

PEDRO HENRIQUE SILVA DE JESUS

PREVALÊNCIA DE LESÕES BUCAIS EM TRANSPLANTADOS RENAIIS:  
CORRELAÇÃO COM A SOBREVIDA DO ENXERTO E COM O RISCO  
CARDIOVASCULAR

BRASÍLIA- DF

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PEDRO HENRIQUE SILVA DE JESUS

PREVALÊNCIA DE LESÕES BUCAIS EM TRANSPLANTADOS RENAIIS:  
CORRELAÇÃO COM A SOBREVIDA DO ENXERTO E COM O RISCO  
CARDIOVASCULAR

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Érica Negrini Lia

Brasília – DF

2013

Dedico este trabalho:

A Deus por todas as oportunidades em minhas vidas.

À minha família, pela força, formação e apoio indispensável.

Ao espírito da mulher (e sua família) que doou o rim e o pâncreas para mim.

A José Simões de Paiva Netto por ser uma referência em minha vida.

À Prof. Dra. ÉRICA Negrini Lia por acreditar em mim em todos os momentos.

## AGRADECIMENTOS

À **Neuza Lacerda de Almeida**, assistente social do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, cujo sorriso e a boa vontade me ajudaram durante a coleta de dados.

À **Juliana Trehch Abumansur** por todo apoio e disposição em contribuir na coleta de dados em Ribeirão Preto/SP.

À **Professora Doutora Cristine Miron Stefani** por ter coexistido nesse projeto com tanto carinho e paciência.

Ao **Professor Doutor Eduardo Barbosa Coelho** pelo acolhimento, direcionamento, orientação e paciência.

À **Thaís Cristina Oliveira Afonso** por me apoiar com amor e paciência.

À **Dra. Wanessa Teixeira Bellíssimo-Rodrigues** pelo apoio indispensável durante a coleta de dados.

Aos meus professores pelo direcionamento ao longo da minha jornada acadêmica.

E aos amigos que estiveram ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

“Conhecer não é o bastante, precisamos aplicar. Desejar não é o suficiente, precisamos fazer”.

GOETHE

## RESUMO

**Introdução** O transplante renal é uma das principais modalidades de tratamento da doença renal crônica na atualidade. No entanto, ainda ocorrem perdas do enxerto, embora as causas e os fatores de risco não estejam totalmente claros. Além disso, sabe-se que a maior causa de mortalidade em transplantados renais é a doença cardiovascular. A saúde bucal pode apresentar impacto sobre este processo, visto que a presença de doença periodontal está relacionada à inflamação. Evidências apontam para uma associação entre a presença da doença periodontal com a ativação do sistema imunológico e com a formação de placas de aterosclerose, o que poderia, em teoria, aumentar o risco das complicações cardiovasculares ou mesmo da aceleração da perda do enxerto em pacientes transplantados renais. **Objetivo:** Avaliar as condições periodontais de transplantados renais acompanhados pelo ambulatório da Unidade de Transplante Renal (UTR) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), correlacionado-as com a evolução clínica do transplante renal e com risco cardiovascular. **Metodologia:** Pacientes transplantados renais foram submetidos a avaliação odontológica periodontal na qual foram determinados índice de placa, índice de sangramento papilar, índice de aumento gengival, extensão e gravidade da bolsa periodontal e do nível de inserção clínica (NIC). Dados do prontuário médico foram coletados, tais como idade, peso, gênero, data do transplante renal, característica do doador (vivo ou cadáver), medicamentos em uso, últimos valores de dosagem sérica de colesterol total, HDL e de creatinina, mensuração da pressão arterial sistólica e diastólica, presença de diabetes e tabagismo. Calculou-se a taxa de filtração glomerular (TFG) por meio do clearance estimado de creatinina, risco cardiovascular geral e o risco coronariano de Framingham. Os pacientes foram divididos em três grupos de períodos pós-transplante (0-11 meses, 1 a 3 anos, acima de 3 anos) e de acordo com a presença ou ausência de doença periodontal. A comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste de Kruskal Wallis seguido do pós-teste de Dunn ou ANOVA seguido pelo pós-teste de comparação múltipla de Tukey. O teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para dados categóricos. A relação entre o tempo pós-

transplante, a TFG ou o risco cardiovascular com a gravidade e extensão da bolsa periodontal e do NIC foram analisados por meio do coeficiente de correlação de Spearman. Os resultados foram considerados significativos para  $p \leq 0,05$ . **Resultados:** Foram avaliados 83 transplantados renais. A prevalência de lesões bucais entre os transplantados renais foi baixa e não diferiu significativamente em relação ao tempo pós-transplante. O padrão de higiene bucal e da inflamação gengival foi similar nos diferentes tempos pós-transplante. A extensão do NIC foi significativamente maior entre os pacientes com mais tempo pós-transplante [4,7(4,4 – 5,2);  $p=0,01$ ], e houve correlação positiva entre os mesmos ( $r=0,35$ ;  $p=0,001$ ). Não houve correlação entre a taxa de filtração glomerular e os parâmetros periodontais estudados e tampouco entre pacientes com e sem doença periodontal, denotando que a presença da doença periodontal não está associada à função renal e à perda do enxerto. O risco cardiovascular geral e o risco coronariano foram significativamente maiores entre os portadores de doença periodontal [8,2(5,0-24,7),  $p<0,0001$  ; 7(4,0-15,8),  $p=0,0009$ ] **Conclusão:** Em nossos achados não houve correlação entre a doença periodontal e a sobrevida do transplante renal. Entretanto, o risco cardiovascular mostrou-se significativamente maior nos portadores de doença periodontal.

Palavras-chave: transplante de rim; periodontite; risco cardiovascular; rejeição de transplante

## ABSTRACT

**Introduction** The kidney transplantation is major treatment modalities of chronic kidney disease at present. However, graft losses still occur, although the causes and risk factors are not totally clear. Furthermore, it is known that a major cause of mortality in renal transplant recipients is cardiovascular disease. Oral health can have an impact on this process, since the presence of periodontal disease is related to inflammation. Evidence points to an association between the presence of periodontal disease with immune system activation and the formation of atherosclerotic plaques, which could in theory increase the risk of cardiovascular complications or even acceleration of graft loss in renal transplant patients. **Objective:** To evaluate the periodontal conditions of kidney transplant followed by outpatient Renal Transplant Unit (RTU), Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - University of São Paulo (USP-HCFMRP), correlated them with the clinical renal transplantation and risk cardiovascular. **Metodologia:** Patients underwent kidney transplant dental evaluation which were determined in periodontal plaque index, papillary bleeding index, gingival index increased, extent and severity of periodontal pockets and clinical attachment level (NIC). Data were collected from medical records, such as age, weight, gender, date of renal transplantation, characteristic of donor (living or cadaver), current medication, past values of serum total cholesterol, HDL and creatinine, pressure measurement systolic and diastolic blood pressure, diabetes and smoking. It was estimated glomerular filtration rate (GFR) by estimated creatinine clearance, overall cardiovascular risk and the risk of coronary Framingham. Os patients were divided into three groups of post-transplant period (0-11 meses 1 to 3 years up to 3 years) and in accordance with the presence or absence of disease periodontal. A comparison between groups was performed using the Kruskal Wallis test followed by Dunn's post-test or ANOVA followed by post-test, Tukey's multiple comparison. The chi-square or Fisher's exact test was used for categorical data. The relationship between time post-transplantation, the GFR and cardiovascular risk with the severity and extent of periodontal pockets and NIC were analyzed using the Spearman correlation coefficient. The results were considered significant at  $p < 0.05$ . Results: We evaluated 83 renal

transplant recipients. The prevalence of oral lesions among renal transplant patients was low and did not differ significantly with respect to time after transplantation. The standard of oral hygiene and gingival inflammation was similar in the different post-transplant. The extent of periodontal attachment lost was significantly higher among patients with longer post-transplant [4.7 (4.4 to 5.2),  $p = 0.01$ ], and there was a positive correlation between them ( $r = 0,35$ ,  $p = 0.001$ ). There was no correlation between the rate of glomerular filtration and periodontal parameters studied, between patients with and without periodontal disease, indicating that the presence of periodontal disease is not associated with renal function and the loss of the graft. The overall cardiovascular risk and coronary risk were significantly higher in patients with periodontal disease [8.2 (5.0 to 24.7),  $p < 0.0001$ ; 7 (4.0 to 15.8),  $p = 0,0009$ ] **Conclusion:** In our findings there was no correlation between periodontal disease and kidney transplant survival. However, cardiovascular risk was significantly higher in patients with periodontal disease.

Keywords: kidney transplant; periodontitis; cardiovascular risk transplant rejection

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-**Variação dos valores de extensão e a gravidade da Bolsa Periodontal e do Nível de Inserção Clínica de acordo com o tempo de transplante .....24
- Figura 2-** Correlação entre o tempo de transplante (dias) e os parâmetros de avaliação periodontal .....25
- Figura 3-** Correlação entre o clearance de creatinina estimado e os parâmetros de avaliação periodontal.....26
- Figura 4-** Associação entre risco cardiovascular geral e risco de doença coronariana de Framingham com a presença de doença periodontal.....29
- Figura 5-** Clearance estimado de creatinina de acordo com a ausência e presença de doença periodontal.....29

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características sócio-demográficas e clínicas dos sujeitos incluídos no estudo, de acordo com o tempo de transplante renal.....	22
<b>Tabela 2</b> - Valores dos parâmetros de avaliação periodontal de acordo com tempo de transplante renal.....	23
<b>Tabela 3</b> – Coeficientes de correlação de Spearman entre o tempo pós-transplante (dias) e os parâmetros de avaliação periodontal.....	25
<b>Tabela 4</b> - Coeficientes de correlação de Spearman entre o clearance de creatinina e os parâmetros de avaliação periodontal.....	27
<b>Tabela 5</b> - Descrição das variáveis quantitativas de acordo com a presença ou ausência de doença periodontal.....	28

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

AG- Aumento Gengival

BP - Bolsa Periodontal

CAAE- Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CEP- Comitê de Ética em Pesquisa

CPITN- Índice de Necessidade de Tratamento Periodontal das Comunidades

EBP - Extensão da bolsa periodontal

ENIC - Extensão do nível de inserção clínica

FDA – Food and Drug Administration

FS- Faculdade Ciências da Saúde

GBP – Gravidade da bolsa periodontal

GNIC- Gravidade do nível de inserção clínica

HCFMRP-USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão

HDL- Lipoproteína de Alta Densidade

ng- nanograma

mL- mililitro

mTor- Alvo da Rapamicina em Mamíferos (Mammalian target of rapamycin)

NIC - Nível de inserção clínica

NODAT – Novos Diabéticos após Transplante

PCR- Proteína C reativa

SNT – Sistema Nacional de Transplantes

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Tcr- tacrolimus

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TX- Transplante

UETDI - Unidade Especial de Tratamento em Doenças Infecciosas

UnB- Universidade de Brasília

USP- Universidade de São Paulo

UTR- Unidade de transplante renal

## SUMÁRIO

1	Introdução.....	1
2	Revisão de Literatura .....	4
2.1	História do transplante.....	4
2.2	Características do transplante renal.....	4
2.2.1	Características da fase pré-transplante renal.....	4
2.2.2	Característica do pós- transplantedo.....	5
2.2.2.1	Regime imunossupressor.....	6
2.3	Fatores de risco para perda do transplante renal.....	8
2.4	Transplante renal e risco cardiovascular.....	9
2.4.1	Saúde bucal e transplante renal.....	10
3	Objetivos.....	13
3.1	Geral.....	13
3.2	Específicos.....	13
4	Material e Métodos .....	14
4.1	Tipo de estudo.....	14
4.2	Amostra .....	14
4.3	Aspectos éticos da pesquisa.....	14
4.4	Critério de inclusão e exclusão .....	15
4.5	Coleta de dados.....	15
4.5.1	Dados sócio-demográficos e história médica .....	15
4.5.2	Avaliação Odontológica.....	17
4.5.2.1	Exame das mucosas.....	17
4.5.2.2	Determinação do índice de placa.....	17

