MARINA MAUÉS TUMA

Alterações bucais em crianças e adolescentes transplantados renais

São Paulo

2018

MARINA MAUÉS TUMA

Alterações bucais em crianças e adolescentes transplantados renais

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre, pelo Programa de Pós-graduação em Ciências odontológicas

Área de concentração: Patologia oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientadora: Profa. Dra. Marina Helena Cury Gallottini

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Tuma, Marina Maués.

Alterações bucais em crianças e adolescentes transplantados renais / Marina Maués Tuma ; orientador Marina Gallottini. -- São Paulo, 2018.

97 p. : tab., fig. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão original

1. Transplante de rim. 2. Manifestações bucais. 3. Insuficiência renal crônica. 4. Criança. 5. Adolescente. I. Gallottini, Marina. II. Título.

Tuma MM. Alterações bucais em crianças e adolescentes transplantados renais. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: / /2018

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a): _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a): _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a): _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Dedico este trabalho ao meu melhor amigo, Deus, que sempre foi o autor da minha vida, o dono dos meus sonhos e o meu melhor colo nos momentos difíceis.

Quero dedicar especialmente ao meu pai, Fabiano e minha mãe, Lúcia que fizeram de tudo para que este sonho se tornasse possível. Vocês foram os meus maiores incentivadores nos momentos de angústia e solidão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao dono do meu coração, o meu Deus, pois juntos caminhamos de mãos dadas. Obrigada por cuidar de mim e ser o meu colo nos momentos difíceis. Não é na força do meu braço, mas na força do meu Deus. Sei que todos os obstáculos que vivemos durante esses dois anos fizeram a nossa relação mais forte. Amo você!

Agradeço aos meus pais. Essa conquista é de nós três, vocês foram as minhas muletas, sem vocês eu não andaria. Obrigada por me darem um lar com tanto amor e com princípios cristãos. Obrigada por nunca terem desistido da nossa família, nunca deixarem outras pessoas destruírem ela, saibam que por isso vocês criaram um lar precioso diante dos olhos de Deus. Apenas obrigada por colocarem a nossa família como prioridade na vida de vocês. Eu me sinto a pessoa mais rica desse mundo e durante esses dois anos, a maior das lições que aprendi, é que a família é o nosso maior tesouro. Obrigada porque não me lembro de ter vivido um dia ruim dentro da minha casa, o meu lar sempre foi como o céu, graças a vocês. Amo tanto vocês!

Às minhas irmãs por serem minhas melhores amigas, obrigada por torcerem por mim, por comemorarem comigo, sonharem comigo e principalmente orarem por mim. Essa conquista é nossa, sei que sempre seremos umas pelas outras. Sou muito abençoada por ter vocês duas. Amo vocês!

Ao meu cunhado, primo, irmão, por sempre me ajudar e ser bom para mim.

À minha Chanel por ser o amor da vida da mamãe e ao Bruce por trazer alegria para nossa família.

Um agradecimento especial à minha querida orientadora Prof^a. Dra. Marina Helena Cury Gallottini. Obrigada do fundo do coração por ter me dado uma chance de aprender com a senhora. Obrigada por me ensinar, por não ter desistido de mim e por ter investido o seu tempo para que eu pudesse me desenvolver. Sou fruto de sua dedicação e trabalho. Agradeço por estar à disposição 24 horas por dia, pela confiança e pelo carinho deferido ao longo destes anos. Tenho muito orgulho de ser sua orientada, a senhora é a minha inspiração profissional.

À minha amiga Natália Andrade, você foi um anjo que Deus colocou nessa trajetória. Obrigada por tudo o que você fez por mim, obrigada por toda paciência e por ter dividido o seu conhecimento comigo. Saiba que torço muito pelo seu sucesso, sei que você vai longe. Você é uma pessoa pequena, mas com a mente e o coração grande. Quero ser para sempre sua amiga.

Aos amigos que a FOUSP me deu, Jefferson, Rosana, Maria Fernanda, Letícia, Marília, Rayza e Marcus. Obrigada por cuidarem de mim, por me ajudarem e tornarem esses dois anos mais leves e divertidos. Desejo muito sucesso a vocês.

À todas as pessoas maravilhosas que trabalham no CAPE, Gilmara, Marlene, Andressa, Sandra, Jeanne por fazerem daquele ambiente tão acolhedor. Obrigada pela paciência, ajuda e carinho comigo.

Em especial a cada paciente que aceitou participar desta pesquisa. Muito obrigada pela possibilidade de realização deste trabalho. Vocês me ajudaram a crescer como profissional e principalmente como ser humano.

Por fim, à família que São Paulo me deu, Sheila, Mayara, Victoria, Joelma, Débora, Rafael, Hilkias, Donnei, Filipe, Ana Luiza, Isabelinha, Pâmilla, Edivânia, Paty, Fernando, Eder Giovanni, Jhonatan e Rene, obrigada por sempre terem um abraço para mim. Sem vocês eu não teria suportado a solidão. Obrigada por de verdade serem a minha família em Cristo, levo vocês até o céu.

“Sabemos que todas as coisas cooperam para o bem daqueles que amam a Deus, daqueles que são chamados segundo o seu propósito”.

Romanos 8:28

RESUMO

Tuma MM. Alterações bucais em crianças e adolescentes transplantados renais [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão Original.

Crianças e adolescentes transplantados renais (TR) necessitarão de cuidado odontológico rotineiro ou exibirão alterações bucais relacionadas tanto com algumas das doenças de base, como relacionadas com o transplante e tratamento imunossupressor. O objetivo deste estudo foi conhecer a saúde bucal e identificar as alterações bucais de crianças e adolescentes TR, buscando possíveis relações com a doença de base que levou ao TR, o tempo de transplante e com o esquema imunossupressor adotado. Foi realizada anamnese e exame clínico para avaliar a experiência de cárie (índice CPOD/ceo-d), defeitos de esmalte (índice DDE modificado), condição periodontal (índice IPC modificado) e presença de alterações em tecidos moles. Trata-se de um estudo observacional transversal realizado no período de agosto de 2017 a junho de 2018 em receptores de TR entre 2 a 17 anos de idade acompanhadas no Hospital do Rim em São Paulo, Brasil. Foram incluídos 120 participantes, dos quais 63 (52,5%) eram do sexo masculino e com média de idade de $12,78 \pm 3,9$ anos. As causas mais comuns de falência renal foram de causa desconhecida 28 (23,3%) e válvula de uretra posterior (VUP) 14 (11,7%). Sangramento gengival foi observado em 115 (95,8%) participantes, cálculo dentário em 69 (57,5%), experiência de cárie em 51 (42,5%), defeitos de esmalte em 49 (40,8%), hiperplasia gengival medicamentosa (HGM) em 20 (16,7%), xerostomia em 15 (12,5%) e lesões de tecidos moles em 5 (4,2%), dentre elas úlceras, língua geográfica e verruga bucal. A maioria dos participantes da pesquisa (55%) necessitava de algum tratamento odontológico. O uso de amlodipina e anticonvulsivantes esteve associado à presença de HGM, enquanto que o tratamento com o imunossupressor everolimus esteve associado à presença de ulceração ($p < 0,05$). Concluímos que a doença periodontal e a doença cárie foram as mais frequentes, levando a significativa necessidade de tratamento odontológico na população estudada. Grande parte das alterações bucais observadas foram relacionadas à doença de base (insuficiência renal), em especial os defeitos de esmalte. As infecções oportunistas bucais foram raras e o tratamento medicamentoso esteve associado à presença de ulceração (uso de everolimus) e à presença de HGM (uso de amlodipina e de anticonvulsivantes).

Palavras chaves: Transplante de rim. Manifestações Bucais. Insuficiência renal crônica. Criança. Adolescente.

ABSTRACT

Tuma MM. Oral Changes in renal transplanted children and adolescents [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2018. Versão Original.

Renal transplanted children and adolescents need dental care on a routine basis as there are oral changes related to some underlying diseases as well as to the transplantation itself and immunosuppressive therapy. The objective of the present study is to know and identify the oral health of these patients in order to seek possible relationships with the underlying disease which led to kidney transplantation, transplantation time and adopted immunosuppressive approach. Anamnesis and clinical examination were conducted to evaluate the presence of caries lesions (DMFT/dmf-t indexes), enamel defects (modified DDE index), periodontal condition (modified IPC index) and presence of soft tissue changes. This is an observational, cross-sectional study performed between August 2017 and June 2018 in which renal transplant recipients aged 2-17 years old were followed up at the São Paulo Hospital of Kidney in Brazil. A total of 120 participants were included, with 63 (52.5%) being males with mean age 12.78 ± 3.9 years old. Unknown causes of renal failure involved the majority of the cases, that is, 28 (23.3%), whereas posterior urethral valve (PUV) involved 14 cases (11.7%). Gingival bleeding was observed in 115 (95.8%) participants, dental calculus in 69 (57.5%), caries experience in 51 (42.5%), enamel defects in 49 (40.8%), drug-related gingival hyperplasia (DRGH) in 20 (16.7%), xerostomia in 15 (12.5%) and soft tissue lesions in 5 (4.2%), such as ulcers, geographic tongue and oral wart lesions. The majority of the participants (55%) needed some dental treatment. The use of amlodipine and anticonvulsants has been associated with the presence of DRGH, whereas the immunosuppressant everolimus associated with ulceration ($p < 0.05$). We have concluded that periodontal disease and caries lesions were the most frequent oral conditions, leading to significant need for dental treatment in the population studied. Most of the oral changes observed were related to the underlying disease (i.e. renal failure), especially enamel defects. Oral opportunistic infections were rarely observed and drug treatment was associated with the presence of ulceration (use of everolimus) and DRGH (use of amlodipine and anticonvulsants).

Key-words: Kidney transplantation. Oral Manifestations. Chronic renal failure. Child. Adolescent.

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 – Características socioeconômico-demográficas	57
Tabela 5.2 – História médica pregressa dos 120 participantes	58
Tabela 5.3 – Comorbidades e medicações em uso.....	59
Tabela 5.4 – Alterações bucais em crianças e adolescentes TR	60
Tabela 5.5 – Fatores associados a presença de defeitos de esmalte.....	63
Tabela 5.6 – Associação entre a presença de defeitos de esmalte e a experiência de cárie.....	64
Tabela 5.7 – Fatores associados à experiência de cárie	64
Tabela 5.8 – Fatores associados a presença de Hiperplasia Gingival Medicamentosa.....	65
Tabela 5.9 – Análise descritiva das variáveis de concentração sanguínea de imunossupressor.....	65
Tabela 5.10 – Fatores associados ao sangramento gengival.....	66
Tabela 5.11 – Associação entre a presença de hiperplasia gengival e sangramento gengival.....	66
Tabela 5.12 – Fatores associados ao cálculo dentário	66
Tabela 5.13 – Associação entre a presença de hiperplasia gengival e cálculo dentário	67
Tabela 5.14 – Fatores associados à xerostomia	67
Tabela 5.15 – Fatores associados com lesões de tecidos moles	68

