 1 - sim

2 - nunca bebeu

3 - já bebeu

ETILIS: _____

Quantos anos você bebeu? _____

ALC_ANOS: _____

Quantos dias na semana? _____

ALC_DIA: _____

Após o transplante renal você já percebeu alguma alteração na boca? 1 – sim / 2– não

ALT_BUC: _____

Se sim, o que (descreva).

DESCR: _____

Se sim, com quantos meses você percebeu que apareceu sinais e sintomas? _____

TEMP: _____

Sente sensação de boca seca?

Sensação ardência bucal?

1 – sim 2– não

1 – sim 2– não

BOC_SECA: _____

Sente gosto metálico?

Sente mau hálito?

1 – sim 2– não

1 – sim 2– não

GOST_MET: _____

ARD_BUC: _____

HALITOS: _____

Você usa para a higiene oral:

1 - escova + pasta

3 - escova + pasta+ fio dental + enxaguatório bucal

2 - escova + pasta+ fio dental

4 – escova+pasta+ enxaguatório

5 - nada

HIG_ORAL: _____

Quantas vezes no dia? _____

VEZ_DIA: _____

Após o transplante renal vocês obtiveram informações a respeito da higienização oral?

IHO_POSTx: _____

1 – Sim 2 – Não

Diagnóstico Clínico

0. Normal

5. Língua saburrosa

1. Infecção herpética

6. Hiperplasia gengival

2. Úlcera traumática

7. Gengivite necrosante aguda

3. Candidíase

8. Papiloma

3.1. Eritematosa

9. Tuberculose

3.2. Pseudomembranosa

10. Aspergilose

3.3. queilite angular

11. Queilite actínica

3.4. Atrófica crônica

12. Outros: _____

4. Leucoplasia pilosa

Localização

0- Linha cutâneo-mucosa

5 - Assoalho da boca

1 - Comissuras

6 – Língua

2 - Lábios

7 - Palato duro e/ou mole

3 - Sulco

8 - Crista alveolar/gengiva

4 - Mucosa oral

9 – sem registro

DIAG_ORAL1: _____

DIAG_ORAL2: _____

DIAG_ORAL3: _____

DIAG_ORAL4: _____

L1: _____

L2: _____

L3: _____

L4: _____

Índice de Hiperplasia Gengival

- 00 - Normal – sem sinais de crescimento gengival
 01 - Leve – gengiva com sinais iniciais de crescimento papilar;
 02 - Moderado – crescimento gengival cobrindo menos da metade da coroa clínica de qualquer um dos dentes
 03 - Severo – crescimento cobrindo metade ou mais da coroa clínica de qualquer um dos dentes.
 X – excluído (edêntulo)

HIP_GENG: ____

Índice de Higiene Oral Simplificado

Dentes	Código p/ placa	Código p/ cálculo
16V		
11V		
26V		
36L		
31V		
46L		

Registro do índice de placa:

- 0 – nenhuma biofilme visível
 1 – pouca biofilme visível
 2 – biofilme cobrindo mais de 1/3 e menos de 2/3 da superfície dental
 3 – placa cobrindo mais de 2/3 da superfície dental
 X – dente índice e substitutos inexistentes

IHO_S: _____

Registro do índice de cálculo

- 0 – nenhum cálculo supragengival observado
 1 – pouco cálculo supragengival observado
 2 – cálculo supragengival cobrindo mais de 1/3 e menos de 2/3 da superfície dental
 3 – cálculo supragengival cobrindo mais de 2/3 da superfície dental
 X – dente índice e substituto inexistentes

Índice CPO

	18	17	16	55	54	53	52	51	61	62	63	64	65	26	27	28
Coroa																

	48	47	46	85	84	83	82	81	71	72	73	74	75	36	37	38
Coroa																

Decíduos	Permanente	Condição
A	0	SADIO
B	1	CARIADO
C	2	RESTAURADO C/ CÁRIE
D	3	RESTAURADO SEM CÁRIE
E	4	PERDIDO POR CÁRIE
P	X	PERDIDO POR OUTRAS RAZÕES

CARIE_P: _____

PERD_P: _____

OBT_P: _____

CAR_D: _____

PERD_D: _____

OBT_D: _____

OBSERVAÇÕES:

Anexo C



Carta de Anuência

Ilmo. Diretor Drº Gilmar Amorin de Sousa

Eu Profª Drª Maria Ângela Fernandes Ferreira, orientando a mestranda (curso de pós-graduação em Odontologia da UFRN), Líbia Augusta Maciel Gondim, na pesquisa intitulada **Manifestações Orais em Pacientes Transplantados Renais do Hospital Universitário Onofre Lopes**, vimos através desta solicitar autorização para a coleta de dados no **Hospital Universitário Onofre Lopes**. Informamos que não haverá custos para a instituição e, na medida do possível, não iremos interferir na operacionalização e/ou nas atividades cotidianas da mesma. *Esclarecemos que tal autorização é uma pré-condição bioética para execução de qualquer estudo envolvendo seres humanos, sob qualquer forma ou dimensão, em consonância com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.*

Agradecemos antecipadamente seu apoio e compreensão, certos de sua colaboração para o desenvolvimento da pesquisa científica em nossa região.