4.5.2.3 Determinação do índice de sangramento papilar .....	17
4.5.2.4 Determinação do índice de aumento gengival .....	18
4.5.2.5 Periograma e determinação da extensão e gravidade do nível de inserção clínica e da bolsa periodontal.....	19
4.5.2.6 Classificação de doença periodontal.....	20
4.6 Análise estatística.....	21
5 Resultados .....	22
5.1 Relação entre o tempo de transplante, clearance de creatinina e parâmetros de avaliação periodontal.....	22
5.1.1 Caracterização da amostra.....	22
5.1.2 Avaliação odontológica.....	23
5.1.3 Correlação entre o tempo pós-transplante e as condições periodontais.....	24
5.1.4 Correlação entre o clearance estimado de creatinina e as condições periodontais.....	26
5.2 Avaliação da associação entre doença periodontal e função renal e risco cardiovascular.....	27
5.2.1 Associação entre doença periodontal e risco cardiovascular.....	27
5.2.2 Associação entre doença periodontal e função renal.....	29
6. Discussão .....	30
7. Conclusões .....	36
8. Referências.....	37

## **APÊNDICES**

Apêndice 1- Ficha de dados sociais e médicos.....	43
Apêndice 2 – Ficha odontológica.....	44

## **ANEXO**

Anexo 1- Termo de aprovação junto ao CEP/FS/UnB.....	45
Anexo 2- Termo de concordância do CEP do HC da FMRP-USP.....	46
Anexo 3- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE).....	49

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante renal é uma das principais modalidades de tratamento da doença renal crônica na atualidade. No entanto, ainda ocorrem perdas do enxerto, embora as causas e os fatores de risco não estejam totalmente claros. Sabe-se que complicações cirúrgicas e respostas imunológicas estão relacionadas a essas perdas. Com o objetivo de prevenir rejeição celular e humoral a órgãos transplantados são utilizados medicamentos imunossupressores, sendo que doses mais elevadas destes são utilizadas especialmente nos primeiros meses após a cirurgia de transplante, visando a prevenção da rejeição aguda. Com a evolução clínica, há possibilidade de redução da dose de um ou mais medicamentos. Os esquemas imunossupressores de manutenção variam muito entre os centros de transplante, mas geralmente têm com base o esquema tríplice composto pelo uso de corticosteróides associado ao micofenolato de mofetila ou micofenolato sódico ou azatioprina e ainda a um inibidor de calcineurina como a ciclosporina ou tacrolimus ou, alternativamente a este, a associação com um inibidor da mTOR (proteína alvo da rapamicina) como a rapamicina, sirolimus ou o everolimus (1). Todos os medicamentos acima possuem efeitos adversos significativos.

Os inibidores da calcineurina aumentam o risco de doença cardiovascular, por elevar a pressão arterial e causar dislipidemias e podem contribuir para a perda do aloenxerto renal por causar nefrotoxicidade (2). Reações adversas na mucosa bucal também são relatadas, como o aparecimento de úlceras orais (2,3) e aumento gengival, dentre outras (4,5).

O aparecimento de úlceras orais também é relatado com a utilização de inibidores de mTOR. Em estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado, 33 pacientes transplantados renais mantidos em regime terapêutico com tacrolimus e micofenolato de mofetila, sem adição de corticóides apresentaram ulcerações orais importantes após a substituição do tacrolimus pelo sirolimus (2).

A presença de lesões bucais está relacionada à inflamação e evidências apontam para uma associação entre a presença destas lesões com ativação do sistema imunológico e com a formação de placas de aterosclerose (6,7), o que poderia, em teoria, aumentar o risco das complicações cardiovasculares ou mesmo da aceleração da perda do enxerto em pacientes com transplante renal.

A prevalência do aumento gengival, reação adversa mais relatada, varia entre 25 a 81% em pacientes medicados com ciclosporina, com ou sem associação de outras drogas (4). Já em pacientes sob uso de tacrolimus, a hiperplasia gengival parece ser menos prevalente e menos severa em comparação àqueles expostos ao regime com ciclosporina (5). Em indivíduos sob o uso de tacrolimus e na ausência de bloqueadores de canais de cálcio, variáveis como uso prévio de ciclosporina, o tempo de transplante e a dose de azatioprina foram fortemente associadas ao aumento gengival (4).

O uso concomitante de outras drogas, incluindo azatioprina, prednisolona e bloqueadores de canais de cálcio podem contribuir para o risco aumentado de efeitos adversos. Estes últimos, como a nifedipina, amlodipina, diltiazem e verapamil, utilizados para reduzir a pressão arterial em pós-transplantados, são relacionados à ocorrência de aumento gengival (4,5).

Além da hiperplasia gengival, há evidências da relação entre a periodontite crônica e doenças renais crônicas. Uma revisão de literatura publicada recentemente apontou que a terapia de substituição renal (considerando tanto a hemodiálise, quanto a diálise peritoneal e o transplante renal) pode afetar os tecidos periodontais, incluindo hiperplasia gengival em pacientes transplantados renais imunossuprimidos, e aumento dos níveis de placa bacteriana, cálculo e inflamação gengival, assim como possível aumento da prevalência e da gravidade da doença periodontal destrutiva em pacientes em estágio final de doenças renais em terapia dialítica. Além disso, a presença de periodontite não diagnosticada poderia ter efeitos significativos sobre a terapêutica e evolução clínicas do paciente renal crônico. A periodontite contribui para a carga inflamatória sistêmica total, incluindo a elevação da proteína C reativa (PCR) na população em geral. Considerando que as

complicações ateroscleróticas (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico) constituem as principais causas de mortalidade na população de pacientes renais crônicos em estágio final e o melhor preditor de morte cardíaca nesta população é a PCR, a periodontite poderia ser uma fonte oculta, mas tratável, de inflamação sistêmica na população de doentes renais crônicos. Assim, frente à forte associação entre carga inflamatória aumentada e complicações ateroscleróticas e a possível contribuição à inflamação sistêmica da periodontite, a condição periodontal de todos pacientes renais crônicos deveria ser cuidadosamente monitorada (8).

Apesar da escassez de estudos na literatura acerca do tema, há evidências da inter-relação entre o status periodontal, complicações clínicas dos transplantados renais e a perda do enxerto (11,12). Desta forma, o objetivo do presente estudo foi investigar essa associação com o intuito de compreender melhor a relação entre saúde bucal e a evolução do transplante renal.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### ***2.1 HISTÓRIA DO TRANSPLANTE***

O transplante de órgãos e tecidos no Brasil teve início no ano de 1964 na cidade do Rio de Janeiro. No ano seguinte, na cidade de São Paulo, ocorreu o primeiro transplante renal do país (13). Em 1997 foi criada a chamada Lei dos Transplantes (Lei nº 9.434), de 4 de fevereiro de 1997, que tratava da remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante, e o Decreto nº 2.268, de 30 de junho de 1997 que a regulamentou, na tentativa de minimizar as distorções e até mesmo injustiças na destinação dos órgãos(14). No dia 30 de junho de 1997, através deste mesmo decreto, foi criado no âmbito do Ministério da Saúde o Sistema Nacional de Transplantes, cuja atribuição é desenvolver o processo de captação e distribuição de tecidos, órgãos e partes retiradas do corpo humano para finalidades terapêuticas e transplantes (14). O Brasil configura hoje o maior serviço público de transplantes de órgãos do mundo. Segundo o Ministério da Saúde, em 2012 foram realizados 23,9 mil transplantes no país (15). Ao longo desses 49 anos além do crescimento do número de procedimentos, ocorreu um grande avanço nas técnicas cirúrgicas e na terapêutica medicamentosa.

### ***2.2 CARACTERÍSTICAS DO TRANSPLANTE RENAL***

#### ***2.2.1 CARACTERÍSTICAS DA FASE PRÉ-TRANSPLANTE RENAL***

O candidato a transplante renal deve apresentar doença renal crônica em estadio V caracterizada por taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a  $15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , ou insuficiência renal crônica dialítica, na qual a TFG encontra-se abaixo de  $10\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ . Os valores de normalidade para a TFG, ajustadas para a área de superfície corporal são de 90 a 120 mL/min para os homens e de 80 a 110 mL/min para as mulheres. A TFG é utilizada como referência para a função renal (16), sendo que valores inferiores a 60mL/min caracterizam a doença renal crônica. A baixa TFG causa a uremia elevada em

doentes na fase pré-transplante, quadro resultante dos efeitos tóxicos dos níveis elevados de resíduos nitrogenados e outros catabólitos no sangue (17).

Estes pacientes, em grande parte, também são acometidos de outras doenças, sendo as mais comuns a glomerulonefrite (24%), e a hipertensão arterial sistêmica (24%) o diabetes mellitus (17%) (18).

O paciente pode receber um enxerto renal de um doador vivo ou de um doador cadáver. No segundo caso, a autorização para doação de órgão é fornecida pela família do falecido, sendo que o transplante ocorre a partir da constatação da morte cerebral. A doação pode ser realizada ainda em vida, em caso de parentesco até 4º grau, ou com autorização judicial para não familiares, de acordo com a Lei 10.211/ 2001(15).

Quando a doação é de intervivos não aparentados, além dos exames de histocompatibilidade, há necessidade de autorização judicial de acordo com a Lei de Transplante – 8489 / 92(Brasil). Em caso de doador cadáver, a família do doador faz o consentimento para a doação, de acordo com a Lei 10.211/ 2001(14).

### ***2.2.2 CARACTERÍSTICAS DO PÓS- TRANSPLANTADO***

Nos primeiros instantes após o transplante renal, no receptor inicia-se a perfusão do rim transplantado, por meio da filtração do sangue nos glomérulos renais. A taxa de filtração glomerular inicialmente é baixa, mas aumenta progressivamente de acordo com a melhora da perfusão renal, atingindo posteriormente a estabilidade (19, 20).

Os primeiros trinta dias configuram o período de maior risco de complicações infecciosas, visto que doses maiores de medicamentos imunossupressores são utilizadas, tornando o paciente vulnerável a infecções. É comum a ocorrência de infecções oportunistas, como a candidíase, infecção por citomegalovírus, herpes vírus, dentre outras (21).

O estado urêmico antes observado na fase pré- transplante, após a cirurgia, passa a não mais ser apresentado (16).

Os pacientes transplantados podem apresentar comorbidades antes do transplante renal, que podem estabilizar ou agravar após o transplante, e

podem ainda existir comorbidades desenvolvidas somente após o transplante. Entre os agravos que podem existir em todas essas três fases, os mais comuns são a hipertensão arterial e o diabetes(22).

### **2.2.2.1 REGIME IMUNOSSUPRESSOR**

Fazendo parte da terapêutica medicamentosa para transplantados, imunossupressores são utilizados com o objetivo de prevenir a rejeição celular e humoral aos órgãos transplantados (11).

A escolha do esquema imunossupressor pode ser influenciada pela preferência da instituição que executa o transplante, pela tolerância do risco imunológico do paciente, efeitos adversos e interação entre drogas (23).

Os imunossupressores mais utilizados para o tratamento dos pós transplantados renais são os inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), corticosteróides (prednisona), inibidores da desidrogenase da inosina (micofenolato), inibidores da proteína cinase denominada mTor (sirolimus ou rapamicina e everolimus) e inibidor da síntese de purina (azatioprina) (24). Na dependência do protocolo do serviço e do tempo pós-transplante, são utilizados dois ou três medicamentos concomitantemente, caracterizando o esquema duplo ou tríplice. Há a tendência de se suprimir o quanto antes o uso de corticóides, em função da alta taxa de efeitos adversos com o seu uso continuado.

A ciclosporina é uma droga imunossupressora isolada do fungo *Tolypocladium inflatum*. Seu mecanismo de ação é caracterizado pela inibição da proliferação e atividade linfocitária, particularmente dos linfócitos T. Foi descoberta em 1972, mas teve seu uso aprovado somente em 1983 (24).

O tacrolimus, também conhecido como FK-506, reduz a produção de IL-2 pelos linfócitos T. É produzido por uma bactéria que habita o solo, o *Streptomyces tsukubaensis*. Em 1994, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou o tacrolimus (Tcr) para o controle de rejeição de transplantados (24). A administração do Tcr em transplantados renais deve ser iniciada assim que possível, prevenindo mais eficientemente a rejeição aguda ao órgão quando comparada à introdução tardia do medicamento (24). Um dos grandes

problemas do Tcr é o grande número de efeitos adversos, sendo a nefrotoxicidade dose-dependente (24).