LISTA DE QUADROS

Quadro 2.1 – Estadiamento e classificação da insuficiência renal	25
Quadro 2.2 – Cronologia de desenvolvimento da dentição decídua	29
Quadro 2.3 – Cronologia de desenvolvimento da dentição permanente	29
Quadro 2.4- Efeitos adversos comuns de imunossupressores frequentemente administrados em receptores de órgãos transplantados	33
Quadro 2.5 – Alterações bucais em pacientes pediátricos e hebiátricos transplantados renais encontrados na literatura.....	325
Quadro 4.1 – Estabelecimento de diagnóstico de possíveis alterações bucais que poderiam ser encontradas nos sujeitos dessa pesquisa	51
Quadro 4.2 – Índice de experiência de cárie	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPE	Centro de Atendimento a Pacientes Especiais
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DDE	Defeitos de desenvolvimento do esmalte
EBV	Vírus Epstein-Barr
FDI	Federação Dentária Internacional
FOR-HRIM	Fundação Oswaldo Ramos - Hospital do Rim e Hipertensão
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
GC	Grupo controle
GESF	Glomeruloesclerose segmentar e focal
HGM	Hiperplasia gengival medicamentosa
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HRIM	Hospital do Rim
IHOS	Índice de higiene oral simplificado
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
IRCT	Insuficiência renal crônica terminal
NKF-KDOQI	National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Osteodistrofia renal
PCR	Proteína C reativa
pmp	por milhão de população
pmpic	por milhão da população com idade compatível
RVU	Refluxo Vésico-Ureteral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TR	Transplante renal
VUP	Válvula de uretra posterior

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1	Insuficiência renal crônica em crianças e adolescentes	25
2.2	Alterações bucais em crianças e adolescentes com insuficiência renal crônica	27
2.3	Amelogênese e cronologia de erupção dentária	28
2.4	Defeitos de esmalte	30
2.5	Transplante renal em crianças e adolescentes	31
2.6	Alterações bucais em crianças e adolescentes transplantados renais	33
2.7	Alterações ósseas	40
2.8	Alterações periodontais	41
2.9	Hiperplasia gengival medicamentosa	42
2.10	Lesões de tecido mole bucal	43
2.11	Doença cárie	45
3	OBJETIVOS	47
4	METODOLOGIA	49
4.1	Local da Pesquisa	49
4.2	Tipo de Estudo	49
4.3	População e Amostra	50
4.4	Crterios de Inclusão	50
4.5	Crterios de Exclusão	50
4.6	Coleta de Dados	51
4.7	Análise demográfica e clínica	52
4.8	Exame físico extra e intra-bucal	52
4.9	Avaliação da cárie dentária	53

4.10	Avaliação dos defeitos de esmalte	54
4.11	Avaliação do periodonto	54
4.12	Exames laboratoriais.....	56
4.13	Análise Estatística.....	56
5	RESULTADOS	57
5.1	Características socioeconômico-demográficas.....	57
5.2	História médica pregressa	57
5.3	Comorbidades e medicações em uso	58
5.4	Alterações bucais e fatores associados.....	60
5.5	Defeitos de Esmalte	63
5.6	Experiência de Cárie	63
5.7	Hiperplasia Gengival Medicamentosa.....	64
5.8	Doença Periodontal	65
5.9	Xerostomia	67
5.10	Lesões de tecidos moles	68
6	DISCUSSÃO.....	69
7	CONCLUSÃO.....	73
	REFERÊNCIAS	75
	ANEXOS	85
	APÊNDICES	91

1 INTRODUÇÃO

O programa brasileiro de transplantes de órgãos é provavelmente o maior programa público de transplantes do mundo. Desde o seu estabelecimento, em 1997, o número de transplantes renais aumentou de 920 (5,8 pmp), em 1988, para 5929 (28,8 pmp), em 2017. Isso coloca o Brasil na segunda posição mundial em número absoluto, atrás apenas dos Estados Unidos. Dentre os 5929 transplantes renais realizados em 2017, 332 foram em crianças, até 12 anos de idade (Medina-Pestana et al., 2011; Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, [2017]).

Na população pediátrica as causas que levam à disfunção renal irreversível diferem das encontradas em adultos, sendo, em ordem de prevalências, as mais comuns: uropatias obstrutivas, displasias renais e as doenças glomerulares.

Assim como para os adultos, o transplante renal (TR) é a melhor opção terapêutica para crianças e adolescentes com insuficiência renal crônica terminal (IRCT). O tempo de espera por um transplante influencia negativamente o crescimento e o desenvolvimento físico e psicológico das crianças, além de aumentar o risco de hipersensibilização nos casos de necessidade de transfusões. O ideal é transplantar as crianças urêmicas de forma preventiva, antes de iniciar o tratamento dialítico ou, se não for possível, com mínimo de tempo em diálise (Harambat et al., 2012; Assadi, 2013).

Com o avanço científico e tecnológico, a quantidade de transplantes renais tem crescido em nosso meio e a sobrevida dos pacientes aumentado. É esperado que as crianças e os jovens transplantados, ao longo de suas vidas, necessitem de cuidado odontológico. Além dos problemas bucais usuais, como doença cárie e periodontal, a doença de base que levou à doença renal crônica, além do tratamento imunossupressor de manutenção para o transplante, podem ter impacto bucal bem como interferirem no manejo clínico do paciente.

Estudos sobre o impacto do transplante renal (TR) na boca de crianças e adolescentes são escassos na literatura científica e na maioria das vezes envolve um número limitado de sujeitos. A parceria científica entre nosso grupo e o Hospital do Rim e Hipertensão da Fundação Oswaldo Ramos proporcionou a inclusão de muitos participantes infantis e adolescentes nessa pesquisa, resultando em achados sólidos e representativos para a comunidade odontológica.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo é conhecer a saúde bucal e as alterações bucais de crianças e adolescentes transplantados renais, e analisar essas condições de acordo com a doença de base que levou à necessidade do TR, o tempo de transplante e com o esquema imunossupressor usado.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Insuficiência renal crônica em crianças e adolescentes

O rim exerce múltiplas funções no organismo entre elas a excreção de metabólitos, em especial a ureia e a creatinina, regulação do volume de sangue e concentração de eletrólitos, secreção de eritropoietina e a participação na hemostasia do cálcio através da hidroxilação de vitamina D (Gupta et al., 2015; Saif et al., 2011). A insuficiência renal crônica (IRC) é uma doença caracterizada pela destruição dos néfrons e com diminuição na capacidade de filtração dos rins, levando a um quadro de uremia, caracterizado pelo acúmulo de compostos nitrogenados no sangue (Brown et al., 2012; Georgakopoulou et al., 2011).

A National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) publicou uma diretriz para pacientes com IRC, que inclui um sistema de classificação para a gravidade da doença, independente da causa (Quadro 2.1) (Inker et al., 2012).

Quadro 2.1 – Estadiamento e classificação da insuficiência renal

Estágio	Taxa de Filtração Glomerular (mL/min)	Grau de Insuficiência Renal
0	> 90	Grupos de risco para doença renal – ausência de lesão renal
1	> 90	Lesão renal (proteinúria) com função renal normal
2	60 – 89	IR leve ou funcional
3	30 – 59	IR moderada ou laboratorial
4	15 – 29	IR grave ou clínica
5	< 15	IR terminal ou dialítica – falência renal

Fonte: Adaptação de Inker et al. (2012).

A prevalência mundial de IRC na infância é rara e variável, afetando de 15 a 74,7 crianças por milhão de crianças (Warady; Chadha, 2007) e representando menos de 5% das pessoas com IRCT (Saran et al., 2015). A sobrevida de pacientes adolescentes que iniciaram a terapia renal substitutiva (diálise ou transplante) nos Estados Unidos, em 10 anos variou de 70 a 85%, ainda assim, a taxa de mortalidade foi 30 vezes maior que indivíduos saudáveis (Ferris

et al., 2006). Um estudo brasileiro estimou a prevalência da IRCT pediátrica avaliando 301 pacientes no estado de São Paulo no ano de 2008, com idade menor que 18 anos, resultando em uma prevalência de 23,4 casos por milhão da população com idade compatível (pmpic) (Nogueira et al., 2011).

De acordo com o registro americano de TR pediátrico, as doenças que levam à IRCT mais comuns, são aquelas congênitas e hereditárias. Os cinco diagnósticos mais frequentes excluindo diagnósticos desconhecidos (6,2%) e outros (10,9%), são aplasia/hipoplasia/displasia renal (15,8%), uropatia obstrutiva (15,3%), glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) (11,7%), nefropatia de refluxo (5,1%) e glomerulonefrite crônica (3,1%), totalizando mais de 50% dos casos, enquanto que os diagnósticos remanescentes (doença policística, doença cística medular, síndrome nefrótica, síndrome hemolítico-urêmica, síndrome de Prune Belly, nefrite, cistinose, entre outros) estão presentes em apenas 3% dos pacientes (North American Pediatric Renal Trials and Cooperative Studies, 2014).

O envolvimento do rim secundário a doenças não renais pode cursar para insuficiência renal aguda (IRA) e levar a IRC progressiva. Em países em desenvolvimento a não detecção de doenças em estágio inicial, altas comorbidades e a indisponibilidade de instalações de diálise e TR podem aumentar a incidência de pacientes com IRC (Mishra, Prasad, 2017).

Nos pacientes pediátricos e hebiátricos, a perda progressiva da função excretora e endócrina do rim pode causar hipertensão, doenças cardiovasculares, hipocalcemia, deficiência de vitamina D, hiperfosfatemia, dislipidemia, atraso no crescimento, disfunção neurocognitiva e anemia, causada principalmente pela insuficiente produção renal de eritropoietina. A prevalência de complicações da falência renal, em geral, aumenta com o estágio de piora da IRC, desta forma, é necessário a atenção de uma equipe multidisciplinar de saúde, entre elas a odontológica a fim de contribuir para a saúde integral da criança (Kamath et al., 2017; Chou et al., 2016; Warady et al., 2015; Hooper et al., 2011).

2.2 Alterações bucais em crianças e adolescentes com insuficiência renal crônica

O comprometimento da função renal pode afetar os dentes e estruturas de suporte, que incluem os defeitos de esmalte, atraso na erupção dentária, estomatite urêmica, gengivite, xerostomia, palidez da mucosa, diminuição do fluxo salivar, baixa prevalência de lesões de cárie e presença de cálculo dentário. Em seguida, descreveremos alguns estudos que relatam as alterações bucais em crianças e adolescentes com IRC.

Em 2003, Al-Nowaiser et al. avaliaram a saúde bucal de 70 crianças com IRC, na faixa etária de 4 a 13 anos. Os resultados mostraram que 40% dos participantes não tinham lesões de cárie, em comparação com 8,5% do grupo controle (GC). O índice médio de placa foi significativamente maior no grupo com IRC em comparação com os controles. Oito crianças com IRC tiveram hiperplasia gengival medicamentosa (HGM) e defeitos de esmalte foram observados em 57% das crianças com IRC, em comparação com 33% dos controles. A capacidade de tamponamento foi significativamente maior no grupo IRC (pH 6,4) em comparação com o GC (pH 5,6). O nível médio de ureia salivar (mmol/L) foi significativamente maior nas crianças com IRC, 11,6 mmol/L em média, em comparação com os controles que exibiram em média 3,6 mmol/L. Em conclusão, a proporção de crianças com IRC que apresentaram lesão de cárie foi significativamente menor quando comparado ao controle pareado.

Outro estudo avaliou o estado de saúde bucal de 36 crianças com IRC na Índia, com idades entre 4 a 14 anos. Os resultados encontrados pelo autor incluíram: defeitos do esmalte 20 (58,3%), o ceo-d e CPOD foram de 1,5 e 0,5, respectivamente, o índice de higiene oral simplificado (IHOS) foi de 1,56 e o pH salivar médio foi de 6,92 correspondendo a um pH neutro ou levemente alcalino, baixa prevalência de lesão de cárie e a capacidade de tamponamento da saliva estimulada foi de 9,86. Nenhum participante apresentou alteração em tecido mole. O autor conclui que as crianças com doença renal apresentam um elevado número de defeitos de esmalte e baixa prevalência de lesão de cárie (Subramaniam et al., 2012).