Autorizo a realização da pesquisa nesta instituição.

Natal, 13 de novembro de 2007.

Anexo D



Carta de Anuência

Hmo. Prof Drº Antonio Lisboa Lopes Costa
Chefe de Departamento

Eu Profª Drª Maria Ângela Fernandes Ferreira, orientando a mestranda (curso de pós-graduação em Odontologia da UFRN), Líbia Augusta Maciel Gondim, na pesquisa intitulada **Manifestações Orais em Pacientes Transplantados Renais**, vimos através desta solicitar autorização para a coleta de dados na **Clínica de Estomatologia do Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte**. Informamos que não haverá custos para a instituição e, na medida do possível, não iremos interferir na operacionalização e/ou nas atividades cotidianas da mesma. Esclarecemos que tal autorização é uma pré-condição bioética para execução de qualquer estudo envolvendo seres humanos, sob qualquer forma ou dimensão, em consonância com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Agradecemos antecipadamente seu apoio e compreensão, certos de sua colaboração para o desenvolvimento da pesquisa científica em nossa região.

Autorizo a realização da pesquisa nesta instituição.

Natal, 12 de novembro de 2007

Antonio Lisboa Lopes Costa
Chefe do Departamento
de Odontologia

Anexo E



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este é um convite para você participar da pesquisa intitulada por **Manifestações Orais em Pacientes Transplantados Renais**, que é coordenada por **pela Profª Drª Maria Ângela Fernandes Ferreira**. Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade. **O objetivo desse estudo será de verificar as principais lesões orais em pacientes transplantados renais, bem como tratá-las.**

Caso decida aceitar o convite, você será submetido(a) ao(s) seguinte(s) procedimentos: **exame clínico da boca e quando encontrada alguma alteração bucal, será oferecido tratamento**. Os riscos envolvidos com sua participação são **inerentes ao exame clínico**, que serão minimizados através das seguintes providências: **devida esterilização dos materiais, uso de luvas descartáveis, gaze e jaleco**. Você terá os seguintes benefícios ao participar da pesquisa: **avaliação e acompanhamento após o transplante por uma equipe (Cirurgião-dentista - Departamento de Odontologia da UFRN) apta a diagnosticar e tratar - quando necessário; além de contribuir para o conhecimento sobre as condições da cavidade oral (boca) nesse grupo de pacientes.**

Todas as informações obtidas serão sigilosas e seu nome não será identificado em nenhum momento. Os dados serão guardados em local seguro e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários. Você ficará com uma cópia deste Termo e toda a dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para o responsável, no **endereço: Av Senador Salgado Filho 1787 - Lagoa Nova CEP 59056-000 - Natal - RN – Brasil. Telefones para Contato: 84-3215-4133; e-mail: cmos@dod.ufrn.br**

Declaro que compreendi os objetivos desta pesquisa, como ela será realizada, os riscos e benefícios envolvidos e concordo em participar voluntariamente da pesquisa **Manifestações Orais em Receptores de Transplante Renal**.

Nome:

Pesquisador responsável:
Maria Ângela Fernandes Ferreira
 Av Senador Salgado Filho 1787 - Lagoa Nova CEP 59056-000 - Natal - RN - Brasil
 Fone: 84-3215-4133



Anexo F



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ONOFRE LOPES (CEP-HUOL)

CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes (CEP-HUOL), divisão – Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Animais, analisou o projeto:

Título: Manifestações Oraís em Pacientes Transplantados Renais do Hospital Universitário Onofre Lopes.

Protocolo – 152/07.

Pesquisador Responsável: Maria Ângela Fernandes Ferreira.

Este projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, em reunião extra-ordinária do CEP-HUOL realizada no dia 04 de abril de 2008. Toda e qualquer alteração no projeto/protocolo de pesquisa, assim como eventos adversos que venham a ocorrer deverão ser comunicados oficialmente e imediatamente ao CEP-HUOL. O relatório final do projeto ou a cópia de sua publicação deverá ser encaminhado ao CEP/HUOL após o término do estudo, conforme cronograma, com a respectiva cópia da folha de rosto.

Natal, 04 de abril de 2008.

Áurea Nogueira de Melo
Vice-Coordenadora do CEP-HUOL

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Áurea', is written over the typed name of the Vice-Coordinator.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)