O uso de ciclosporina tem diminuído drasticamente desde 1994, visto que as menores taxas de rejeição do transplante e menores níveis séricos de creatinina são alcançados com o tacrolimus (23). Um estudo de meta-análise demonstrou que o Tcr foi associado com significativa redução na taxa de perda de enxerto renal nos primeiros seis meses e este benefício permaneceu após os primeiros três anos (25). No entanto, o Tcr está associado a maior risco de diabetes pós-transplante, caracterizando quadros de novos diabéticos após o transplante (NODAT) (26). O Tcr também está associado à maior prevalência de distúrbios neurológicos e gastrointestinais quando comparado à ciclosporina. Em contrapartida, o tratamento com ciclosporina tem demonstrado correlação com maiores taxas de hiperlipidemia (27).

Inibidores de calcineurina e da mTor geram supressão da resposta imune pela inibição da síntese de citocinas e conseqüentemente a diminuição da ativação e da proliferação linfocitária por inibir a proteína alvo da rapamicina (27). O sirolimus, também conhecido como rapamicina, foi descoberto na Ilha de Páscoa (Rapa Nui) em 1970. É produzido por organismos da espécie *Streptomyces hygroscopicus*, encontrados no solo da ilha. O everolimus é um derivado do sirolimus. No entanto, dentre os efeitos adversos desse grupo de imunossupressores estão a proteinúria e glomerulopatia (28). A eficiência do sirolimus como manutenção de imunossupressor primário em pacientes transplantados renais é bem documentada. O uso de inibidores da mTor devem ser evitados em casos de persistente proteinúria e significativa dislipidemia (21).

O micofenolato de mofetil é um pró-fármaco, transformado em ácido micofenólico, inibidor seletivo, não competitivo e reversível de inosina monofosfato desidrogenase, fundamental para a síntese de guanosina, afetando a proliferação dos linfócitos B e T (24). Pode ser utilizado em combinação com sirolimus e também com glicocorticóides e um inibidor da calcineurina. Dentre seus efeitos adversos, os mais importantes estão os gastrointestinais e hematológicos (aumento do risco da ocorrência de linfoma). O micofenolato de sódio foi desenvolvido em 2004 para diminuir os efeitos adversos gastrointestinais relacionados ao micofenolato de mofetil (24).

A azatioprina foi desenvolvida na década de 1950 e, desde então, é alvo de inúmeros estudos. Sua principal ação farmacológica deve-se à incorporação do metabólito ativo – a 6-tioguanina (6-TGN) – ao DNA das células. A 6-TGN possui estrutura análoga às bases púricas, adenina e hipoxantina (21, 24). O mecanismo de citotoxicidade e a atividade imunossupressora da azatioprina se dão mediante rompimento dos ácidos nucleicos. Os nucleotídeos de tioguanina (6-TGN) produzidos são incorporados ao DNA como falsos metabólitos, interferindo na síntese proteica e impedindo o crescimento e a proliferação dos linfócitos T e B. Essa droga é utilizada na terapia medicamentosa de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, leucemia linfóide aguda além da imunossupressão pós-transplante. Em razão do seu efeito anti-inflamatório, também tem sido utilizada em pacientes com doenças autoimunes, como lúpus, vasculites, alterações dermatológicas e artrite reumatoide(24).

### **2.3 FATORES DE RISCO PARA PERDA DO TRANSPLANTE**

O risco da perda do enxerto é dividido entre um período inicial, de maior risco, no qual pode ocorrer a rejeição aguda; e um período posterior, de baixo risco constante que configura a rejeição crônica (21).

Vários são os fatores que podem interferir na sobrevida do transplante renal em ambos os períodos, em intensidades diferentes. Fatores relacionados ao doador incluem a sua idade, doenças pré-existentes e o tempo de isquemia que decorre do momento da retirada do órgão do cadáver até que o mesmo seja transplantado (21). Além disso, o padrão de histocompatibilidade entre o doador e o receptor, avaliado por meio do HLA (antígeno leucocitário humano) interfere no sucesso do transplante (20).

Em relação ao receptor, doenças pré-existentes como as cardiovasculares, diabetes, além da idade, podem influenciar a sobrevida do enxerto. A sobrevida do aloenxerto também pode variar de acordo com o tempo de diálise anterior ao transplante renal, sendo pior o prognóstico quanto maior tempo de diálise prévio (21).

Fatores de risco são potencializados por vários efeitos adversos de drogas imunossupressoras. De forma direta, o inibidor da mTor aumenta os níveis de colesterol e triglicérides, no entanto insuficiente para configurar fator

de risco para doenças cardiovasculares, de forma isolada(29). A nefrotoxicidade dose-dependente causada pelo tacrolimus também constitui um fator de risco para a sobrevida do enxerto (21,24).

#### **2.4 TRANSPLANTE RENAL E RISCO CARDIOVASCULAR**

Transplantados renais têm um menor risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais em comparação com a lista de espera de pacientes em diálise, mas um risco muito maior em comparação com a população em geral. De 50% a 60% das mortes pós-transplante são diretamente atribuíveis à doença cardiovascular, com uma incidência de doença isquêmica do coração de aproximadamente 1% de pessoas ao ano. A doença cardiovascular é a causa mais comum de morte em pacientes transplantados renais (17). A alta taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares na população transplantada é em parte devido ao grande número de pacientes renais terminais com diabetes em comparação aos pacientes transplantados não-diabéticos. Em um estudo de 933 pacientes transplantados, a doença cardiovascular foi a causa mais comum de morte entre os receptores diabéticos. Enquanto a maioria das mortes entre os receptores não-diabéticos foram por motivo de infecção, malignidade ou outras causas (17).

O risco cardiovascular de Framingham é muito utilizado para se estimar eventos cardiovasculares da população em geral, e foi elaborado a partir de um grande estudo epidemiológico desenvolvido na cidade de Framingham, Estados Unidos. Por meio dele, pode-se inferir o risco cardiovascular geral e de doença coronária. O risco de doença coronariana estima a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica, com idade entre 30 e 74 anos. O risco de doença cardiovascular geral infere a probabilidade de morte por doença coronariana e infarto do miocárdio, além do desenvolvimento de insuficiência coronariana, angina, acidente vascular isquêmico e hemorrágico, ataque isquêmico cerebral transitório, obstrução arterial periférica e insuficiência cardíaca em um intervalo de 10 anos (35). O

risco cardiovascular de Framingham não foi validado para transplantados; portanto, é possível que esteja subestimado nessa população (17, 30, 31).

#### **2.4.1 SAÚDE BUCAL E TRANSPLANTE RENAL**

Reações adversas na mucosa bucal também são relatadas, como o aparecimento de úlceras orais e hiperplasia gengival, dentre outras (3).

A prevalência de aumento gengival, reação adversa mais frequentemente relatada, varia entre 25 a 81% em pacientes medicados com ciclosporina, com ou sem associação de outras drogas (4). Já em pacientes sob uso de tacrolimus, o aumento gengival parece ser menos prevalente e menos severo em comparação àqueles expostos ao regime com ciclosporina (4). O uso concomitante de outras drogas, incluindo azatioprina, prednisolona e bloqueadores de canais de cálcio, pode contribuir para o risco aumentado de efeitos adversos. Estes últimos, como a nifedipina, amlodipina, diltiazem e verapamil, utilizados para reduzir a pressão arterial em pós-Tx, são relacionados a ocorrência de aumento gengival (4).

O aparecimento de úlceras orais também é relatado com a utilização de inibidores de mTOR. Em estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado, 33 pacientes Tx renais mantidos em regime terapêutico com tacrolimus e micofenolato de mofetil, sem adição de corticóides, apresentaram ulcerações orais importantes após a substituição do tacrolimus pelo sirolimus (2).

Um estudo com crianças transplantadas renais e hepáticas buscou a correlação da prevalência de lesões bucais e a frequência dos cuidados odontológicos preventivos demonstrou baixa prevalência de doenças da mucosa oral, inclusive de candidíase bucal e aumento gengival. Entretanto, a prevalência de lesões de cárie foi elevada (32). O estudo de **López-Pintor et al (2013)** (33) mostrou menor prevalência de candidose bucal em transplantados renais quando comparado a dados existentes na literatura, sendo esta infecção oportunista mais frequente no período imediato pós-transplante e apresentando como fator de risco a presença de prótese total. O aumento gengival parece ser mais prevalente com o uso de ciclosporina quando comparado a outros imunossupressores, com o tacrolimus e o sirolimus (4,5).

A presença de lesões bucais, particularmente a doença periodontal, está relacionada à inflamação e evidências apontam para uma associação entre a presença dessas lesões com ativação do sistema imunológico e com a formação de placas de aterosclerose (6,7). Isso poderia, em teoria, aumentar o risco das complicações cardiovasculares ou mesmo da aceleração da perda do enxerto em pacientes com transplante renal.

O termo doença periodontal é utilizado para referir a as condições patológicas das estruturas do periodonto de sustentação e periodonto de proteção. A classificação da Associação Americana de Periodontologia define periodontite como quadro caracterizado por dois ou mais sítios interproximais com nível de inserção clínica maior que 4 mm ou profundidade de sondagem maior que 5 mm em dois sítios interproximais, excluindo sítios no mesmo dente (34, 35).

A periodontite pode ser classificada como leve, moderada ou severa, de acordo com a perda de inserção periodonto ao osso alveolar. A periodontite severa está associada ao acúmulo de placa e ao cálculo dentário e ocorre de forma lenta à moderada. O aumento da velocidade da progressão da doença pode ser atribuído a fatores locais, sistêmicos ou ambientais. A periodontite agressiva diferencia-se da severa pela rápida taxa de progressão da perda de inserção clínica, ausência de grandes acúmulos de placa e cálculo e a história familiar de periodontite agressiva, sugerindo traço genético(34, 35).

Há vários estudos a respeito da inter-relação entre a presença de periodontite, caracterizando quadro inflamatório persistente e doenças sistêmicas. No entanto, são escassos os trabalhos que investigaram o impacto da presença de periodontite em transplantados renais.

Blach et al (9) encontraram associação entre a ocorrência de periodontite severa, e o aumento da concentração sérica de PCR hipersensível em transplantados renais, e também com o aumento do risco de morte desses pacientes. Por outro lado, Shaqman et al (10) não encontraram diferença entre a prevalência da periodontite crônica entre transplantados (cardíacos e renais) e controles. Observaram concentrações mais altas de PCR e Interleucina-6 (IL-6) nos transplantados quando comparados aos controles, mas a análise multivariada não confirmou diferença estatística significativa, levando os autores à conclusão de que os parâmetros periodontais não foram preditores

de inflamação sistêmica na população avaliada. Os autores sugeriram que a elevação dos mediadores inflamatórios nos pacientes transplantados pode estar mais relacionada à ocorrência concomitante do diabetes, uma vez que esta é frequente em pacientes renais crônicos e também é fator de risco para a periodontite. Desta maneira o diabetes poderia atuar como fator de confundimento da associação entre a doença periodontal e a elevação dos mediadores inflamatórios em pacientes transplantados.

Ioannidou et al (2010) (11) encontraram maior prevalência de periodontite crônica em pacientes que estavam sofrendo deterioração dos transplantes renais, achado sugestivo que pode atuar como preditor para a deterioração dos transplantes ao longo do tempo.

Zwiech e Bruzda-Zwiech (2012) (12) em estudo transversal com pacientes que receberam transplante renal de doadores cadavéricos, num período de 1 a 10 anos após o procedimento, observaram que o status periodontal e a necessidade de tratamento, avaliados por meio do Índice de Necessidade de Tratamento Periodontal das Comunidades (CPITN), apresentaram correlação positiva com o aumento do número de hospitalizações dos participantes independente do tempo do transplante. Relação entre os escores do CPITN e episódios de rejeição aguda do transplante também foram observados em pacientes com menos de um ano do procedimento ( $R = 0,82$ ;  $p < 0,01$ ). Assim o status periodontal, independente do tempo do transplante, contribuiu para a ocorrência de complicações clínicas dos transplantados renais.