Um estudo investigou as alterações bucais de 50 crianças de 1 a 13 anos com IRC. Os resultados encontrados foram: defeitos de esmalte em 15 (30%), lesão de cárie em 13 (36%), atraso na erupção dentária em 8 (16%), maloclusão em 5 (10%) e língua geográfica em 3 (6%). Nenhum dos pacientes apresentou cálculo dentário. O autor relatou que 44% dos pacientes

nunca haviam ido a uma consulta odontológica. A conclusão do estudo foi que os achados bucais mais frequentes em crianças com IRC são defeitos de esmalte, lesão de cárie e retardo de erupção dentária, subjacente à falta de interesse dos pacientes em ir ao dentista (Acosta et al., 2013).

Weraarchakul et al. (2014) avaliaram a prevalência de defeitos de esmalte e HGM em 97 crianças e adolescentes entre 4 a 17 anos com IRC. A prevalência de defeito de esmalte foi de 27,8%. Os defeitos mais comuns no esmalte foram opacidades demarcadas (13,4%) e opacidades difusas (9,3%). Já a prevalência de HGM foi de 16,5%. O autor conclui que a partir desses achados seria prudente estabelecer um protocolo periódico de avaliação da cavidade oral para esses pacientes, a fim de melhorar sua saúde bucal.

Um estudo recente determinou o estado de saúde bucal de 65 crianças com IRC e comparou com 61 crianças saudáveis com idades de 5 a 16 anos. Os resultados encontrados incluíram que as crianças com IRC têm menor prevalência de lesão de cárie, dentição permanente e dentição decídua, por outro lado, a prevalência de cálculo dentário, gengivite e defeito de esmalte parece ser maior em relação ao GC. A taxa de fluxo salivar foi significativamente reduzida nas crianças com IRC, tanto em condições não estimuladas como estimuladas. Em conclusão, os pacientes pediátricos com IRC têm maior probabilidade de apresentar alterações bucais do que crianças saudáveis (Andaloro et al., 2018).

2.3 Amelogênese e cronologia de erupção dentária

O esmalte dentário é o tecido mais duro e mineralizado encontrado no corpo humano cuja função é recobrir e proteger a coroa do dente contra danos térmicos, físicos e químicos. Ele é composto em média por mais de 95% de mineral, 1 a 2% de material orgânico e 2 a 4% de água. O processo de formação do esmalte é conhecido como amelogênese, que por sua vez é mediado por células epiteliais denominadas ameloblastos. A formação do esmalte dentário ocorre antes que o dente irrompa na cavidade oral, com início na ponta da coroa (cúspides) e finalizando no ápice da raiz (Lacruz et al., 2017; Ruan, Moradian-Oldak, 2015; Lucas, Roberts, 2005).

O processo de formação do esmalte, amelogênese, pode ser dividida em quatro estágios: pré-secretor, secretor, transição e maturação. A secreção de esmalte pelos ameloblastos é um processo de dois estágios. Primeiro, os ameloblastos "secretórios" sintetizam e secretam proteínas da matriz do esmalte, entre elas a amelogenina, enamelin e ameloblastina, dando origem a uma camada de esmalte com baixo conteúdo mineral. Em seguida, eles se diferenciam em ameloblastos de "maturação", que removem a matriz formada e constroem cristais de hidroxiapatita (Seow, 1997; Varga et al., 2015; Bartlett, 2013).

A formação do esmalte dentário acontece em um longo período de tempo, desde o segundo trimestre da gestação e se completa antes do período de erupção dos dentes na cavidade oral, ou seja, aproximadamente metade das coroas dos dentes decíduos já estão mineralizadas ao nascimento da criança (Quadro 2.2). Já para a dentição permanente, esse processo se completa por volta dos 18 anos de idade com a formação dos terceiros molares (Quadro 2.3) (Lucas; Roberts, 2005; de Oliveira et al., 2012; Logan, Kronfeld, 1933).

Quadro 2.2 – Cronologia de desenvolvimento da dentição decídua

Dentição decídua	Início da calcificação	Coroa completa	Erupção	Conclusão da raiz
Incisivos	4º mês (VIU)*	2-3 meses	6-9 meses	2,6 anos
Caninos	4º mês (VIU)*	9 meses	16-18 meses	3,6 anos
Primeiros molares	4º mês (VIU)*	6 meses	12-14 meses	3 anos
Segundos molares	4º mês (VIU)*	11 meses	24-30 meses	3,6 anos

Fonte: Adaptação de Bussadori e Masuda (2012, p.147).

*VIU: vida intrauterina

Quadro 2.3 – Cronologia de desenvolvimento da dentição permanente

Dentição permanente	Início da calcificação	Coroa completa	Erupção	Conclusão da raiz
Incisivos	3-4 meses	4-5 anos	6-8 anos	9-10 anos
Caninos	4-5 meses	6-7 anos	9-12 anos	12-15 anos
Primeiros pré-molares	1,6-2 anos	5-6 anos	10-12 anos	12-13 anos
Segundos pré-molares	2-2 1/2 anos	6-7 anos	10-12 anos	12-14 anos
Primeiros molares	Nascimento	2,6-3 anos	6-7 anos	9-10 anos
Segundos molares	2,6-3 anos	7-8 anos	11-13 anos	14-16 anos
Terceiros molares	7-10 anos	12-16 anos	17-21 anos	18-25 anos

Fonte: Adaptação de Bussadori e Masuda (2012, p.147).

2.4 Defeitos de esmalte

As alterações de esmalte podem ser classificados em endógenas ou exógenas. As alterações exógenas ocorrem após a formação e erupção do dente. As alterações endógenas se estabelecem durante o desenvolvimento do dente e podem ser causadas por fatores hereditários ou adquiridos, de ordem sistêmica ou local (Bussadori; Masuda, 2012).

Dentre os fatores hereditários, as mutações no gene AMELX (que codificam as proteínas de esmalte) levam à amelogênese imperfeita. Dentre os fatores ambientais, os sistêmicos incluem desnutrição, doenças exantemáticas como sarampo e varicela, doenças hepáticas, sífilis congênita, hipocalcemia, injúrias no parto, nascimento prematuro, ingestão de altas doses de flúor e tetraciclina. Dentre os fatores locais, destacam-se as infecções em um dente decíduo e traumatismos na área de formação dental (Kanchan et al., 2015; Smith et al., 2017).

Os ameloblastos são células muito sensíveis a mudanças no meio ambiente, logo, as interferências durante o processo da amelogênese podem contribuir para a formação de um esmalte alterado, sendo capaz de modificar tanto a quantidade como a qualidade dos seus componentes, quanto a coloração. Clinicamente essas alterações podem ocorrer na forma de pontos ou depressões, linhas horizontais, diminuição da espessura ou até ausência completa do esmalte. Geralmente apresentam alterações na translucidez ou na opacidade do esmalte que pode ser difusa ou demarcada e de cor branca, amarela ou marrom (Seow, 1997; Seow, 2014; Kanchan et al., 2015; Salanitri; Seow, 2013).

Os defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE) compreendem defeitos dentários como hipoplasia (defeitos quantitativos) e opacidades difusas e demarcadas (defeitos qualitativos). A FDI Working Group (1992), modificou critérios de diagnóstico para estudos que avaliam DDE. O índice DDE modificado, recomendado para levantamentos epidemiológicos, avalia três principais tipos de defeitos: opacidade difusa, opacidade demarcada e hipoplasia de esmalte e suas combinações. Esse índice também foi desenvolvido para classificar aspectos como localização e extensão dos defeitos. O índice modificado incorpora tipo de secções do defeito e número de demarcação em um único índice com os códigos de 0 a 9. Opacidades demarcadas podem ser avaliadas também segundo a tonalidade. Quatro códigos foram incluídos para opacidades difusas - linhas, irregularidades, confluentes e

as duas últimas pontuações em conjunto com manchas ou perda de esmalte. O código para defeitos hipoplásicos no índice original foi reduzido de quatro para dois, incluindo ranhuras horizontais e verticais. Qualquer defeito que não corresponder a essas características, como coloração por tetraciclina, pode ser incluído na categoria de outros defeitos.

A fisiopatologia do defeito de esmalte pode ser explicada por problemas no processo de transporte de mineral, que ainda não é bem compreendido. Mas, sabe-se que os ameloblastos recebem nutrientes e íons a partir de vasos sanguíneos. Os íons de cálcio e fosfato necessários para a mineralização são ativamente transportados para o espaço de mineralização em uma direção basolateral a apical. Dessa forma, o suprimento inadequado de minerais e a incapacidade do trato gastrointestinal de absorver estes pode contribuir para a formação de um esmalte alterado (Varga et al., 2015; Seow, 2014; Lacruz et al., 2017).

A absorção intestinal de cálcio é reduzida em pacientes com IRC, pois os rins não conseguem converter a vitamina D em sua forma ativa e há também uma retenção de fosfato que leva à diminuição dos níveis séricos de cálcio. Sendo assim, o metabolismo anormal cálcio-fósforo (Ca-P) explicaria o defeito de esmalte presentes em crianças e adolescentes com IRC (Seraj et al., 2011).

Alguns autores levantam a hipótese que os defeitos de esmalte dentário em crianças com IRC também podem ser em decorrência da fluorose dentária, uma vez que existe uma relação direta entre o nível de ingestão de flúor durante a amelogênese. Nesse contexto, os rins têm uma importante função na remoção de flúor inorgânico no organismo e devido a deterioração da função renal nesses pacientes, o nível de flúor no soro fica aumentado. Essas questões estão somadas ao fator de residir uma vida inteira em uma comunidade fluoretada, com o creme dental fluoretado que as crianças muito pequenas podem ingerir (Nunn et al., 2000, Lucas; Roberts, 2005; Ibarra-Santana et al., 2007).

2.5 Transplante renal em crianças e adolescentes

Os primeiros TR pediátricos ocorreram na década de 1970, e o índice de sucesso desse tipo de tratamento foi aumentando e se tornando a melhor opção terapêutica para crianças e

adolescentes com IRCT (Assadi, 2013; Rees, 2009). A taxa de mortalidade dos pacientes pediátricos com IRCT em diálise é sete vezes maior do que pacientes transplantados (Groothoff, 2005). Além disso, o TR favorece crianças e adolescentes, levando a uma melhora no crescimento, desenvolvimento e qualidade de vida do que em comparação aos pacientes em diálise (Jalanko et al., 2016).

Enquanto alguns aspectos do TR são semelhantes para crianças e adultos, a abordagem cirúrgica varia e os desafios técnicos são grandes no caso de crianças pequenas. A maioria das cirurgias ocorre em bebês com peso de 10 kg ou mais. Por isso, deve-se levar em consideração a compatibilidade de tamanho entre doador e receptor, se possível evitar grandes incompatibilidades para favorecer o processo adaptativo do rim (Jalanko et al., 2016; Verghese, 2017; Cho, 2018).

A técnica cirúrgica utilizada para um TR adulto é semelhante a utilizada em pacientes pediátricos com peso corporal > 30 kg (Cho, 2018). Um enxerto renal pode ser colocado intra ou extra peritonealmente. Na primeira abordagem, é feita uma incisão na linha média da parede abdominal, colocando o enxerto do lado direito da cavidade peritoneal, onde a veia e artéria renal doadora são anastomosadas à veia cava e à aorta do receptor. Quando a colocação extra-peritoneal é usada, uma incisão é feita acima da virilha direita, onde a artéria e a veia do enxerto renal são geralmente anastomosadas com a artéria e veia ilíacas (Cho, 2018; Roach et al., 2017; Jalanko et al., 2016).

A sobrevida em longo prazo do enxerto é um desafio, pois fatores como infecção e rejeição podem contribuir para a falência do órgão recebido, portanto, a capacidade de superar esses desafios determinará o sucesso do transplante. A imunossupressão no momento do transplante (indução) e a longo prazo (manutenção), tem como alvo as células T. Em crianças transplantadas, a terapia com depleção de células T ou antagonistas de receptores de interleucina-2, é o pilar da indução (Roach et al., 2017; Höcker; Tönshoff, 2009).