Desta forma, investigar o papel da doença periodontal sobre a evolução do transplante renal e sobre o risco cardiovascular é de alta importância, visto a escassez de trabalhos na literatura científica que abordam o tema.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Verificar as condições bucais e índices periodontais de pacientes transplantados renais acompanhados pelo ambulatório da Unidade de Transplante Renal (UTR) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), correlacionado- as com a evolução clínica do transplante renal e com risco cardiovascular.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar a presença de lesões bucais
- Verificar os índices de placa e de sangramento papilar
- Verificar a extensão e a gravidade da bolsa periodontal e do nível de inserção clínica
- Correlacionar as condições periodontais ao tempo decorrido do transplante renal e à taxa de filtração glomerular
- Correlacionar as condições periodontais com o escore de risco cardiovascular geral e o risco de doença coronariana de Framingham

## **4 MATERIAL E MÉTODO**

### **4.1 TIPO DE ESTUDO**

Esta pesquisa delineou-se como estudo observacional transversal com abordagem quantitativa.

### **4.2 AMOSTRA**

A amostra de conveniência constituiu-se de 95 pacientes transplantados renais que se encontravam em acompanhamento regular no Ambulatório de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- da Universidade de São Paulo (HCFMRP – USP), no período de 20 de junho a 21 de novembro de 2012, em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Os pacientes foram classificados de acordo com o tempo decorrido do transplante em três grupos (Grupo 1 – 0 a 1 ano, Grupo 2- 1 a 3 anos e Grupo 3 – acima de 3 anos) e de acordo com a presença ou ausência de doença periodontal.

### **4.3 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA**

Foram esclarecidos aos sujeitos do estudo, por meio de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os objetivos e a finalidade da pesquisa, assim como lhes foram assegurados a confidencialidade, a privacidade, a proteção de imagem e a não-estigmatização, garantindo-lhes o uso das informações sem prejuízo.

O projeto obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e a anuência do CEP do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (Aprovação CEP / FS UnB 141/11; no. de registro do projeto-CAAE: 0157.0.012.00-11) (Apêndice 1)

#### **4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Os critérios de inclusão foram: pacientes submetidos à cirurgia de transplante renal realizadas no período de 2003 a 2012 sob acompanhamento regular no Ambulatório de Transplante Renal do HCFMRP – USP, com idade igual ou superior a 18 anos. Todos os pacientes incluídos no estudo estavam sob regime de tratamento imunossupressor tríplice ou duplo.

Os critérios de exclusão foram pacientes edêntulos; em tratamento ortodôntico fixo; pacientes que não estiveram presentes ao exame odontológico; exames laboratoriais incompletos; pacientes sem adesão ou com adesão parcial ao tratamento farmacológico; pacientes que ainda não haviam atingido estabilidade da função renal estabelecido pelo critério de tempo inferior a 30 dias (21, 31).

Foram excluídos quatro pacientes por falta de estabilidade da função renal, seis pacientes por não comparecerem ao exame odontológico, dois pacientes por falta de dados da pressão arterial sistólica e diastólica no prontuário, um paciente por informação laboratorial incompleta.

Após os critérios de exclusão, restaram 82 pacientes com faixa etária compreendida entre 18 e 72 anos, sendo 42 do gênero masculino.

#### **4.5 COLETA DE DADOS**

##### **4.5.1 DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E HISTÓRIA MÉDICA**

Os pacientes foram abordados no Ambulatório de Transplante Renal do HCFMRPUSP, no período da manhã. Em sala reservada passaram por entrevista e forneceram o consentimento da participação da pesquisa por meio da assinatura do TCLE. Em seguida foi agendada a avaliação odontológica no período da tarde do mesmo dia no consultório odontológico da Unidade Especial de Tratamento em Doenças Infecciosas (UETDI) do HCFMRPUSP.

A partir das informações contidas no prontuário médico do paciente, foram registrados os seguintes dados: nome, idade, peso, gênero, data do transplante renal, característica do doador (vivo ou cadáver), medicamentos em uso, últimos valores de dosagem sérica de colesterol total, HDL e de creatinina, mensuração da pressão arterial sistólica e diastólica, presença de diabetes e tabagismo.

Calculou-se o risco cardiovascular geral e o risco de doença coronariana utilizando-se o gênero, idade, pressão arterial sistólica, presença de tabagismo, diabetes, uso de medicamento anti-hipertensivo, além de avaliar também os valores de colesterol total e colesterol HDL. Para obter o dado foi utilizada fórmula baseada no estudo epidemiológico de Framingham (Framingham Heart Study) <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/genecardio.html#>. O risco de doença coronariana estima a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica, com idade entre 30 e 74 anos. O risco de doença cardiovascular geral infere a probabilidade de morte por doença coronariana e infarto do miocárdio, além do desenvolvimento de insuficiência coronariana, angina, acidente vascular isquêmico e hemorrágico, ataque isquêmico cerebral transitório, obstrução arterial periférica e insuficiência cardíaca em um intervalo de 10 anos. (17)

A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada por meio da utilização do valor da creatinina sérica de acordo com a fórmula simplificada MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) proposta por Levey et al (2010) (36).

$$\text{TFG} = 186 \times \text{creatinina sérica}^{-1.154} \times \text{idade}^{-0.203} \times [1.210 \text{ se negro}] \times [0.742 \text{ se mulher}]$$

Os dados sócio-demográficos e da história médica foram registrados em ficha própria (Apêndice 1).

#### **4.5.2. AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA**

A avaliação odontológica foi realizada por um único examinador treinado e compreendeu o exame físico intrabucal de dentes e mucosas, além do exame periodontal. A avaliação foi realizada em equipe odontológica, sob iluminação artificial, utilizando-se sonda periodontal milimetrada tipo Williams (Quinelato®) e espelho bucal número 5 (Dufflex®), sendo observadas todas as condições de biossegurança. Todos os dados foram registrados por uma auxiliar treinada, em ficha própria (Apêndice 2).

##### **4.5.2.1 EXAMES DA MUCOSA**

O exame bucal compreendeu a inspeção visual e palpação da mucosa labial, língua (dorso, ventre e bordas laterais), palato duro, palato mole, mucosa jugal e assoalho de boca, buscando identificar possíveis lesões.

##### **4.5.2.2 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE PLACA (IP)**

O padrão de higiene oral foi avaliado por meio da determinação do índice de placa (IP) proposto por Silness e Loe (37). As mensurações foram realizadas nas superfícies vestibular, lingual/palatina e interproximais dos seis dentes anteriores de ambas as arcadas, de acordo com os seguintes escores: 0: superfície do dente livre de placa; 1: placa invisível a olho nu porém visível na ponta da sonda exploradora quando esta é deslizada sobre a superfície do dente; 2: pequeno depósito de placa visível a olho nu sobre a superfície do dente; 3: grande acúmulo de placa sobre a superfície do dente. O valor médio do índice de placa foi obtido por meio da soma dos escores alcançados para cada superfície e dividido pelo número de superfícies avaliadas.

##### **4.5.2.3 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE SANGRAMENTO PAPILAR (ISP)**

O índice de sangramento papilar proposto por Saxer e Mühleman (38), foi obtido a partir das áreas interproximais dos seis dentes anteriores de ambas as arcadas; atribuindo os seguintes escores 0: ausência de sangramento; 1: presença de ponto sangrante; 2: presença de sangramento acompanhado a margem gengival e/ou vários pontos sangrantes; 3: presença de sangramento

preenchendo a área da papila; 4: presença de sangramento profuso. O valor médio do ISP foi obtido por meio da soma dos escores alcançados em cada papila e dividido pelo número de papilas avaliadas.

#### **4.5.2.4 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE AUMENTO GENGIVAL (AG)**

O índice de aumento gengival (AG), proposto por Costa et al (5) foi registrado por meio de inspeção visual e com o auxílio de sonda milimetrada, por meio da qual foram mensurados os aumentos vertical e horizontal. Para avaliação do aumento gengival vertical, a sonda foi colocada de forma paralela e justaposta a superfície vestibular dentária para a mensuração em milímetros da superfície da coroa, e a mensuração da papila gengival. Pontuações foram atribuídas à proporção entre a superfície vestibular da papila gengival em relação à superfície vestibular do dente. Foram avaliados os doze dentes anteriores, sendo seis superiores e seis inferiores, e em seguida foram atribuídas as seguintes pontuações: 0: ausência de AG da papila interproximal sobre a superfície do dente; 1: AG recobrindo até 1/3 da coroa dental; 2: AG recobrimento maior que 1/3 e não excedendo 2/3 da coroa dental; 3: AG recobrindo mais de 2/3 da coroa dental. Para mensuração do AG no sentido horizontal foi utilizada a sonda milimetrada, considerando-se os escores: 0: ausência de AG no sentido horizontal ; 1: AG <2mm; 2:AG> ou igual a 2mm. As papilas vestibulares associadas aos 6 dentes anteriores de ambas as arcadas foram examinadas; assim 10 papilas por paciente foram consideradas para o cálculo. Os componentes vertical e horizontal do AG foram somados, chegando a apresentar um AG potencial máximo correspondente ao escore 100, expresso em percentual. Indivíduos com AG maior ou igual a 30 foram classificados como portadores de AG clinicamente significativo (5).

Pacientes com ausência total dos dentes anteriores foram excluídos desta análise.

#### **4.5.2.5 PERIOGRAMA E DETERMINAÇÃO DA EXTENSÃO E GRAVIDADE DO NIC E DA BOLSA PERIODONTAL**

Introduziu-se a sonda periodontal milimetrada paralela ao longo eixo do dente e justaposta à coroa clínica. Informações sobre profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, sangramento à sondagem, foram coletadas para todos os dentes presentes, em seis sítios (mesio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, lingual e disto-lingual). Foram considerados sítios com profundidade de sondagem superior a 3mm. No momento da sondagem, foi anotado de forma dicotômica a presença ou ausência de sangramento, independentemente da quantidade deste. O nível de inserção clínica foi obtido medindo a distância do fundo do sulco até a junção cimento-esmalte. Os índices de gravidade e extensão, tanto para a bolsa periodontal quanto para o nível de inserção clínica (NIC) foram calculados individualmente para cada paciente.

O índice de extensão da bolsa periodontal (EB) foi calculado por meio da soma do número de sítios com profundidade de sondagem acima de 3mm e dividido pelo número total de sítios. Assim foi possível determinar o percentual de sítios acometidos de bolsa periodontal em relação ao número de sítios existentes na boca, de acordo com a equação:

$$EB = \frac{\text{número sítios } >3\text{mm}}{\text{número total de sítios}} \times 100$$

O índice de extensão do nível de inserção clínica (ENIC) foi calculado por meio da soma dos sítio com NIC superior a 3mm dividido pelo número de sítios existentes na boca do paciente. Assim foi possível determinar o percentual de sítios com NIC maior que 3 mm em relação ao número de sítios existentes na boca, de acordo com a equação:

$$ENIC = \frac{\text{número sítios } >3\text{mm}}{\text{número total de sítios}} \times 100$$

O índice de gravidade da bolsa periodontal (GBP), foi obtido por meio da somados valores dos sítios com profundidade de sondagem superior a 3mm dividido pelo número de sítios com profundidade de sondagem superior 3mm, de acordo com a equação :

$$\text{GBP} = \frac{\text{somatória dos valores dos sítios } > 3\text{mm}}{\text{número total de sítios } > 3\text{mm}}$$

O índice de gravidade do NIC (GNIC) foi obtido por meio da somados valores dos sítios com NIC superior a 3 mm, dividido pelo número de sítios com NIC maior que 3 mm, de acordo com a equação:

$$\text{GNIC} = \frac{\text{somatória dos valores dos sítios } > 3\text{mm}}{\text{número total de sítios } > 3\text{mm}}$$

#### **4.5.2.6 CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇA PERIODONTAL**

Os pacientes foram classificados como portadores de doença periodontal conforme o critério sugerido por Ioannidou et al (2010) (11), no qual são considerados a presença de ao menos 5 sítios interproximais com profundidade de sondagem igual ou superior a 5mm ou presença de ao menos 5 sítios interproximais com NIC igual ou superior a 4mm.

#### **4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A análise estatística foi realizada por meio do software Graph Pad Prism versão 6.00 para Windows Graph Pad Software, La Jolla California, USA. O teste de normalidade de D'Agostino & Pearson omnibus foi utilizado para avaliar a distribuição Gaussiana dos dados. Os valores foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (dados não paramétricos) e ou média e desvio padrão (distribuição Gaussiana). A comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste de Kruskal Wallis seguido do pós-teste de Dunn ou ANOVA seguido pelo pós-teste de comparação múltipla de Tukey. O teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para dados categóricos. A relação entre o tempo pós-transplante, a TFG ou o risco cardiovascular com a severidade e extensão da bolsa periodontal e no NIC foram analisados por meio do coeficiente de correlação de Spearman. Os resultados foram considerados significativos para  $p \leq 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 RELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE TRANSPLANTE, CLEARENCE DE CREATININA E CONDIÇÕES PERIODONTAIS

#### 5.1.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os dados sócio-demográficos e clínicos dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com o tempo de transplante renal, estão listados na Tabela 1. A idade, distribuição por gênero, hábito do tabagismo, presença de diabetes, níveis séricos de creatinina e clearance de creatinina foram semelhantes entre os grupos nos três intervalos de tempo pós-transplante, demonstrando homogeneidade da amostra relativa a estes. Em relação ao regime imunossupressor, observou-se maior prevalência da utilização de tacrolimus nos primeiros 11 meses pós-transplante e maior prevalência da utilização de inibidores da mTor na fase mais tardia do transplante.

Tabela 1 – Características sócio-demográficas e clínicas dos sujeitos incluídos no estudo, de acordo com o tempo de transplante renal. Dados com distribuição paramétrica expressos como média±DP. Dados não paramétricos descritos como mediana e intervalo de variação 25 a 75%.

Variável	Tempo pós-transplante renal			P valor
	0-11 meses (n=28)	1-3 anos (n=25)	> 3 anos (n=29)	
Idade (anos)	45±14	50±11	46±10	0,25
Homens (%)	50	48	52	0,96
Branco (%)	79	52	86	<b>0,01</b>
Negros e Mulatos (%)	21	48	14	<b>0,01</b>
Tempo pós-Tx (dias)	142±90	698±205	2183±696	<b>&lt;0,0001</b>
Tacrolimus (%)	86	72	62	<b>0,03</b>
Inibidor mTor (%)	14	28	38	<b>0,03</b>

Diabéticos	18	36	17	0,19
Fumantes (%)	0	8	10	0,24
Creatinina (mg/dL)	1,4 (1,2 – 1,8)	1,3 (1,1 – 1,8)	1,4 (1,0 – 1,7)	0,79
Clearance creatinina (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	48,7 (40,1 – 60,1)	53,7 (33,9 – 68,2)	54,0 (35,5 – 70,5)	0,65

Inibidor mTor = sirolimus , rapamicina, everolimus

### 5.1.2 AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA

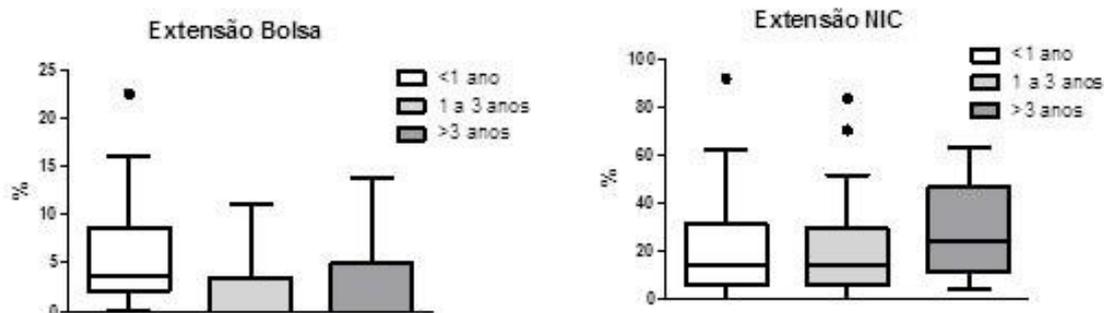
Os dados referentes à avaliação periodontal, como índice de placa, índice de sangramento papilar, extensão e severidade da bolsa periodontal e do NIC de acordo com o tempo decorrido do transplante renal encontram-se na Tabela 2. Percebe-se que não houve diferença entre os parâmetros avaliados, com exceção da severidade do NIC, significativamente maior no grupo com maior tempo pós-transplante. Ou seja, pacientes com maior tempo decorrido do transplante renal apresentam maior grau de perda de inserção clínica. Além disso, avaliou-se a presença de lesões bucais, tais como candidose e úlceras. A prevalência mostrou-se baixa sem diferença estatística significativa entre os grupos. Não houve pacientes portadores de aumento gengival.

Tabela 2- Valores dos parâmetros de avaliação periodontal de acordo com tempo de transplante renal. Dados expressos como mediana e intervalo de variação 25 a 75%.

Periograma	Tempo pós-transplante renal			P valor
	0-11 meses (n=28)	1-3 anos (n=25)	> 3 anos (n=29)	
EB (%)	3,7	5,1	6,8	0,27

	(2,6 – 9,0)	(1,8 – 10,9)	(3,5 – 13,7)	
ENIC (%)	14,4 (4,8 – 3,2)	13,0 (7,3 – 29,3)	22,0 (10,2 – 46,7)	0,26
GB (mm)	4,2 (4,0 – 4,4)	4,2 (4,0 – 4,5)	4,2 (4,0 – 4,6)	0,53
GNIC (mm)	4,4 (4,1 – 4,8)	4,5 (4,3 – 4,9)	<b>4,7</b> (4,4 – 5,2)	<b>0,01</b>
IP	1,4±0,4	1,4±0,5	1,3±0,6	0,86
ISP	0,5 (0,29-0,79)	0,4 (0,32-0,70)	0,4 (0,20-0,65)	0,70
Presença de lesões bucais (%)	14	12	7	0,84

A Figura 1 mostra a variação da extensão e severidade, tanto da bolsa periodontal quanto do NIC nos diferentes intervalos de tempo pós-transplante.



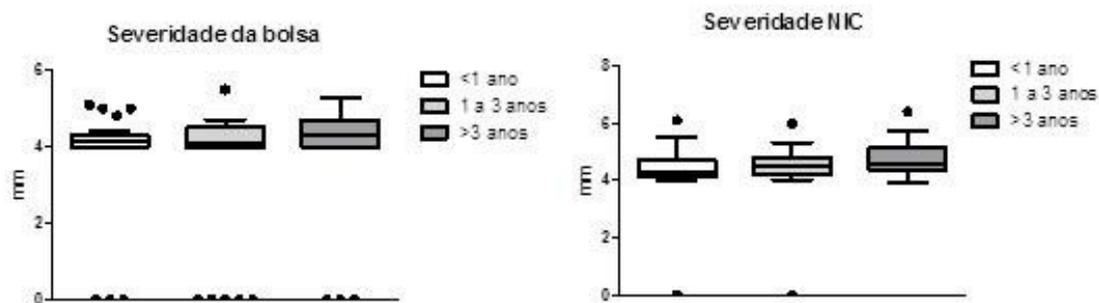


Figura 1: Boxplot de Tukey mostrando valores de extensão e severidade da BP e do NIC de acordo com o tempo de transplante. Valores expressos como mediana e intervalo interquartil 25 a 75%. \*  $p = 0,01$

### **5.1.3 CORRELAÇÃO ENTRE O TEMPO PÓS-TRANSPLANTE E AS CONDIÇÕES PERIODONTAIS**

Os gráficos de dispersão contidos na Figura 2 demonstram ausência de correlação entre o tempo pós-transplante e as variáveis contínuas de extensão do NIC, extensão da bolsa periodontal, extensão e severidade da bolsa periodontal. A exceção foi a severidade do NIC, cuja correlação foi positiva ( $r = 0,35$ ;  $p=0,001$ ). Na Tabela 3 estão listados os coeficientes de correlação de Spearman, que mede a intensidade da relação entre as variáveis testadas. No entanto, chama-se atenção para o fato de haver uma tendência de correlação positiva entre a extensão do NIC e o tempo de transplante.

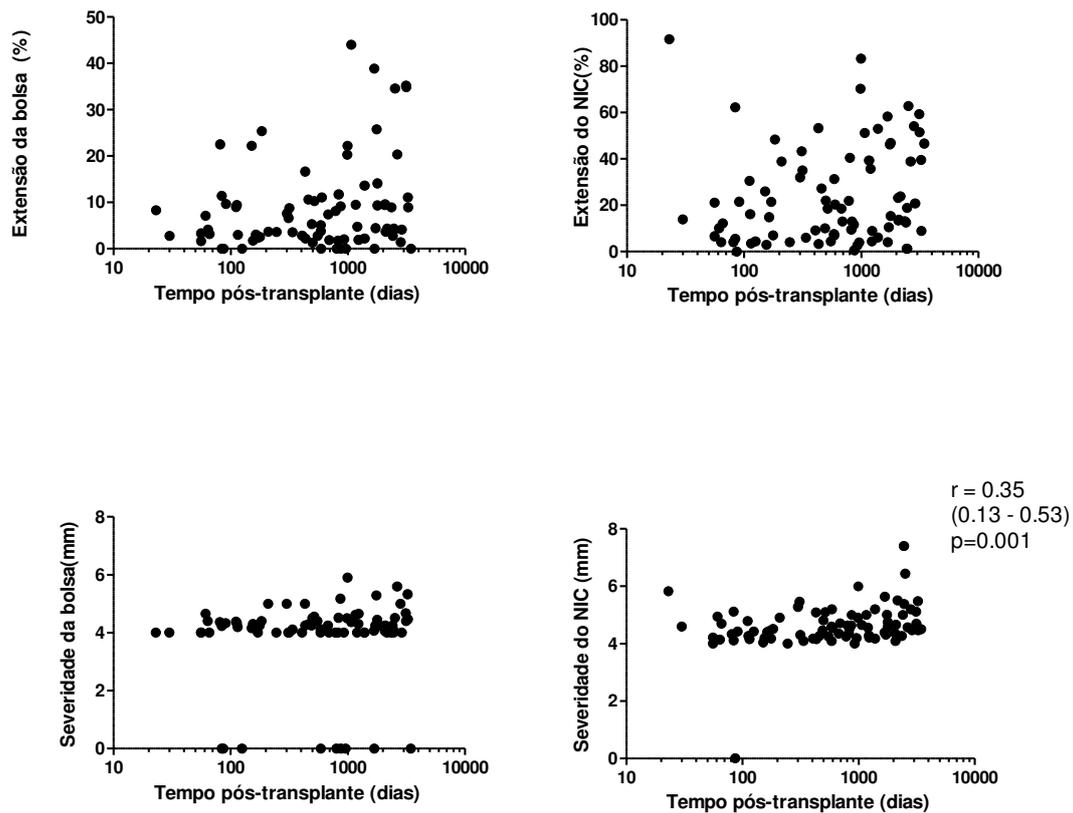


Figura 2- Correlação entre o tempo de transplante (dias) e os parâmetros de avaliação periodontal

Tabela 3 – Coeficientes de correlação de Spearman entre o tempo pós-transplante(dias) e os parâmetros de avaliação periodontal

Periograma	r Spearman	IC 95%	P Valor
EB	0,19	-0,04 – 0,39	0,09
ENIC	0,22	-0,01 – 0,41	0,06
GB	0,15	-0,08 – 0,36	0,18
<b>GNIC</b>	<b>0,35</b>	<b>0,13 – 0,53</b>	<b>0,001</b>

#### 5.1.4. CORRELAÇÃO ENTRE O CLEARANCE ESTIMADO DE CREATININA E AS CONDIÇÕES PERIODONTAIS

Os gráficos de dispersão contidos na Figura 3 mostram ausência de correlação entre o clearance estimado de creatinina e as variáveis contínuas periodontais estudadas (extensão e severidade da bolsa periodontal e do NIC). Estes resultados demonstram que não houve variação da função renal em função das condições periodontais.