A introdução da ciclosporina, na década de 1980, diminuiu as taxas de rejeição e melhorou a função do transplante. No entanto, devido a uma taxa ainda relevante de rejeição aguda e dos efeitos colaterais específicos da ciclosporina, houve a necessidade de usar agentes imunossupressores mais potentes (Rath, 2013). Nas últimas duas décadas, o desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras e regimes de tratamento melhoraram consideravelmente o prognóstico em curto prazo do TR (Brüel et al., 2014). Ainda assim, o metabolismo pediátrico interfere no processamento de drogas e dosagem de imunossupressão, sendo por vezes mais

difícil encontrar o equilíbrio entre a imunossupressão excessiva e a insuficiente (Verghese, 2017).

Atualmente, nos principais centros de transplante do mundo, os protocolos imunossupressores utilizados incluem diferentes combinações de inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), inibidores de mTOR (sirolimus e everolimus), agentes antiproliferativos (azatioprina, micofenolato de mofetil e micofenolato de sódio) e corticosteroides (Olczak-Kowalczyk et al., 2012b). Apesar de serem efetivos contra a rejeição, exibem efeitos colaterais, que estão resumidos no (Quadro 2.4).

Quadro 2.4 - Efeitos adversos comuns de imunossupressores frequentemente administrados em receptores de órgãos transplantados

Imunossupressores	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
Corticosteroide: - Prednisona - Metilprednisolona - Hidrocortisona	Múltiplo	desfiguração cushingoide, obesidade, diabetes, hiperlipidemia, hipertensão arterial, osteoporose, úlceras gástricas e/ou duodenais, pancreatite e inibição do crescimento
Inibidores da calcineurina: - Ciclosporina - Tacrolimus	Inibe a produção de interleucina-2	nefro, neuro e hepatotoxicidade, diabetes e hipertensão arterial <u>Ciclosporina</u> : hiperplasia gengival e hirsutismo <u>Tacrolimus</u> : alopecia
Inibidores de mTOR: - Everolimus - Sirolimus	Inibe a produção de interleucina-2	Hipertrigliceridemia <u>Sirolimus</u> : trombocitopenia
Agentes antiproliferativos: - Azatioprina - Micofenolato de sódio - Micofenolato de mofetil	Inibe a biossíntese de purinas	supressão leve da medula óssea (leucopenia) <u>Azatioprina</u> : leucopenia, trombocitopenia, anemia, hepatotoxicidade, diarreia, alopecia <u>Micofenolato de mofetil</u> : diarreia transitória;

Fonte: Goldman (2006); Olczak-Kowalczyk et al. (2012b).

2.6 Alterações bucais em crianças e adolescentes transplantados renais

Os efeitos adversos diretos ou indiretos dos medicamentos imunossupressores na boca de receptores TR, incluem infecções oportunistas, neoplasias, e lesões decorrentes da toxicidade medicamentosa, além da HGM (Rezvani et al., 2014). Crianças e adolescentes transplantados, muitas vezes, também apresentam alterações bucais relacionados à doença de base prévia ao transplante, que resultou na falência renal. Essas alterações podem estar sobrepostas.

Os principais estudos, compulsados ao nosso alcance, que abordam as manifestações bucais em crianças e adolescentes TR, estão resumidos no quadro 2.5. Em seguida, descreveremos resumidamente estes estudos.

ARTIGO	AMOSTRA	ALTERAÇÕES BUCAIS	ALTERAÇÕES BUCAIS	ALTERAÇÕES BUCAIS
Al-Nowaiser et al. (2004)	24 TR 24 GC	TR 9/24 (39%) lesão de cárie 5/24 (20,8%) HGM	GC* 21/24 (91, 7%) lesão de cárie 0/24 HGM	-
Farge et al. (2006)	106 TR	TR 37/106 (34,9%) defeitos de esmalte 44/106 (45%) HGM 16/106 (15,0%) lesão de cárie 15/26 (57,6%) gengivite 4/26 (15,3%) infecção dentária 7/26 (26,9%) lesão em mucosa oral	-	-
Olivas-Escárcega et al. (2008)	33 TR 33 IRC	TR 32/33 (96.97%) defeitos de esmalte 14/33 (42.42%) lesão de cárie 31/33 (93.94%) gengivite 12/33 (36.36%) candidíase 24/33 (72.73%) HGM 9/33 (27.27%) úlceras 4/33 (12.12%) leucoplasia	IRC 32/33 (96.97%) defeitos de esmalte 15/33 (45.45%) lesão de cárie 22/33 (66.67%) gengivite 9/33 (27.27%) candidíase 1/33 (3.03%) HGM 8/33 (24.24%) úlceras 4/33 (12.12%) leucoplasia	-
Shiboski et al. (2009)	82 TR 60 TH	TR 22/82 (28%) HGM 1/82 (1%) úlceras 1/82 (1%) candidíase 4/82 (50%) lesão em mucosa oral 32/82 (39%) lesão de cárie	TH* 12/60 (21%) HGM 0/60 úlceras 0/60 candidíase 4/60 (7%) lesão em mucosa oral 30/60 (47 %) lesão de cárie	-

Díaz et al. (2010)	20 TR 10 IRC 30 GC	TR/IRC 23/30 (77%) defeitos de esmalte 27/30 (93%) lesão de cárie 15/30 (50%) gengivite 27/30 (93%) xerostomia 22/30 (75%) retardo de erupção	GC 0/30 defeitos de esmalte 15/30 (50%) lesão de cárie 6/30 (20%) gengivite 0/30 xerostomia 0/30 retardo de erupção	-
Olczak – Kowalczyk et al. (2012b)	23 TR 25 TH	TR 10/23 (43,47%) defeitos de esmalte 7/23 (30,43%) polpa calcificada 7/23 (30,43%) anormalidades ósseas 7/23 (30,46%) anormalidades dentárias 20/23 (86,96%) lesão de cárie	TH 9/25 (36%) defeitos de esmalte 2/25 (8%) polpa calcificada 3/25 (12%) anormalidade ósseas 7/25 (28%) anomalias dentárias 20/25 (80%) lesão de cárie	-
Caliento et al. (2018)	25 TR 25 IRC 50 GC	TR 2/25 (8%) lesão de cárie 3/25 (6%) cálculo dentário 0/25 palidez da mucosa 2/25 (8%) candidíase 9/25 (36%) defeitos de esmalte 4/25 (16%) HGM 2/25 (8%) lesões vesiculares 3/25 (12%) xerostomia 5/25 (20%) aumento de glândula salivar	IRC 2/25 (8%) lesão de cárie 6/25 (24%) cálculo dentário 8/25 (32%) palidez da mucosa 0/25 candidíase 10/25 (40%) defeitos de esmalte 0/25 HGM 0/25 lesões vesiculares 1/25 (4%) xerostomia 2/25 (8%) aumento de glândula salivar	GC 17/50 (34%) lesão de cárie 9/50 (36%) cálculo dentário 0/50 palidez da mucosa 0/50 candidíase 6/50 (12%) defeitos de esmalte 0/50 HGM 0/50 lesões vesiculares 0/50 xerostomia 0/50 aumento de glândula salivar

*TH: transplantado hepático

Quadro 2.5 – Alterações bucais em pacientes pediátricos e hebiátricos transplantados renais encontrados na literatura

Nunn et al. (2000) avaliaram 38 crianças, na faixa etária entre 2 e 16 anos com doença renal. Vinte haviam sido previamente submetidos a um TR e transplante hepático (TH), 11 apresentavam I RC e 7 apresentavam outras doenças renais. Os resultados descritos foram: a presença de HGM em 22 das crianças não mostrou relação com o uso de terapia imunossupressora. A prevalência de lesão de cárie dentária foi baixa, onde 50% dos pacientes com doença renal nunca tiveram experiência de cárie. Os defeitos de esmalte eram comuns, com uma prevalência muito maior de opacidades difusas e hipoplasia do esmalte do que nas crianças saudáveis, 83% e 22%, respectivamente. Os autores concluíram que os cuidados dentários e médicos devem estar estreitamente integrados para crianças com doença renal a fim de evitar as consequências indesejáveis em cavidade oral.

Um estudo investigou a saúde bucal e microflora relacionada à lesão de cárie em 24 crianças, de 4 a 13 anos de idade, durante os primeiros três meses após o TR e comparou os dados com 24 crianças saudáveis. Nove (39%) crianças TR apresentaram lesão de cárie comparado a uma maior proporção de crianças saudáveis, 21 (91,7%). O índice inicial de placa bacteriana médio 14.7 ± 12 para a dentição permanente nas crianças transplantadas foi significativamente maior que 90 dias pós-transplante 9.4 ± 10.4 . Em relação a gengivite o autor relatou não haver diferença significativa de gengivite entre 24-48h 8.5 ± 10.9 e os 90 dias após o transplante 7.7 ± 5.8 . A HGM foi encontrada em 5 (20,8%) crianças TR. Os autores concluíram que esses pacientes recebiam higiene oral intensiva para garantir o controle eficaz de placa e minimizar a ocorrência de HGM, induzida pelas drogas ciclosporina e nifedipina (Al-Nowaiser et al., 2004).

Um autor descreveu a condição oral de crianças com IRC, transplantadas e indivíduos saudáveis. A faixa etária variou de 2 a 27 anos nos grupos com doença renal e de 3 a 29 anos no GC. A amostra foi dividida em quatro grupos com doença renal: pré-díalise (22); em diálise (22); pós-diálise+transplante (21); TR (32); GC (38). Os grupos com doença renal apresentaram maior índice gengival e sangramento a sondagem, profundidades de sondagem, perda de inserção, defeito de esmalte e calcificação pulpar do que o controle. A presença de placa foi maior nos grupos de diálise e pré-diálise. A HGM foi evidente após o transplante. O grupo pré-díalise apresentou menor índice gengival do que outros grupos renais. A duração da diálise e a IRCT correlacionaram-se significativamente com gengivite, profundidade de sondagem, perda de inserção e defeito de esmalte. A azatioprina se correlacionou positivamente com a profundidade de sondagem, recessão gengival e perda de inserção. Em conclusão, as alterações bucais dos pacientes com IRC são caracterizadas por obliteração pulpar, doenças gengivais e

periodontais. A duração da IRCT e o tipo de tratamento sistêmico tem influência significativa na condição bucal (Davidovich et al., 2005).

Em 2006, Farge et al. acompanharam por 4 anos 106 crianças TR examinadas rotineiramente em 6 meses e mediante solicitação da equipe médica ou dos pais no intervalo. Os resultados mostraram que a HGM esteve presente em 44/106 (45%) crianças, 37/106 (34,9%) defeitos de esmalte e 16/106 (15,0%) casos apresentaram lesões de cárie nos dentes permanentes. Além disso, 26 crianças tiveram a solicitação do médico para avaliação odontológica. Os principais motivos foram: 15/26 (57,6%) episódios de inflamação gengival, 7/26 (26,9%) apresentaram úlceras em mucosa oral e 4/26 (15,3%) infecções dentárias. Os autores concluíram que durante o acompanhamento de 4 anos, uma alta prevalência de cuidados bucais foi necessária para os pacientes TR e que apenas 9/106 (8,49%) crianças não necessitaram de tratamento odontológico durante esse período. Durante um período de 4 anos, o atendimento de um dentista resultou em uma melhoria significativa na saúde bucal das crianças com TR.