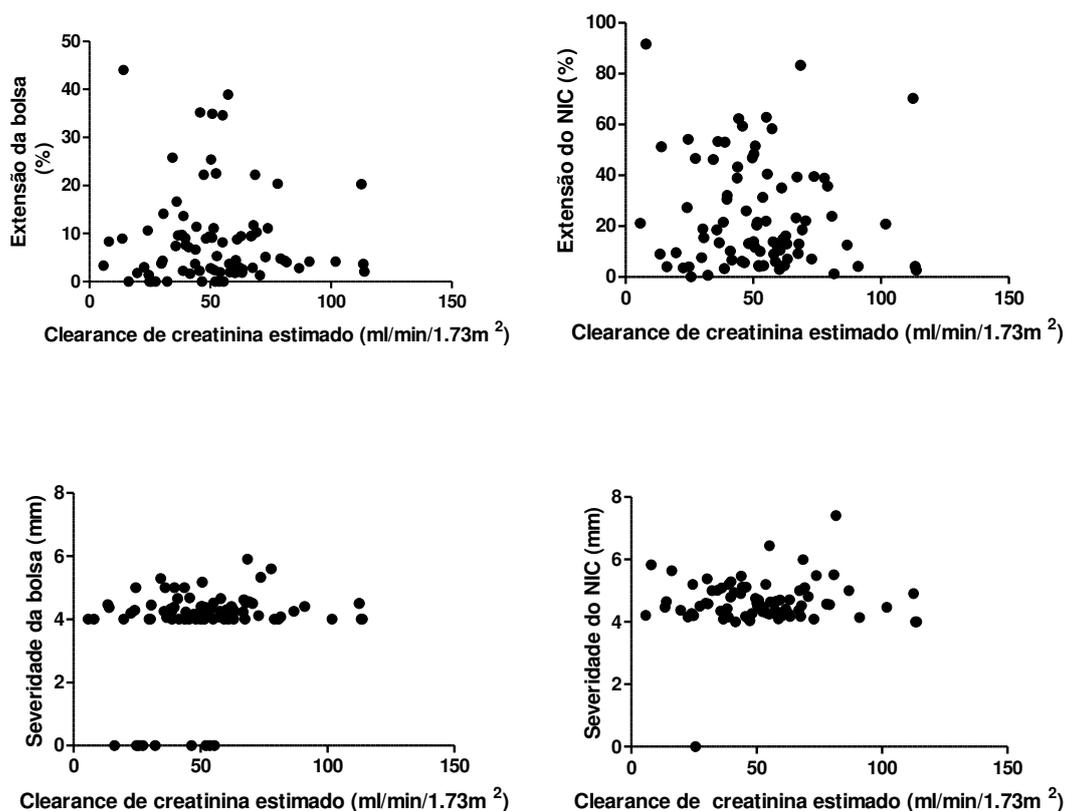


Figura 3: Correlação entre o clearance de creatinina estimado e os parâmetros de avaliação periodontal

Na Tabela 4, os valores do coeficiente de correlação de Spearman complementam os dados apresentados na Figura 3, demonstrando ausência de correlação entre o clearance estimado de creatinina e a extensão e severidade da bolsa periodontal.

Tabela 4: Coeficientes de correlação de Spearman entreo clearance de creatinina e os parâmetros de avaliação periodontal

Periograma	r Spearman	IC 95%	P Valor
Extensão Bolsa	0,04	-0,18 – 0,26	0,71
Extensão NIC	-0,06	-0,28 – 0,17	0,61
Gravidade da Bolsa	0,14	-0,08 – 0,35	0,20
Gravidade do NIC	-0,05	-0,27 – 0,18	0,68

## **5.2 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL, FUNÇÃO RENAL E RISCO CARDIOVASCULAR**

### **5.2.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA E PRESENÇA DE DOENÇA PERIODONTAL**

O critério de definição de doença periodontal aplicado em nossa amostra gerou dois grupos sem diferenças em prevalência de diabetes e tabagismo, dois fatores de risco conhecidos para doença periodontal.

A Tabela 5 mostra que há diferença estatisticamente significativa entre a idade, o tempo pós-transplante, risco cardiovascular de Framingham (geral e de doença coronariana) e as variáveis contínuas periodontais estudadas entre os pacientes com (DP+ ) e sem doença periodontal(DP-). Nota-se que a mediana do risco de doença coronariana foi 2,3 vezes maior nos portadores de doença periodontal, e que a mediana do risco cardiovascular geral foi praticamente triplicada neste grupo de pacientes. Observou-se que o tempo decorrido do transplante renal foi significativamente maior nos portadores de doença periodontal. No entanto, não houve diferença significativa entre os níveis plasmáticos de creatinina e o clearance estimado de creatinina entre os grupos estudados.

Tabela 5: Descrição das variáveis quantitativas de acordo com a presença ou ausência de doença periodontal

	DP – (n = 23)	DP + (n=59)	P valor
Idade (anos)	<b>39±11</b>	<b>50±10</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Diabéticos (%)	48	44	0,81
Tabagismo (%)	52	35,6	0,21
Imunossupressor – inibidor mTOR (%)	13	25	0,37
Tempo tx (dias)	<b>434</b> (115-928)	<b>832</b> (311-2079)	<b>0,02</b>
Creatinina plasmática (mg/dL)	1,4 (1,0-1,8)	1,4 (1,1-1,8)	0,54
Clearance de creatinina(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	52,1 (38,7-63,1)	50,8 (36,7-66,8)	0,66
Risco de doença coronariana (Framingham) % 10 anos	<b>3</b> (1,0-5,5)	<b>7</b> (4,0-15,8)	<b>0,0009</b>
Risco cardiovascular geral (Framingham) % 10 anos	<b>2,6</b> (1,5-6,6)	<b>8,2</b> (5,0-24,7)	<b>&lt;0,0001</b>
Extensão da bolsa (%)	<b>1,9</b> (0,0-2,5)	<b>7,7</b> (3,7-12,5)	<b>&lt;0,0001</b>
Extensão do NIC(%)	<b>4,2</b> (3,0-7,6)	<b>27,3</b> (13,9-43,3)	<b>&lt;0,0001</b>
Gravidade da bolsa (mm)	<b>4,0</b> (0,0-4,3)	<b>4,3</b> (4,0-4,6)	<b>0,0006</b>
Gravidade do NIC(mm)	<b>4,2</b> (4,0-4,4)	<b>4,6</b> (4,3-5,1)	<b>&lt;0,0001</b>

### 5.2.1 Associação entre doença periodontal e risco cardiovascular

A Figura 4 mostra que portadores de doença periodontal apresentam maior risco cardiovascular geral e de doença coronariana em relação aos não portadores de doença periodontal.

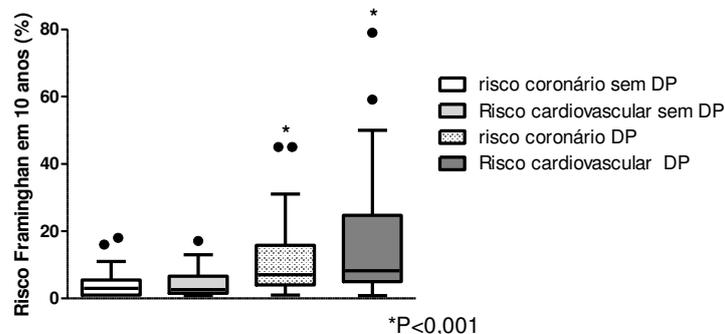


Figura 4: Boxplot de Tukey mostrando associação entre risco cardiovascular geral e risco de doença coronariana de Framingham com a presença de doença periodontal

### 5.2.2. Associação entre doença periodontal e função renal

Na Figura 5 observa-se que não há diferença entre o clearance estimado de creatinina entre portadores ou não portadores da doença periodontal. Portanto, a presença de doença periodontal não está associada à piora da função renal.

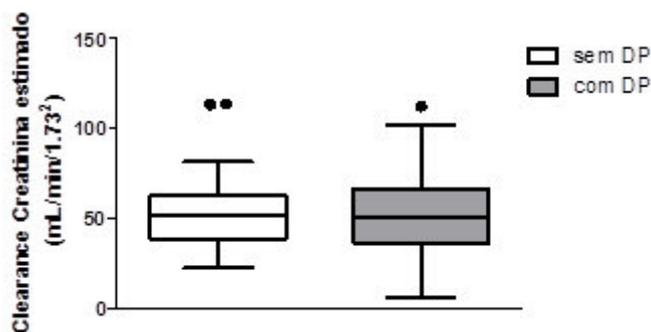


Figura 5: Boxplot de Tukey mostrando o clearance estimado de creatinina de acordo com a ausência e presença de doença periodontal

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que a divisão dos pacientes nos três grupos de intervalo pós-transplante resultou em uma amostra homogênea em relação aos parâmetros sócio-demográficos, com exceção da distribuição étnica. Em relação ao regime imunossupressor, como esperado, pacientes com mais tempo de transplante passaram a receber um inibidor da mTor, como a rapamicina, everolimus ou o sirolimus em substituição ao tacrolimus, devido à nefrotoxicidade deste último. O inibidor de calcineurina é mais utilizado na primeira fase do transplante por demonstrar alcançar menores taxas de rejeição aguda quando comparado aos inibidores da mTor, o que justifica a diferença verificada entre os grupos.

A prevalência de lesões bucais foi baixa e não houve casos de aumento gengival. Além disso, os índices de placa e de sangramento papilar foram semelhantes entre os grupos. García et al (2005) (39) estudaram um grupo de 90 pacientes transplantados renais, sendo que em 60% deles foi possível identificar ao menos uma lesão bucal, e a prevalência de candidíase foi cerca de 19%. Metade desses pacientes apresentou aumento gengival em diferentes graus, porém este foi associado à pobre higiene bucal, mas não ao uso de ciclosporina ou nifedipina. Cezario et al (2008) (4) encontraram prevalência de 7,25% de pacientes portadores de aumento gengival, na mesma faixa etária pesquisada por nós, com mais de 12 meses de tempo pós-transplante, submetidos a regime imunossupressor com tacrolimus. Estes autores verificaram que a inflamação gengival representada pelo sangramento papilar foi a variável mais fortemente associada ao aumento gengival. Costa et al (2006) (5) encontraram prevalência e severidade do aumento gengival significativamente menores em transplantados sob uso de tacrolimus quando comparados àqueles em uso de ciclosporina. Portanto, em consonância com outros trabalhos na literatura, nossos resultados mostraram baixa prevalência de lesões bucais. De acordo com a literatura, a prevalência do aumento gengival associado ao uso de tacrolimus é inferior ao associado ao uso de ciclosporina (5, 27).

Em relação à avaliação periodontal, a severidade e a extensão da bolsa periodontal foram modestas e semelhantes entre os grupos, em relação ao tempo pós-transplante. Já a severidade do NIC foi significativamente maior entre os pacientes com mais tempo de transplante, e houve correlação positiva entre os mesmos. Embora não tenha havido diferença entre os grupos em relação à extensão do NIC, parece haver tendência à correlação positiva entre a extensão do NIC e o tempo de transplante. Portanto, nossos dados mostraram que a principal alteração periodontal encontrada foi a perda de inserção clínica, que se deveu particularmente à recessão gengival, maior nos pacientes com mais tempo pós-transplante. Várias razões possíveis podem explicar estes achados, porém com algumas limitações. Antes do transplante renal, os pacientes encontravam-se em diálise, provavelmente por períodos longos, mas variáveis. Mesmo em procedimento dialítico, não é possível que os pacientes fiquem livres dos efeitos deletérios do quadro urêmico. Pacientes urêmicos têm pior estado de saúde bucal, incluindo perda de inserção periodontal (Thorman 2009) (40). Davidovich et al 2005 (41) demonstraram doença periodontal com significativa perda de inserção em pacientes com insuficiência renal crônica e sugeriram que a este quadro pode ser influenciado pelo estado urêmico e sua duração. Após um transplante renal bem sucedido, o uremia tende a ser reduzida ou até mesmo extinta, o que poderia reduzir a condição inflamatória aguda dos tecidos periodontais, mas a perda de inserção e recessão gengival permanecem. Outra possibilidade é o hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica (DRC), que pode ser associada com graus variáveis de reabsorção óssea e mudanças do periodonto antes do transplante renal. No entanto, Frankenthal et al (42) não conseguiram encontrar associação entre secundário efeitos de hiperparatireoidismo sobre o osso alveolar e do periodonto.