Olivas-Escárcega et al. (2008), avaliaram as manifestações orais, em tecidos duros e moles, de 66 pacientes pediátricos com IRC e TR com idade de 8 a 20 anos. Dos 33 pacientes TR, 32 (96,97%) apresentaram defeitos de esmalte, 14 (42,42%) lesão de cárie, 31 (93,94%) gengivite, 12 (36,36%) candidíase, 24 (72,73%) HGM, 9 (27,27%) úlceras e 4 (12,12%) leucoplasia. Já nos 33 pacientes com IRC foi observado que 32 (96,97%) tinham defeitos de esmalte, 15 (45,45%) lesão de cárie, 22 (66,67%) gengivite, 9 (27,27%) candidíase, 1 (3,03%) HGM, 8 (24,24%) úlceras e 4 (12,12%) leucoplasia. Nesse estudo, concluiu-se que a candidíase, a HGM e a gengivite foram mais prevalentes em crianças com TR.

Em 2009, Shiboski et al. estudaram a condição da doença bucal de crianças transplantadas renais e crianças transplantadas hepáticas e a frequência com que esta população utilizava serviços odontológicos. Dentre as 82 crianças TR, 32 (39%) tinham pelo menos uma superfície cariada, 22 (28%) apresentaram HGM, 1 (1%) úlcera, 1 (1%) candidíase, 4 (50%) qualquer lesão oral em tecido mole. E das 60 crianças TH, 12 (21%) apresentaram HGM, 4 (7%) lesão em mucosa oral e 30 (47%) lesão de cárie. Dos 142 pais/responsáveis entrevistados, 94 (72%) relataram que seus filhos tinham uma fonte regular de atendimento odontológico, e 68 (49%) das crianças avaliadas tinham feito limpeza no último ano. O autor concluiu que esses pacientes apresentaram baixa prevalência de lesões em mucosa oral e a HGM, porém, a frequência de lesão de cárie foi alta e poucas crianças frequentavam o dentista.

Um estudo realizado na Venezuela, por Diaz et al. (2010), teve o objetivo de determinar as manifestações bucais em crianças IRC/TR com idade entre 7 e 17 anos. O autor encontrou os seguintes resultados: 23 (77%) participantes apresentaram defeitos de esmalte, 27 (93%) tinham lesão de cárie, 15 (50%) gengivite, 22 (75%) retardo de erupção, 27 (93%) relataram ter xerostomia e o pH salivar encontrado nesse grupo de pacientes foi ácido, enquanto que o GC apresentou um pH neutro e alcalino. Em relação as manifestações bucais encontradas no GC, 15 (50%) tinha lesão de cárie e 6 (20%) apresentaram gengivite. A conclusão foi que os pacientes com IRC/TR apresentaram alterações bucais características da doença, ressaltando a importância do cirurgião dentista para controle e tratamento dessas lesões em boca.

Olczak-Kowalczyk et al. (2012b), avaliaram a incidência de anormalidades dentárias e ósseas em crianças e adolescentes TR e TH com idade entre 5 e 19 anos. O grupo 1 foi composto por 23 TR e os resultados observados foram: 10 (43,47%) exibiram alteração em esmalte, 3 (43,13%) exibiram polpa calcificada, 7 (30,43%) anormalidades em mandíbula, 7 (30,43%) anomalias dentárias (microdontia, taurodontismo, pérola de esmalte e tubérculo deformado) e 20 (80, 96%) tinham lesão de cárie. O grupo 2 foi composto por 25 participantes TH e os resultados foram: 9 (36%) defeito de esmalte, 2 (8%) polpa calcificada, 3 (12%) anormalidade em mandíbula, 7 (28%) anomalias dentárias e 20 (80%) lesão de cárie. Os autores concluem que o TH esteve relacionado com a gravidade da lesão de cárie e o TR estava associado com a defeito de esmalte, calcificação pulpar e anormalidades ósseas.

Em 2018, Caliento et al. compararam a condição bucal de 25 crianças com IRC, 25 crianças TR e 50 crianças normoreativas. As características bucais encontradas no grupo formado por 25 crianças TR, foram: 2 (4%) candidíase, 2 (8%) lesão de cárie, 3 (6%) presença de cálculo dentário, 9 (36%) defeito de esmalte, 4 (16%) HGM, 2 (8%) lesões vesiculares, 3 (12%) xerostomia e 5 (20%) aumento de glândula salivar. Das 25 crianças com IRC, 2 (8%) lesão de cárie, 6 (24%) presença de cálculo dentário, 10 (40%) defeito de esmalte, 1 (4%) xerostomia e 2 (8%) aumento de glândula salivar. Já as 50 crianças do GC, 17 (34%) apresentaram lesão de cárie, 9 (36%) presença de cálculo dentário e 6 (12%) defeito de esmalte. Ao comparar as manifestações bucais encontradas nos três grupos, os autores concluíram que os receptores TR apresentaram mais manifestações orais do que as crianças com IRC e o GC.

2.7 Alterações ósseas

Os rins desempenham um papel importante no metabolismo ósseo devido à sua participação na síntese de vitamina D. Quando a função endócrina dos rins está comprometida, há uma diminuição na produção de vitamina D, levando a uma redução na absorção de cálcio na dieta e consequentemente diminuindo a disponibilidade desse mineral no sangue. Essa hipocalcemia aumentará os níveis séricos do hormônio da paratireóide (PTH), caracterizando uma condição secundária de hiperparatireoidismo à IRC. Esse hiperparatireoidismo, quando não tratado, pode desencadear lesões ósseas, como a osteodistrofia renal (OR), tumor marrom do hiperparatireoidismo, calcificação patológica dos tecidos moles e glândulas salivares, e crescimento inadequado do esqueleto (Karsburg et al., 2012; Al-Nowaiser et al., 2003).

A OR está associada a várias manifestações clínicas no complexo facial bucal, sendo a mais comum o aumento difuso dos maxilares. As alterações radiográficas na OR dos maxilares incluem aparência óssea de vidro despolido, hipercementose e reabsorção óssea com a perda parcial ou total da lâmina dura. A OR também está associada a erupção tardia, espaçamento dentário, mobilidade dentária, má definição de pontos anatômicos e propensão a fratura mandibular (Pontes et al., 2018; Yepes, 2017).

Algumas dessas anormalidades sistêmicas são corrigidas após o TR, porém em alguns casos de hiperparatireoidismo grave, os distúrbios persistem apesar da boa função do enxerto. Olczak-Kowalczyk et al. (2012b) avaliaram a incidência de anormalidades dentárias e ósseas em 23 crianças e adolescentes após TR. O autor observou que 3 (13,04%) participantes apresentaram polpa calcificada e 7 (30,43%) apresentaram anormalidades ósseas na mandíbula, dentre elas: focos de densidade reduzida 3 (13,04%), focos de redução na espessura do osso 3 (13,04%) e focos de redução na cortical 1 (4,34%).

Os autores concluíram que o risco de desenvolver calcificação pulpar e anormalidades ósseas em receptores de órgãos sólidos pode estar correlacionado com o tratamento com corticosteroides em longo prazo e em altas doses. Os corticosteróides, particularmente administrados em receptores de órgãos sólidos, são responsáveis por múltiplos efeitos adversos, como a inibição da secreção de calcitonina, diminuição da secreção do hormônio de crescimento e alteração no metabolismo do tecido ósseo ao prejudicar a formação de estroma

ósseo, são particularmente nocivos em indivíduos na idade de desenvolvimento (Olczak-Kowalczyk et al., 2012b).

Outros autores avaliaram a presença de alterações ósseas em grupos de pacientes com doença renal. Dos quais faziam parte cinco diferentes grupos: 22 pré-dialise (PD), 22 do grupo da diálise (D), 21 pós-diálise+transplante (DT), 32 TR e 38 GC. O autor observou que a polpa calcificada estava presente em: PD=21/22 (95,4%); D=13/22 (59%); DT=16/21(76,1%); TR=11/32 (34,3%); GC=0/38. Já a OR foi encontrada em 30 pacientes e a perda óssea alveolar em apenas 12 indivíduos com OR, dos quais 5 pertenciam ao grupo D/DT e 7 do grupo TR. O autor conclui que a condição bucal dos pacientes com IRC é caracterizada por calcificação pulpar, doenças gengivais e periodontais. A duração da IRC e o tipo de tratamento sistêmico têm influência significativa na condição bucal (Davidovich et al., 2005).

2.8 Alterações periodontais

Vários estudos relataram níveis aumentados de placa, inflamação gengival e uma taxa acelerada de acúmulo de cálculo na população pediátrica com IRC em comparação com crianças saudáveis (Al-Nowaiser et al., 2003; Martins et al., 2012; Andrade et al., 2014). A IRC pode levar a variações no fluxo salivar e mudanças na composição bioquímica da saliva (Andrade et al., 2014). Portanto, a presença de cálculo dentário em pacientes com IRC pode estar relacionada às variáveis sistêmicas da doença renal, como o desequilíbrio de cálcio-fósforo (Andaloro et al., 2018; Martins et al., 2012), dado que este é penetrado por vários cristais de fosfatos de cálcio que se desenvolvem acima ou abaixo da margem gengival livre como depósitos moderadamente rígidos de cor branca/amarelada (Akcalı; Lang, 2018).

Davidovich et al. (2009) avaliaram 74 pacientes pediátricos e hebiátricos com IRC, os quais foram divididos em 4 grupos: 25 pré-dialíticos (PrD), 18 em diálise (D), 31 TR e 32 pertenciam ao GC. O objetivo do estudo foi avaliar a formação de cálculo dentário e examinar o metabolismo mineral salivar e os níveis de pH da mucosa correlacionando com a formação de cálculo dentário em diferentes estágios de comprometimento da função renal. Nenhum

indivíduo do GC exibiu cálculo, ao passo que todos os demais grupos de pacientes apresentaram formação de cálculos.

A quantidade mais abundante de cálculo foi encontrada no grupo de pacientes D, seguido pelo grupo PrD e o grupo TR, demonstrando claramente que a deterioração da função renal é acompanhada pela formação de cálculo atingindo seu pico de incidência e melhorando significativamente após TR. A média de pH no grupo D foi significativamente maior (média 7,38) do que no grupo PrD (média 6,82), o grupo TR (média 6,73) e o grupo D (média 6,72). Os autores concluíram que existe uma possível associação entre a gravidade da disfunção renal e a formação de cálculo dentário como uma manifestação adicional do desequilíbrio da homeostase Ca-P (Davidovich et al., 2009).

2.9 Hiperplasia gengival medicamentosa

A HGM é um dos vários efeitos colaterais orais de drogas sistêmicas, incluindo anticonvulsivantes, bloqueadores de canais de cálcio e imunossupressores (Coletta; Graner, 2006). O mecanismo exato da HGM ainda é debatido, mas pode ser devido a uma combinação da proliferação de fibroblastos dentro do tecido gengival, aumento da deposição de colágeno e matriz extracelular e diminuição da fagocitose com ganho de líquido em massa no tecido gengival (Wright et al., 2005). Sendo assim, a HGM é comumente observada (16-72%) em crianças submetidas ao tratamento com bloqueadores de canais de cálcio e/ou ciclosporina após o TR (Olivas-Escárcega et al., 2008; Farge et al., 2006; Caliento et al., 2018).

Existem vários fatores que afetam o início e a gravidade da HGM. A dosagem, a duração e o nível sanguíneo de drogas relacionadas são os fatores mais importantes, outros fatores como predisposição genética e estado de higiene bucal também são considerados fatores agravantes para a HGM (Banthia et al., 2014). O excesso de gengiva facilita o acúmulo de placa bacteriana, deixando indivíduos predispostos a doença periodontal e halitose (Chesterman et al., 2017).

Clinicamente a extensão da HGM pode variar de uma leve mudança no contorno do tecido da papila gengival até a completa cobertura dos dentes (Ramalho et al., 2003). A classificação para a HGM com base no grau de crescimento é definida como: grau 0: gengiva

normal, sem hiperplasia; grau 1: hiperplasia gengival cobrindo até o terço cervical ou menos da coroa clínica; grau 2: hiperplasia gengival cobrindo até o terço médio da coroa clínica; e grau 3: hiperplasia gengival cobrindo mais de dois terços da coroa clínica (Miranda et al., 2012).

O crescimento gengival excessivo pode interferir na fala, mastigação, erupção dentária, problemas periodontais e estéticos (Cota et al., 2010). Embora a mudança na dosagem de ciclosporina possa ser eficaz para reduzir a HGM, nem sempre ela é possível de ser realizada pela possibilidade de perda do enxerto. Outra opção é a substituição da ciclosporina por tacrolimus (Ramalho et al., 2003). Uma série de opções de tratamento são usadas no tratamento de HGM, incluindo a remoção cirúrgica que pode usar bisturi tradicional ou laser de CO₂, associado ao controle de higiene bucal e uso de antibióticos como metronidazol e azitromicina (Doufexi et al., 2005, Rezvani et al., 2014).

Estudo feito por Wondimu et al. (1993), avaliaram a relação da HGM com a dose e tipo de imunossupressor usado por 32 crianças com TR. Todas haviam sido expostas a regime imunossupressor à base de ciclosporina A por pelo menos 12 meses. Do total, 13% das crianças apresentaram HGM com aumento da profundidade de sondagem do sulco ($>$ ou $=$ 4 mm). A quantidade total de ciclosporina A administrada durante os primeiros 6 meses pós-transplante foi significativamente maior nas crianças com HGM do que naquelas sem. O estudo indicou que o desenvolvimento de HGM induzido por ciclosporina A está positivamente relacionado com a dose total do fármaco administrado às crianças durante os primeiros 6 meses pós-transplante.

Allman et al. (1994), determinaram a prevalência da HGM em uma população de 26 crianças TH e TR. Vinte e duas crianças (84,6%) exibiram HGM. Os níveis sanguíneos de ciclosporina A foram avaliados ao longo do tempo e variaram. No entanto, não houve relação entre o nível sanguíneo, a droga e a presença ou gravidade de HGM.

2.10 Lesões de tecido mole bucal

O uso de imunossupressores por pacientes transplantados favorece infecções oportunistas devido a incapacidade do sistema imunológico de suprimir e destruir patógenos.

Além disso, lesões orais também podem se desenvolver como um resultado de efeitos colaterais e interações medicamentosas durante a terapia imunossupressora (Al-Mohaya et al., 2009; López-Pintor et al., 2011).

Em pacientes adultos TR, estudos demonstraram um risco aumentado de desenvolver infecções oportunistas como candidíase e leucoplasia pilosa (de la Rosa-García et al., 2005). Os pacientes TR têm uma maior prevalência de desenvolver candidíase oral do que indivíduos saudáveis. A candidíase oral é a infecção fúngica mais prevalente em pacientes adultos TR 7,4-26%, podendo progredir para infecção sistêmica e ser fatal caso a neutropenia persista (Rezvani et al., 2014; Mansourian et al., 2013; López-Pintor et al., 2011; Güleç; Haberal, 2010).

A leucoplasia pilosa que pode ser causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e se desenvolve nas bordas laterais da língua, é também uma das lesões bucais relatadas em pacientes que recebem medicamentos imunossupressores, além de ser classicamente observada em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Rezvani et al., 2014). Os autores, Güleç e Haberal (2010), Al-Mohaya et al. (2009) e de la Rosa-García et al. (2005), observaram que a prevalência de leucoplasia pilosa foi de 26%, 15,5% e 13%, respectivamente, em receptores de órgãos sólidos.

Poucos estudos relataram a presença de infecções oportunistas em pacientes pediátricos TR. De 82 pacientes o autor Shiboski et al. (2009) encontrou uma prevalência baixa de candidíase oral 1 (1%), o autor Caliento et al. (2018) encontrou 2/25 (8%) e Olczak-Kowalczyk et al. (2012a) relatou que 4 dos 20 receptores pediátricos de transplante apresentavam queilite angular. Um estudo realizado no México chamou atenção ao encontrar uma prevalência relativamente alta de 12/33 (36.36%) de candidíase oral com evidência clínica e microbiológica, com as espécies de *Candida albicans* sendo isoladas com mais frequência em 13 (62%) casos. A duração da terapia e higiene bucal foram variáveis associadas à presença de candidíase oral neste estudo. Outra lesão em mucosa oral descrita por estes autores foi a presença de leucoplasia 4/33 (12.12%) ainda que a lesão não tenha sido especificada por ele (Olivas-Escárcega et al., 2008).

2.11 Doença cárie

A prevalência da doença cárie em pacientes pediátricos com IRC tem sido relatada como sendo menor em comparação com crianças saudáveis (Caliento et al., 2018; Andaloro et al., 2018; Nakhjavani; Bagramy 2007), atribuído à presença de saliva altamente tamponada e alcalina devido às concentrações elevadas de ureia e fosfato, mesmo esse grupo de pacientes apresentando fatores contrários a este resultado como higiene bucal deficiente em função da debilitação relacionada à doença, uma dieta rica em carboidratos (necessária para reduzir a carga renal), além da presença de defeito de esmalte e do baixo fluxo salivar (Andaloro et al., 2018).

Uma revisão sistemática avaliou a prevalência de lesão de cárie e defeitos de esmalte em indivíduos IRC em comparação com indivíduos saudáveis. Os resultados encontrados em 22 estudos pelos autores incluíram: para os dentes permanentes, 14 estudos relataram que indivíduos saudáveis tiveram alta prevalência de lesão de cárie do que aqueles com IRC. No entanto, apenas 5 estudos apresentaram resultados com diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Entre os estudos que avaliaram dentes decíduos, 5 mostraram que indivíduos saudáveis tiveram alta prevalência de lesão de cárie do que aqueles com IRC. Cinco estudos mostraram que indivíduos com IRC tinham uma prevalência significativamente maior de defeitos de esmalte do que indivíduos saudáveis. O autor concluiu que indivíduos com IRC apresentam menores pontuações de lesão de cárie dentária e maior prevalência de defeitos de esmalte em comparação com indivíduos saudáveis (Limeira et al., 2018).

De acordo com Costa et al. (2017), as crianças que tiveram sucesso no TR mostram mudanças na composição salivar para a normalidade, portanto pode ter um risco maior de desenvolver cáries dentárias. Isso ocorre principalmente se houver defeitos de esmalte, devido à dificuldade em remover a placa bacteriana que se acumulou nas áreas hipoplásicas e se a higiene bucal da criança for deficiente.

Os autores Vargas-Ferreira et al. (2015) investigaram a associação entre defeitos de esmalte e lesão de cárie em dentição permanente de crianças e adolescentes. Foram incluídos sete artigos na meta-análise com modelo aleatório. Foi identificada uma associação positiva entre defeitos de esmalte e lesão de cárie. A meta-análise mostrou que os indivíduos com

defeitos de esmalte apresentaram maiores probabilidades de ter lesões de cárie. A análise de meta-regressão demonstrou que o ajuste por fatores sócio demográficos, status socioeconômico dos países e viés (qualidade dos estudos) explicou a alta heterogeneidade observada. Com isso, a conclusão dos autores foi que uma maior chance de lesões cárie deve ser esperada entre indivíduos com defeitos de esmalte.

3 OBJETIVOS

Conhecer a saúde bucal e identificar as alterações bucais de crianças e adolescentes TR, buscando possíveis relações com a doença de base que levou ao TR, o tempo de transplante e o esquema imunossupressor adotado.

4 METODOLOGIA

Esse projeto de pesquisa foi encaminhado para apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) via Plataforma Brasil, tendo sido aprovado em 01/11/2017 (Anexo A). Todos os pais/responsáveis dos participantes da pesquisa foram esclarecidos sobre os objetivos e procedimentos e os que aceitaram a participação do indivíduo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Os participantes a partir de 7 anos de idade foram esclarecidos sobre o objetivo e procedimentos da pesquisa antes da coleta de dados e os que concordaram em participar, assinaram o Termo de Assentimento (Apêndice B), obedecendo às diretrizes da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Para que a pesquisa pudesse ser desenvolvida com crianças e adolescentes TR, foi solicitada autorização prévia da Fundação Oswaldo Ramos - Hospital do Rim e Hipertensão (FOR-HRIM) (Anexo B).

4.1 Local da Pesquisa

Hospital do Rim (HRIM), sito à Rua Borges Lagoa, 960- Vila Clementino - CEP: 04038-002, São Paulo.

4.2 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal.

4.3 População e Amostra

A população do estudo foi constituída por crianças e adolescentes TR que realizam acompanhamento no HRIM. Os participantes foram selecionados de forma consecutiva, à medida que chegavam ao ambulatório, nos dias que os pesquisadores estavam no local. O cálculo amostral foi realizado pelo programa Epiinfo versão 7 que utiliza a equação $n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p * (1-p)]$ na qual “Z” é o quantil da distribuição normal (para intervalo de confiança de 95%, tem-se $z = 1,96$), “p” é a variação estimada para hiperplasia gengival medicamentosa (25%) (Shiboski et al; 2009; Olczak-Kowalczyk et al., 2012b; Farge et al., 2006; Caliento et al., 2018) “d” é a margem de erro considerada (5%), “N” é o tamanho da população e “EDFF” é o efeito do desenho do estudo para inquéritos em grupo (1,0). Foi obtida amostra mínima para o desenvolvimento do estudo de 96 crianças e adolescentes. Para minimizar possíveis perdas, foi aumentado o tamanho da amostra em 10%, sendo obtida uma amostra de 106 indivíduos.

4.4 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no grupo de estudo receptores de TR entre 2 a 17 anos de idade.

4.5 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que estavam em programa de retransplante.

4.6 Coleta de Dados

A coleta de dados se iniciou em agosto de 2017 e terminou em junho de 2018. Os pacientes foram selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão, sendo avaliadas as características demográficas e clínicas dos mesmos por meio de entrevista respondida pelos pais/responsáveis dos participantes além de exame físico.

Antes da coleta de dados, foi realizado um estudo piloto com 10 participantes frequentadores do HRIM para avaliar a metodologia proposta, instrumentos de coleta de dados e determinação do kappa intra-examinador. A concordância intra-examinador foi considerada ótima (Rigby, 2000), com os seguintes valores de kappa = 0,817, 0,826, 0,893, 0,854 para os índices que avaliaram lesão de cárie, DDE, condição periodontal e lesão em tecido mole respectivamente. Obtivemos o índice de dentes cariados perdidos e obturados ceo-d/CPO-D (WHO, 2013), analisamos os defeitos de esmalte (FDI Working Group, 1992) e aplicamos o índice periodontal comunitário, para avaliar o estado do periodonto (IPC modificado) (WHO, 2013). Foram pesquisadas a presença de candidíase bucal, herpes simples, HGM, lesão branca, leucoplasia pilosa, hiperqueratose, displasia epitelial, além de qualquer outra lesão de tecido mole. O diagnóstico das alterações foi clínico ou complementado por biópsia ou outro exame complementar, quando necessário. O Quadro 4.1 resume o nome das possíveis lesões a serem encontradas e a forma do estabelecimento do diagnóstico. Todos os dados coletados e avaliados foram armazenados em fichas clínicas padronizadas (Apêndice C).

Quadro 4.1 – Estabelecimento de diagnóstico de possíveis alterações bucais que poderiam ser encontradas nos sujeitos dessa pesquisa

Manifestação orofacial	Método Diagnóstico
Candidíase bucal	Diagnóstico clínico/terapêutico/citologia
Leucoplasia Pilosa	Diagnóstico clínico presuntivo/biópsia + hibridização in situ
Aftas	Diagnóstico clínico
Herpes simples	Diagnóstico clínico/citologia
Verrugas bucais	Diagnóstico clínico/biópsia
Xerostomia	Relato do paciente
Aumento da glândula salivar	Diagnóstico clínico
Pigmentação	Diagnóstico clínico
Hipoplasia de esmalte	Diagnóstico clínico
Cáries	Diagnóstico clínico
Doença periodontal	Sondagem- ICP

4.7 Análise demográfica e clínica

Informações como idade, gênero e cor da pele de todos os participantes da pesquisa foram obtidas através de perguntas diretas aos mesmos e aos seus cuidadores.