A relação entre doença periodontal e alterações sistêmicas têm sido foco de diversos trabalhos científicos nos últimos anos. O principal mecanismo proposto é a liberação de citocinas inflamatórias, como a IL-6, TNF  $\alpha$ , além da PCR que contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose, consequentemente aumentando o risco cardiovascular na população em geral (43). No entanto, poucos trabalhos pesquisaram a inter-relação entre a presença a doença periodontal e o impacto sobre transplantes renais,

particularmente sobre a sobrevida do enxerto e sobre o risco cardiovascular. Para tanto, utilizamos como forma de mensuração da sobrevida do enxerto o cálculo da TFG, por meio do cálculo do clearance estimado de creatinina, atualmente considerado o melhor preditor do desfecho do transplante. Onde o clearance de creatinina é a taxa de creatinina retirada do volume plasmático sanguíneo, por unidade de tempo (21).

Em relação à função renal, observou-se que o clearance estimado de creatinina foi semelhante entre os grupos nos diferentes tempos pós-transplante. Não houve correlação entre a taxa de filtração glomerular e os parâmetros periodontais estudados. Para a análise da associação entre a presença de doença periodontal e a função renal e o risco cardiovascular, dividiu-se os pacientes em portadores e não portadores de doença periodontal. Não houve diferenças entre a filtração glomerular entre pacientes com e sem doença periodontal, denotando que a presença da doença periodontal não esteve associada à função renal. Entretanto, contrariamente aos nossos achados, há evidências na literatura que apontam para essa associação. Ioannidou et al (2010) (11) estudaram a influência da doença periodontal em transplantados renais utilizando a medida da taxa de filtração glomerular (TFG), avaliada pelo equação MDRD e a definição de periodontite crônica como profundidade da bolsa periodontal igual ou superior a 5mm ou nível de inserção clínica igual ou superior a 4mm em ao menos 6 sítios proximais, a mesma utilizada em nosso estudo. A periodontite crônica mostrou maior prevalência no grupo com deterioração da TFG em comparação com o grupo que apresentou melhoria da TFG. Esses autores sugerem que a destruição periodontal pode ser um indicador de risco para a deterioração do enxerto renal. Além disso, quando variáveis periodontais contínuas foram testadas no modelo de regressão multivariada, houve sugestão de que a extensão e severidade da doença periodontal poderiam prever a deterioração da TFG. Porém, estes mesmos autores não encontraram diferenças da TFG ao aplicar outras duas definições de periodontite crônica, sendo uma delas a utilizada pelo Centers for Disease Control and Prevention /American Academy of Periodontology (CDC / AAP) que considera a presença de dois ou mais sítios proximais com profundidade de sondagem igual ou superior a 5 mm ou NIC igual ou superior a 4mm (em dentes diferentes). A outra definição utilizada foi sugerida pelos

próprios autores, e considerou profundidade de sondagem igual ou superior a 5 mm ou NIC igual ou superior a 4 mm ao menos em dois sítios proximais em cada quadrante. Utilizamos o critério que nos pareceu mais sensato, pois por meio dele não haveria tantas inclusões ou exclusões de doença periodontal como pelos outros, respectivamente o adotado pela AAP e o descrito posteriormente. Além disso, considerando que estes autores também utilizaram o cálculo da TFG pelo MDRD, os resultados são passíveis de comparação.

Zwiech e Bruzda-Zwiech (2012) (12) observaram que os índices de saúde bucal que descreveram higiene bucal (OHI-S) e condição periodontal (CPITN) foram preditores de hospitalização e episódios de rejeição aguda no primeiro ano pós-transplante. Esses achados sugerem que, no período inicial pós-transplante, particularmente nos primeiros 12 meses, tanto focos infecciosos agudos quanto crônicos podem agravar o risco de complicações clínicas. No primeiro ano pós-transplante, os pacientes são tratados com maiores doses de imunossupressores para prevenir a rejeição aguda, o que aumenta a chance de ocorrência de infecções. No entanto, Schander et al (2009) (44) não encontraram associação entre infecções orais oportunistas, como candidose e herpes, e infecções dentárias e periodontais com o risco de rejeição aguda em transplantados renais.

Em relação ao risco cardiovascular, utilizamos o risco cardiovascular geral e o risco de doença coronariana de Framingham. O instrumento de Framingham permite a estimativa do risco individual de pacientes na população em geral, considerando fatores de risco tradicionais, como a idade, gênero, pressão arterial, perfil lipídico, presença de diabetes e tabagismo para a população em geral (17). No entanto, transplantados renais apresentam alta prevalência de fatores de risco tradicionais, e, além disso, a imunossupressão pode agravar ou induzir dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial. Esses pacientes são expostos também a riscos não tradicionais no período pré-transplante, no qual se apresentaram urêmicos, como aumento do estresse oxidativos, inflamação crônica, hiperomocisteinemia, desnutrição, desequilíbrio cálcio-fosfato e sobrecarga de volume. Portanto, o risco cardiovascular de Framingham encontra-se subestimado em transplantados renais. No entanto, foi o instrumento possível ser utilizado, visto sua facilidade de aplicação, e

devido à falta de outro instrumento mais específico para populações de transplantados (30). Nossos resultados foram claros em demonstrar que tanto o risco cardiovascular geral, quanto o risco coronariano foram significativamente maiores nos portadores de doença periodontal, ainda que provavelmente subestimados. No entanto, portadores de doença periodontal são pacientes com idade superior aos não portadores. Porém, a despeito do viés da idade, percebeu-se que juntamente com um incremento médio de 10 anos na idade, houve triplicação da mediana do risco cardiovascular geral e duplicação da mediana do risco coronariano. Para esclarecer melhor essa associação, será necessário realizar regressão logística, próximo passo do nosso trabalho, pois por meio dos nossos resultados não há clareza se o aumento dos riscos estudados deveu-se à idade ou à presença da doença periodontal.

Xu e Lu (2011) (45) investigaram a associação entre doença periodontal e doença cardiovascular, e causas de mortalidade por meio de estudo prospectivo com 10849 participantes nos Estados Unidos, baseada no seguimento realizado pelo National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) durante 18 anos. Verificaram que a doença periodontal foi associada ao aumento do risco de mortalidade por doenças cardiovasculares e também a todas as outras causas de mortalidade em homens com idade entre 30-64 anos. Além disso, observou-se neste estudo que os níveis de marcadores inflamatórios (PCR, contagem de células brancas e fibrinogênio) foram significativamente maiores em homens portadores de doença periodontal grave em comparação com os homens sem doença periodontal ( $p < 0,05$ ). Estes resultados demonstraram associações potenciais entre doença periodontal e doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas em homens com idade entre 30 e 64 anos, sugerindo que a inflamação pode ser uma explicação possível da relação entre doença periodontal e doença cardiovascular.

Blach et al (3) relataram que transplantados renais portadores de doença periodontal considerada severa, avaliada por meio do escore CPITN 3-4, apresentaram risco significativamente maior de morte, mas obtiveram risco semelhante de perda do enxerto ou duplicação de creatinina sérica, quando comparados com a pontuação dos transplantados portadores de doença

periodontal leve (CPITN 0-2) ou do grupo controle. A concentração plasmática de PCR foi associada à presença da periodontite severa em transplantados renais. A taxa de risco de morte foi 7,17 (1,04-76,4) para transplantados portadores de periodontite severa. De acordo com estes resultados, a periodontite crônica avançada pode ser uma causa importante de inflamação em receptores de transplante renal e o fator de risco de mortalidade aumenta o risco de morte em cinco anos ou mais. Esses autores sugeriram que o exame cuidadoso do estado periodontal em receptores do enxerto renal e tratamento apropriado da periodontite crônica pode reduzir o risco cardiovascular

Há poucos estudos na literatura correlacionando doença periodontal e a função renal em pacientes transplantados renais. Além disso, as metodologias são muito diferentes umas das outras, o que dificulta a comparação com os dados obtidos em nosso estudo.

Novos estudos são necessários para investigar a correlação da saúde bucal como um fator de risco a sobrevida do enxerto renal. Existem estudos relatando a saúde bucal como fator de risco para doenças cardíacas. Mas há poucos estudos correlacionando a saúde bucal como fator de risco da sobrevida do enxerto renal. O transplantado renal é um paciente de alta complexidade que deve ser acompanhado por uma equipe multiprofissional, incluindo o odontólogo, haja vista a grande importância da saúde bucal a esse paciente.

## 7 CONCLUSÕES

- Os pacientes transplantados renais tiveram baixa prevalência de lesões bucais e não foi possível diferir estatisticamente significativa em relação ao tempo pós-transplante.
- Nos diferentes tempos pós-transplante, o padrão de higiene bucal e de inflamação gengival foram similares.
- Nos pacientes com mais tempo pós-transplante a extensão da perda de inserção clínica foi significativamente maior.
- Não houve correlação entre a taxa de filtração glomerular e os parâmetros periodontais estudados e tampouco entre pacientes com e sem doença periodontal, denotando que a presença da doença periodontal não está associada à função renal e à perda do enxerto
- Nos portadores de doença periodontal os riscos cardiovasculares geral e coronariano foram maiores quando comparado ao grupo sem doença periodontal.

## REFERÊNCIAS

- 1 Marcen, R Immunosuppressive Drugs in kidney transplantation *Drugs* (2009) 69, 2227-2243.
- 2 Gelder,TV ; Meulen,C G T; Hene,R ; Weimar,W; Hoitsma, AOral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolatemofetil *Transplantation* (2003) 75: 788–791.
- 3 Summers, S A; W. M. Tilakaratne, W M, Fortune,F ; Ashman,NRenal Disease and the Mouth *The American Journal of Medicine* (2007) 120, 568-573
- 4 Cezario, E; Cota, L O M; Ferreira, S D; Siqueira, F M; Soares, R V; Zenobio, E; Costa, F O Gingival overgrowth in renal transplant subjects medicated with tacrolimus in the absence of calcium channel blockers. *Transplantation*(2008) ;85: 232–236
- 5 Costa,F O; Ferreira, S D; Cota, L O M; Costa, J E; Aguiar, M A. Prevalence, Severity, and Risk Variables Associated With Gingival Overgrowth in Renal Transplant Subjects Treated Under Tacrolimus or Cyclosporin Regimens *J Periodontol* 2006; 77:969-975.
- 6 Crawford, J M Periodontitis and cardiovascular risk. *Dis Mon* 2011;57:203-205.
- 7 Hayashi C, Gudino CV, Gibson FC 3rd, et al. Review: Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: Bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways. *Mol Oral Microbiol* 2010; 25:305-16.
- 8 Craig RG. Interactions between chronic renal disease and periodontal disease. *Oral Diseases*. 2008;14:1-7. doi:10.1111/j.1601-0825.2007.01430.x
- 9 Blach A, Franek E, Witula A, Kolonko A, Chudek J, Drugacz J et al. The influence of chronic periodontitis on serum TNF-a, IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2009;23:213-219. doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00931.

10 Shaqman M, Ioannidou E, Burleson J, Hull D, Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis and Inflammatory Markers in Transplant Recipients. *J Periodontol* 2010;81:666-672.

11 Ioannidou E, Shaqman M, Burleson J, Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis case definition affects the association with renal function in kidney transplant recipients. *Oral Dis.* 2010 October;16(7): 636-642. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01665.x.

12 Zwiech R, Bruzda-Zwiech A. Does oral health contribute to post-transplant complications in kidney allograft recipients? *Acta Odontologica Scandinavica*, 2012; EarLly Online, 1–8. DOI: 10.3109/00016357.2012.715203.

13 Ministério da saúde (Brasil). [Acessado em 2013-05-10]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/texto/10623/1011/historia-do-transplante.html> .