A história médica pregressa e atual dos indivíduos incluiu informações relativas à doença de base que levou ao transplante, a data do transplante, tipo de transplante (doador vivo ou cadáver), tempo de diálise, tipo de diálise, presença de outras doenças sistêmicas, medicações imunossupressoras em uso, outras medicações em uso.

4.8 Exame físico extra e intra-bucal

O exame clínico foi realizado, sempre pelo mesmo dentista treinado e calibrado, autora dessa dissertação, no ambulatório do HRIM, utilizando espelho bucal plano N°5, sonda periodontal preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), gaze estéril e equipamento de proteção individual.

Foram determinados no exame clínico alterações no volume de glândulas salivares maiores, alterações na mucosa bucal, nos dentes e no periodonto.

No exame clínico extra bucal, foi avaliada a presença de qualquer lesão e alteração de coloração na pele na região peri-labial e nos lábios superior e inferior. A mucosa bucal foi avaliada mediante a inspeção visual e palpação digital obedecendo a seguinte sequência: vermelhidão e mucosa do lábio superior e inferior, mucosa jugal, assoalho de boca, língua, gengivas, palato duro e palato mole. Nestas regiões, foi pesquisada a presença de alterações da normalidade como: lesões brancas, lesões vermelhas, nódulos, pápulas, descamação, vesículas ou bolhas, ulcerações, outras alterações de cor de mucosa, aspecto de boca seca e palidez da mucosa. Para avaliar os tecidos de suporte e os dentes serão aplicados os seguintes índices:

4.9 Avaliação da cárie dentária

- *índice ceo-d/CPO-D*

O CPOD evidencia a experiência de cárie e quanto menor o índice, melhor a saúde bucal do indivíduo. CPOD = zero significa que o indivíduo não teve experiência de cárie e que não apresenta nenhum dente restaurado ou perdido devido à cárie dentária. A experiência de cárie dentária nos dentes decíduos foi mensurada utilizando-se o índice ceo-d e nos dentes permanentes o CPO-D.

ceo-d: realizado em dentes decíduos, onde **c** significa *cariados*, **e** para *extração* indicada e **o** para *obturados*. Observação: só foram anotados no item “e” os decíduos com extração indicada devido à cárie, não sendo considerados os dentes em processo de esfoliação.

CPO-D: realizado em dentes permanentes, onde **C** significa *cariados*, **P** para *perdidos*, **O** para *obturados* e **D** para dentes.

As fórmulas para cálculo do ceo-d e do CPO-D são respectivamente:

$$\text{Ceo-d} = \frac{\text{dentes cariados} + \text{extração indicada} + \text{obturados}}{\text{Número de crianças com dentes decíduos}}$$

$$\text{CPO-D} = \frac{\text{dentes cariados} + \text{perdidos} + \text{obturados}}{\text{Número de crianças com dentes permanentes}}$$

De acordo com a WHO (2013), a gravidade da prevalência de cárie pode ser classificada de acordo com o CPO-D e o ceo-d conforme quadro 4.2.

Quadro 4.2 – Índice de experiência de cárie

Prevalência	Muito baixa	Baixa	Média	Alta	Muito alta
Índice	0,0 a 1,1	1,2 a 2,6	2,7 a 4,4	4,5 a 6,5	> 6,6
CPO-D/ceo-d					

Fonte: WHO (2013).

4.10 Avaliação dos defeitos no esmalte

- *índice modificado de defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE)*

Para diagnosticar e classificar os defeitos de esmalte dentário utilizamos o índice modificado de DDE, preconizado pela FDI Working Group (1992). Segundo esses autores, a opacidade demarcada é uma alteração na translucidez do esmalte, com bordos definidos a partir do esmalte adjacente normal, com coloração branca, bege, amarela ou marrom. A opacidade difusa é uma anormalidade na translucidez do esmalte na qual não existe um limite nítido entre o esmalte normal adjacente e a opacidade referida. A hipoplasia é uma redução localizada da espessura de esmalte com ou sem exposição de dentina. Para obtenção deste índice utiliza-se os seguintes códigos: tecido dentário normal- código 0, opacidade marcada- código 1, opacidade difusa- código 2, hipoplasia- código 3 e outros defeitos- código 4. As combinações são avaliadas como: demarcada e difusa- código 5, demarcada e hipoplasia- código 6, difusa e hipoplasia código 7, todos os três defeitos- código 8.

4.11 Avaliação do periodonto

- *índice periodontal comunitário (IPC modificado)*

O IPC e PSR foram realizados com auxílio de sonda periodontal e 10 dentes foram sondados na face vestibular e lingual nas regiões mesial, cervical e distal. A boca foi dividida em sextantes definidos pelos dentes 17-14, 13-23, 24-27, 37-34, 33-43 e 44-47. Os terceiros molares não foram analisados. Os dentes utilizados para obtenção deste índice, para cada sextante, foram 17, 16, 55, 11, 51, 26, 27, 65, 37, 36, 75, 31, 71, 46, 47 e 85. Quando nenhum destes dentes estava presente, todos os dentes remanescentes do sextante foram examinados. Dez dentes foram analisados, e foram anotados os dados relativos a pior condição encontrada, sendo um por sextante (WHO, 2013).

Os códigos utilizados no IPC foram os seguintes:

- 0 = sextante hígido;
- 1 = sextante com sangramento (observado diretamente ou com espelho após sondagem);
- 2 = cálculo (qualquer quantidade detectada no exame);
- 3 = bolsa de 4 a 5 mm (margem gengival na área preta da sonda);
- 4 = bolsa de 6 mm ou mais (área preta da sonda não visível ao exame);
- X = sextante excluído por ter menos de dois dentes presentes.

Os códigos utilizados no PSR serão os seguintes:

- 0 = saúde – faixa colorida da sonda totalmente visível e ausência de sangramento à sondagem;
- 1 = gengivite – faixa colorida da sonda totalmente visível e ausência de cálculos ou margens de restauração mal adaptadas, contudo há sangramento à sondagem;
- 2 = gengivite ou periodontite leve – faixa colorida da sonda totalmente visível, presença de cálculos e/ou margens de restaurações mal adaptadas na região intra-sulcular, podendo ou não ocorrer sangramento à sondagem;
- 3 = periodontite moderada – faixa colorida da sonda parcialmente intra-sulcular;
- 4 = periodontite grave – faixa colorida da sonda totalmente no interior da bolsa;
- Código * = utilizado em sextante para indicar mobilidade dentária, envolvimento de furca, retrações gengivais superiores a 3mm e problemas mucogengivais.

Os pacientes que apresentaram lesões de cárie, doença periodontal ou qualquer lesão oral foram convidados a realizar tratamento no ambulatório do Centro de Atendimento a Pacientes Especiais (CAPE) na FOUSP.

4.12 Exames laboratoriais

Foi anotado o resultado do último exame laboratorial anexado no prontuário médico do paciente da pesquisa, dentro de um mês do exame clínico, sendo eles:

- Dosagem do imunossupressor
- Proteína C reativa (PCR)

4.13 Análise Estatística

Os dados foram analisados no Programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS® for Windows, versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Foi realizada análise descritiva dos dados através de frequências absolutas e relativas, médias, desvios-padrão, medianas, valores mínimo e máximo. Na análise bivariada, as variáveis foram dicotomizadas e foram utilizados os testes Qui-Quadrado de Pearson (χ^2) e Exato de Fisher para determinar associações entre as variáveis independentes e as manifestações bucais observadas em crianças e adolescentes TR. Foram considerados estatisticamente significativos valores $p \leq 0,05$.

Na análise multivariada, foram incluídas no modelo de regressão as variáveis que apresentaram o valor de p estatisticamente significativo ($p < 0,05$) na análise bivariada. O modelo de Regressão de Logística multivariada foi elaborado para análise dos fatores associados às manifestações bucais, sendo a ausência de alteração bucal considerada a categoria de referência. Os resultados foram expressos em Razão de Chances (Odds Ratio - OR) não ajustadas e ajustadas, com intervalo de 95% de confiança (IC95%). Permaneceram no modelo as associações que alcançaram valor de $p < 0,05$ (teste de Wald). Em todas as análises foi considerado o nível de significância $\alpha = 5\%$.

5 RESULTADOS

5.1 Características socioeconômico-demográficas

Entre agosto de 2017 e maio de 2018, 124 crianças e adolescentes TR preencheram os critérios de inclusão para o presente estudo, dos quais, 120 (96,8%) concordaram em participar da pesquisa. A idade média dos participantes foi de 12,78 anos (mínima de 03 e máxima de 17 anos), sendo a maioria dos participantes do sexo masculino (52,5%), leucodermas (47,5%) e que viviam em famílias com renda menor ou igual a três salários mínimos (82,5%). Na tabela 5.1, estão descritas as características socioeconômico-demográficas da amostra.

Tabela 5.1 – Características socioeconômico-demográficas

				n 120 (100%)
Sexo				
Masculino				63 (52,5)
Feminino				57 (47,5)
Variáveis	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão
Idade Atual (anos)	03	17	12,78	3,99
Cor da pele				
Leucoderma				57 (47,5)
Feoderma				46 (38,3)
Melanoderma				17 (14,2)
Renda familiar (em salários mínimos brasileiros)				
≤ 3				99 (82,5)
> 3				21 (17,5)
Frequenta escola				
Não				20 (16,7)
Sim				100 (3,3)

5.2 História médica pregressa

As principais doenças de base que levaram os 120 participantes ao TR foram: válvula de uretra posterior (VUP) -(14;11,7%), síndrome nefrótica (10;8,3%) e aplasia renal (10; 8,3%). Em 28 (13,3%) participantes a doença de base que levou ao TR era desconhecida. Do total da amostra estudada, 112 (93,3%) fizeram tratamento dialítico antes do TR, dos quais 83 (69,2%)

realizaram hemodiálise e 64 (53,3%) diálise peritoneal. A maioria dos participantes, 114 (95,0%) recebeu rim de um doador falecido. O tratamento dialítico dos participantes durou em média 20,5 meses (DP 17,36) e o tempo de TR, 28,6 meses (DP 30,93). A tabela 5.2 resume os dados relacionados à história médica dos participantes.

Tabela 5.2 – História médica pregressa dos 120 participantes

			n 120 (100%)	
Doença de Base				
Causa Desconhecida			28 (23,3)	
Válvula de Uretra Posterior (VUP)			14 (11,7)	
Síndrome Nefrótica			10 (8,3)	
Aplasia Renal			10 (8,3)	
Bexiga Neurogênica			09 (7,5)	
Infecção			09 (7,5)	
Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF ou GSF)			08 (6,7)	
Refluxo Vésico-Ureteral (RVU)			07 (5,8)	
Glomerulonefrite			04 (3,4)	
Cistinose Nefropática			03 (2,5)	
Hipoplasia Renal			03 (2,5)	
Síndrome de Prune Belly			03 (2,5)	
Hipertensão Arterial Sistêmica			03 (2,5)	
Outras Causas			09 (7,5)	
História de Diálise				
Não			08 (6,7)	
Sim			112 (93,3)	
Hemodiálise			83 (69,2)	
Diálise Peritoneal			64 (53,3)	
Tipo de Transplante				
Vivo			06 (5,0)	
Falecido			114 (95,0)	
Doador Vivo Mãe ou Pai			05 (4,2)	
Doador Vivo Irmão (ã)			01 (0,8)	
Variáveis	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão
Idade no Transplante (anos)	02	17	10,30	4,49
Tempo de Diálise (meses)	00	84	20,53	17,36
Tempo de Transplante (meses)	00	132	28,61	30,93

5.3 Comorbidades e medicações em uso

A maioria dos participantes (64,2%) exibia alguma comorbidade. A mais frequente foi alergia a medicamentos, afetando 38 (31,7%) seguida da hipertensão arterial e da anemia, ambas afetando 25 (20,8%) indivíduos (Tabela 5.3)

As drogas imunossupressoras mais utilizadas foram a prednisona (95,8%) e o tacrolimus (85,8%). Geralmente essas drogas estavam prescritas em associação a outros

imunossupressores, sendo a associação mais comum, usada por 63,3% dos participantes, aquela que combinava tracolimus, azatioprina e prednisona. A maioria dos pacientes (84,2%) fazia uso contínuo de antibiótico (Bactrim® trimetoprima e sulfametoxazol), como profilaxia para pneumonia. Outras medicações usadas pelos participantes estão descritas na tabela 5.3.