14 Ministério da saúde(Brasil). Legislação de transplantados. [Acessado em 2013-05-10]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/texto/10529/1021/lesgilacao.html> .

15 Ministério da saúde(Brasil). [Acessado em 2013-05-10]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/10415/1014/cresce-numero-de-doadores-no-brasil.html> .

16 Sociedade brasileira de nefrologia (SBN), Editor do Portal: Dr. Lúcio Roberto Requião Moura, [acessado em 2013-05-10]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/pdf/diretrizes/recomendacoes.pdf> .

17 John Vella et al. Risk factors for cardiovascular disease in the renal transplant recipient, All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.Literature review current through: May 2013. Uptodate. [Acessado em 2013-05-20]. Disponível em Uptodate Topic 7314 Version 7.0 .

18 BARROS, E. [et al.] (2006) - Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed.

19 Brasil, Universidade Federal do Ceará, protocolos clínicos. [Acessado em 2013-05-02]. Disponível em : [http://www.huwc.ufc.br/arquivos/biblioteca\\_cientifica/File/DIM/PROTOCOLOS%20CLINICOS%20HUWC/transplantepancreas.pdf](http://www.huwc.ufc.br/arquivos/biblioteca_cientifica/File/DIM/PROTOCOLOS%20CLINICOS%20HUWC/transplantepancreas.pdf) .

20 Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, protocolos clínicos em transplante. [acessado em 2013-04-20]. Disponível em: [http://www.huwc.ufc.br/arquivos/biblioteca\\_cientifica/File/DIM/PROTOCOLOS%20CLINICOS%20HUWC/transplantepancreas.pdf](http://www.huwc.ufc.br/arquivos/biblioteca_cientifica/File/DIM/PROTOCOLOS%20CLINICOS%20HUWC/transplantepancreas.pdf).

21 John Vella et al. Risk factors for graft failure in kidney transplantation, All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: May 2013. Disponível em Uptodate Topic 7302 Version 8.0.

22 Apud M. V. *Pádua Netto* et al, Cardiovascular Risk Estimated in Renal Transplant Recipients with the Framingham Score. Transplantation Proceedings, 44, 2337–2340 (2012).

23 RUTH-ANN, Currete trends in immunosuppressive therapy for renal transplant recipients, AM J Health-Syst Pharm, Vol 69 Nov 15, 2012.

24 Halloran PF. Imunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Eng J Med. 2004; 351: 2715-29.

25 Gonwa T, Johnson C, Ahsan N et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil ou azathioprine versus Cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. Transplantation. 2003; 75:2048-53.

26 LIDIA GHISDAL. International Consensus Guidelines on NODAT foi publicado em 2003, Transplant Internationa I, 2012.

27 Apud RUTH-ANN, Currete trends in immunosuppressive therapy for renal transplant recipients, AM J Health-Syst Pharm, Vol 69 Nov 15, 2012

28 Pinheiro HS, Amaro TA, Braga AM et al. Post-rapamycin proteinuria: incidence, evolution, and therapeutic handling at a single center. *Transplant Proc.* 2006; 38:4376-8.

29 E. Watorek, Cardiovascular Risk in Kidney Transplant Recipients Receiving Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors, 2011.

30 M. V. *Pádua Netto* et al, Cardiovascular Risk Estimated in Renal Transplant Recipients with the Framingham Score. *Transplantation Proceedings*, 44, 2337–2340 (2012).

31 Raine AEG: Hypertension and ischemic heart disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 10(Suppl 1):95, 1995.

32 López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Oral candidiasis in patients with renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 May 1;18 (3):e381-7

33 Caroline H. Shiboski et al. Oral Disease Burden and Utilization of Dental Care Patterns Among Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *American Association of Public Health Dentistry*, 2008.

34 Carranza Newman et al. *Periodontia Clínica*, Ed.10, p.105

35 Dias Lezine et al. Atual classificação das doenças periodontais. *UFES Ver. Odontol.*, Vitória, Volume.8, n2, p.59-65. 2006.

36 Levey et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis.* 2010 Sep;56(3):486-95. DóI:10.1053/j.ajkd.2010.03.026. Epub 2010 Jun 16.

37 Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy: Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:131-135.

38 Saxer UP, Muhlemann HR. Motivation and education. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 1975; 85: 905.

39 Estela de la Rosa García et al. Lesiones bucales en un grupo de pacientes con trasplante renal Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10:196-204. Lesiones bucales en trasplante renal / Oral lesions in kidney transplant patients.

40 Thorman, Royne. Clinical findings in oral health during progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease in a Swedish population. *Scandinavian journal of urology and nephrology* [0036-5599] :2009 vol:43 fasc:2 pág:154 -9.

41 Davidovich E, et al. Oral findings and periodontal status in children, adolescents and young adults suffering from renal failure. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1076–1082 doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00812.

42 Frankenthal S, et al. The effect of secondary hyperparathyroidism and hemodialysis therapy on alveolar Technion Faculty of bone and periodontium. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 479–483 Copyright C Blackwell Munksgaard 2002.

43 Blach A, Franek E, Witula A, et al. The influence of chronic periodontitis on serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; 23: 213-219.

44 Schander K, Jontell M, Johansson P, et al. Oral infections and their influence on medical rehabilitation in kidney transplant patients. *Swed Dent J.* (2009); 33(3):97-103.

45 Fayun Xu, Bing Lu. Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and all-cause mortality: NHANES III follow-up study. *Atherosclerosis* 218; (2011) 536–542.









Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

## **PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA**

Registro do Projeto no CEP: **141/11**

Título do Projeto: “Prevalência de lesões bucais em transplantados renais: correlação com a sobrevida do enxerto e com o risco cardiovascular”

Pesquisadora Responsável: Pedro Henrique Silva de Jesus

Data de Entrada: 16/11/11

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto **141/11** com o título: “Prevalência de lesões bucais em transplantados renais: correlação com a sobrevida do enxerto e com o risco cardiovascular”, analisado na 8ª reunião ordinária realizada no dia 20 de agosto de 2011.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 09 de dezembro de 2011.

Thiago Rocha da Cunha  
Vice-Coordenador do CEP-FS/UnB



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br



Ribeirão Preto, 17 de fevereiro de 2012

**Projeto de pesquisa:** “Prevalência de lesões bucais em transplantados renais: correlação com a sobrevida do enxerto e com o risco cardiovascular”

**Pesquisadora responsável:** Pedro Henrique Silva de Jesus

**Instituição Proponente:** Universidade de Brasília

“O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/96. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas co-responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar”.

*Ciente e de acordo:*

Dr<sup>a</sup> Marcia Guimarães Villanova  
Coordenadora do Comitê de Ética  
em Pesquisa - HCFMRP-USP

Prof<sup>a</sup>. Dra. Marisa M. M. Pinhata  
Vice-Coordenadora da Unidade de Pesquisa  
Clínica – UPC - HCFMRP-USP

HC - Campus Universitário  
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA do HCFMRP-USP  
(16) 3602-2228  
cep@hcrp.fmrp.usp.br

1/1



FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 466419	
Projeto de Pesquisa Prevalência de lesões bucais em transplantados renais: correlação com a sobrevida do enxerto e com o risco cardiovascular					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.02 - Odontologia - Diag.				Grupo Grupo III	Nível Diagnóstico
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica	
Unitermos transplante de rim; saúde bucal; sistema cardiovascular;					
<b>Sujeitos na Pesquisa</b>					
Nº de Sujeitos no Centro 120	Total Brasil 120	Nº de Sujeitos Total 120	Grupos Especiais		
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NAO	Wash-out NAO	Sem Tratamento Especifico NAO	Banco de Materiais Biológicos NAO	
<b>Pesquisador Responsável</b>					
Pesquisador Responsável Pedro Henrique Silva de Jesus		CPF 992.248.871-04	Identidade 2303735		
Área de Especialização ODONTOLOGIA		Maiores Titulação GRADUAÇÃO	Nacionalidade BRASILEIRA		
Endereço SMPW Q. 14 CONJ. 05 LOTE 7		Bairro PARK WAY	Cidade BRASILIA - DF		
Código Postal 71745-140	Telefone / 61 33902117	Fax	Email pedrosilva10@gmail.com		
<b>Termo de Compromisso</b>					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.					
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.				<i>Pedro Henrique Silva de Jesus</i> Assinatura	
Data: <u>04/10/2011</u>					
<b>Instituição Proponente</b>					
Nome Universidade de Brasília - UNB		CNPJ 00.038.174/0001-43	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde		Participação Estrangeira NAO	Projeto Multicêntrico NAO		
Endereço Campus Universitário		Bairro Asa Norte	Cidade Brasília - DF		
Código Postal 70910900	Telefone (61) 307-2270	Fax (61) 273-0105	Email		
<b>Termo de Compromisso</b>					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: Data: <u>04/10/2011</u>		<i>Lilian Mary de Paula</i> Assinatura		Assinatura	
<b>Instituição Co-Participante</b>					
Nome HCFMRPUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo		CNPJ 58.023.443/0001-52	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão Departamento de Clínica Médica - Divisão de Nefrologia		Participação Estrangeira NAO	Projeto Multicêntrico NAO		
Endereço		Bairro	Cidade		

Campus Universitário de Monte Alegre		Monte Alegre	Ribeirão Preto - SP
Código Postal 14048900	Telefone (16) 602-1000	Fax (16) 633-1144	Email cep@hcr.fmrp.usp.br
<b>Termo de Compromisso</b>			
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares.			
Nome: _____		 Assinatura	Prof. Dr. <del>Marcelo M. G. Pinheiro</del> Vice-Coordenador da Unidade de Pesquisa Clínica HCFMRP-USP
Data: 02 / 10 / 2011			

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 27/09/2011. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

⓪ Voltar

IMPRIMIR

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Você está sendo convidado (a) a participar dessa pesquisa, **PREVALÊNCIA DE LESÕES BUCAIS EM TRANSPLANTADOS RENAIIS: CORRELAÇÃO COM A SOBREVIDA DO ENXERTO E COM O RISCO CARDIOVASCULAR**, que tem como objetivo avaliar se a saúde bucal pode interferir com o transplante de rim e com o risco de ter doenças cardíacas. Este estudo será importante para entendermos se doenças que ocorrem na boca, nas gengivas e nos dentes podem atrapalhar o transplante de rim que você realizou. Para isso, você passará por exame da boca e dos dentes que dura em média 10 a 15 minutos e será realizado por um dentista. Este exame não traz dor e não causa desconforto. Seu prontuário médico (que contém suas informações de saúde) também será analisado. Você não terá seu nome identificado no trabalho e poderá desistir a qualquer momento, sem qualquer prejuízo do seu tratamento. Você tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa.

Se forem encontradas lesões na sua boca, gengiva ou dentes, você será tratado pela equipe do pesquisador responsável e se for um tratamento mais difícil e complexo, você será encaminhado a centros especializados públicos.

Os resultados desta pesquisa serão divulgados e apresentados através de um artigo científico e congressos científicos. Após o final do projeto, os dados da pesquisa ficarão armazenados com o pesquisador responsável e estarão disponíveis para consulta. Sempre que quiser poderá solicitar mais informações sobre a pesquisa pessoalmente ou através do telefone da pesquisador do projeto.

Você não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Para qualquer outra dúvida, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa(CEP) da Faculdade de Saúde da Univeridade de Brasília(UnB) pelo telefone (61) 3107 1947 . Ou entre em contato com o pesquisador responsável, Pedro Henrique Silva de Jesus, pelo telefone (61) 33802117 ou (61) 99322820. Ou da Orientadora do projeto de pesquisa,Prof. Dra. Érica Negrini Lia, pelo Telefone(61) 33072514 ou (61) 91167148.

O TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE é redigido em duas vias, sendo uma para o participante e outra para o pesquisador.

Se você não tem qualquer dúvida e concorda em participar da pesquisa, assine abaixo a este termo:

Eu\_\_\_\_\_.

Eu li, foi-me explicado sobre a pesquisa e que entendi. Concordo em participar da pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Pesquisador responsável

Dr Pedro Henrique Silva Jesus  
Cirurgião -dentista CRO-DF 9683