Tabela 5.3 – Comorbidades e medicações em uso

N= 120 (%100)	
Presença de comorbidades	
Não	43 (35,8)
Sim	77 (64,2)
Comorbidades	
Alergia a Medicamentos	38 (31,7)
Hipertensão Arterial Sistêmica	25 (20,8)
Anemia	25 (20,8)
História de Acidente Vascular Cerebral	03 (2,5)
Diabetes Mellitus	03 (2,5)
Depressão	03 (2,5)
Ansiedade	02 (1,7)
História de Infarto Agudo do Miocárdio	01 (0,8)
Hepatite Viral	01 (0,8)
Discrasia sanguínea	01 (0,8)
Gastrite	01 (0,8)
Medicações Imunossupressoras	
Prednisona	115 (95,8)
Tracolimus	103 (85,8)
Azatioprina	82 (68,3)
Ciclosporina	13 (10,8)
Micofenolato de Sódio	11 (9,2)
Micofenolato Mofetil	08 (6,7)
Everolimus	05 (4,2)
Sirolimus	03 (2,5)
Associação Imunossupressora	
Tracolimus+Azatioprina+Prednisona	76 (63,3)
Ciclosporina+Azatioprina+Prednisona	04 (3,3)
Tracolimus+Everolimus+Prednisona	02 (1,7)
Tracolimus+Micofenolato de Sódio	09 (7,5)
Outras associações	29 (24,2)
Outras Medicações	
Antibiótico	101 (84,2)
Protetor Gástrico	70 (58,3)
Suplementos Vitamínicos	40 (33,3)
Anti-hipertensivos	25 (20,8)
Anlodipina	14 (11,7)
Outros	09 (7,5)
Anticoagulante	09 (7,5)
Hormônios	07 (5,8)
Anticonvulsivantes	07 (5,8)
Fenitoína	04 (3,3)
Outros	03 (2,5)
Antidepressivos	03 (2,5)
Hipoglicemiantes Orais	03 (2,5)
Antifúngico	01 (0,8)

5.4 Alterações bucais e fatores associados

As lesões oportunistas ou aquelas relacionadas com efeitos adversos ou toxicidade dos medicamentos imunossupressores em mucosa oral foram raras. As alterações bucais mais prevalentes na população estudada foram o sangramento gengival, que esteve presente em 115 participantes (95,8%), o cálculo dentário em 69 (57,5%), experiência de cárie em 51 indivíduos (42,5%), e os defeitos de esmalte, identificados em 49 sujeitos (40,8%). A tabela 5.4 detalha o número de participantes que exibiu cada alteração bucal identificada nesse estudo.

Tabela 5.4 – Alterações bucais em crianças e adolescentes TR

ALTERAÇÃO BUCAL	N= 120 (100%)
Hiperplasia Gengival (HGM)	
Não	100 (83,3)
Sim	20 (16,7)
Grau de Hiperplasia Gengival	
0	100 (83,3)
1	18 (15,0)
2	02 (1,7)
Sangramento Gengival à Sondagem	
Não	05 (4,2)
Sim	115 (95,8)
Cálculo Dentário	
Não	51 (42,5)
Sim	69 (57,5)
Experiência de Cárie	
Não	69 (57,5)
Sim	51 (42,5)
Lesão de Tecidos Moles	
Não	115 (95,8)
Sim	05 (4,2)
Diagnóstico presuntivo das Lesões de tecido mole	
Úlcera	02 (1,7)
Língua Geográfica	02 (1,7)
Verruga oral	01 (0,8)
Xerostomia	
Não	105 (87,5)
Sim	15 (12,5)
Defeitos de Esmalte	
Não	71 (59,2)
Sim	49 (40,8)
Tipos de Defeitos de Esmalte	
Normal	71 (59,2)
Opacidade Demarcada	06 (5,0)
Opacidade Difusa	17 (14,2)
Hipoplasia de Esmalte	17 (14,2)
Opacidade Demarcada + Difusa	01 (0,8)
Opacidade Demarcada + Hipoplasia de Esmalte	02 (1,7)
Opacidade Difusa + Hipoplasia de Esmalte	04 (3,3)
Todos os Defeitos	02 (1,7)
Necessidade de Tratamento Odontológico	
Não	54 (45,0)
Sim	66 (55,0)

Figura 5.1 – Defeitos de Esmalte classificados de acordo com FDI Working Group (1992): A- participante exibindo opacidade difusa, B- participante exibindo opacidade demarcada, C- participante com redução localizada da espessura de esmalte com ou sem exposição de dentina (hipoplasia)

Fonte: A autora

Figura 5.2 - Alterações de tecido mole: A e B- participante exibindo hiperplasia gengival medicamentosa grau 1, C- participante exibindo língua geográfica, D- participante exibindo verruga bucal, E e F- participante exibindo úlcera

Fonte: A autora

5.5 Defeitos de Esmalte

A prevalência de defeitos de esmalte na amostra foi de 40,8% (49/120). Os tipos de defeitos mais frequentemente observados foram a opacidade difusa e a hipoplasia de esmalte, que afetaram, ambas, 17 participantes (14,2%) (Figura 5.1) (Tabela 5.4). Indivíduos com maior tempo de transplante e de diálise apresentavam cerca de cinco vezes mais chances de ter defeitos de esmalte (OR: 4,35; IC95%: 1,84-10,32 e OR: 5,66; IC95%: 1,95-16,42, respectivamente) (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 – Fatores associados a presença de defeitos de esmalte

Defeitos de Esmalte	Não n (%)	Sim n (%)	p*	OR não ajustada	OR ajustada
Idade no Transplante					
Até 10 anos	30 (47,6)	33 (52,4)	0,007*	2,82 (1,32-6,03)	-
Mais de 10 anos	41 (71,9)	16 (28,1)		1	
Comorbidades					
Não	20 (46,5)	23 (53,5)	0,035*	1	-
Sim	51 (66,2)	26 (33,8)		0,44 (0,21-0,95)	
Raça					
Leucoderma	40 (70,2)	17 (29,8)	0,020*	1	1
Outras	31 (49,2)	32 (50,8)		2,43 (1,14-5,15)	2,46 (1,07-5,67)
Uso de Tracolumus					
Não	06 (35,3)	11 (64,7)	0,031*	1	-
Sim	65 (63,1)	38 (36,9)		0,32 (0,11-0,93)	
Tempo de Diálise					
Até 30 meses	64 (66,7)	32 (33,3)	0,001*	1	1
Mais de 30 meses	07 (29,2)	17 (70,8)		4,86 (1,82-12,91)	5,66 (1,95-16,42)
Tempo de Transplante					
Até 30 meses	55 (70,5)	23 (29,5)	0,001*	1	1
Mais de 30 meses	16 (38,1)	26 (61,9)		3,88 (1,76-8,56)	4,35 (1,84-10,32)

*Teste Qui-Quadrado. OR não ajustada: odds ratio não ajustada; OR ajustada: odds ratio ajustada.

5.6 Experiência de Cárie

A experiência de cárie foi de 42,5% (51/120), com média do ceo-d e CPO-D de $0,85 \pm 1,42$ e $1,64 \pm 2,85$, respectivamente. Dos 120 participantes da pesquisa, 66 (55,0%) necessitavam de algum tratamento odontológico (Tabela 5.4). A presença de defeitos de esmalte não foi associada com experiência de cárie ($p = 0,757$) (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 – Associação entre a presença de defeitos de esmalte e a experiência de cárie

Defeitos de esmalte	Não	Sim	p*
	n (%)	n (%)	
Experiência de Cárie			
Não	40 (58,0)	29 (42,0)	0,757
Sim	31 (60,8)	20 (39,2)	

*Teste Qui-Quadrado.

No modelo de regressão multivariada ajustado, ter realizado diálise peritoneal previamente ao TR, diminuiu a experiência de cárie em 73% (OR: 0,27; IC95%: 0,12-0,61) (Tabela 5.7).

Tabela 5.7 – Fatores associados à experiência de cárie

Experiência de Cárie	Não n (%)	Sim n (%)	P	OR não ajustada	OR ajustada
Idade Atual					
Até 10 anos	44 (48,9)	46 (51,1)	0,001**	1	-
Mais de 10 anos	25 (83,3)	05 (16,7)		0,19 (0,07-0,54)	
Hipertensão Arterial					
Não	60 (63,2)	35 (36,8)	0,015*	1	-
Sim	09 (36,0)	16 (64,0)		3,05 (1,22-7,62)	
Diálise Peritoneal					
Não	21 (37,5)	35 (62,5)	<0,001*	1	1
Sim	48 (75,0)	16 (25,0)		0,20 (0,09-0,44)	0,27 (0,12-0,61)
Ciclosporina					
Não	58 (54,2)	49 (45,8)	0,041**	1	-
Sim	11 (84,6)	02 (15,4)		0,21 (0,05-1,02)	
Anti-hipertensivos					
Não	59 (62,1)	36 (37,9)	0,047*	1	-
Sim	10 (40,0)	15 (60,0)		2,46 (0,99-6,05)	

*Teste Qui-Quadrado. ** Teste Exato de Fisher. OR não ajustada: odds ratio não ajustada; OR ajustada: odds ratio ajustada.

5.7 Hiperplasia Gengival Medicamentosa

A HGM foi observada em 20 pacientes (16,7%), sendo que 18 deles (90,0%) exibiam HGM classificada como grau 1 (Tabela 5.4). O uso de amlodipina e de anticonvulsivantes esteve associado à presença de HGM (OR: 5,91; IC95%: 1,48-23,51 e OR: 6,19; IC95%: 1,01-37,96, respectivamente). O uso de tracolimus reduziu em 91% a chance de um indivíduo desenvolver HGM (OR: 0,09; IC95%: 0,03-0,31) (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 – Fatores associados a presença de Hiperplasia Gengival Medicamentosa

Hiperplasia Gengival Medicamentosa	Não n (%)	Sim n (%)	P	OR não ajustada	OR ajustada
Uso de Tracolumus					
Não	08 (47,1)	09 (52,9)	<0,001*	1	1
Sim	92 (89,3)	11 (10,7)		0,11 (0,03-0,33)	0,09 (0,03-0,31)
Uso de Ciclosporina					
Não	94 (87,9)	13 (12,1)	<0,001*	1	-
Sim	06 (46,2)	07 (53,8)		8,44 (2,45-29,01)	
Uso de Amlodipina					
Não	92 (86,8)	14 (13,2)	0,005*	1	1
Sim	08 (57,1)	06 (42,9)		4,93 (1,49-16,34)	5,91 (1,48-23,51)
Uso de Anticonvulsivantes					
Não	97 (85,8)	16 (14,2)	0,015**	1	1
Sim	03 (42,9)	04 (57,1)		8,08 (1,65-39,54)	6,19 (1,01-37,96)

*Teste Qui-Quadrado. ** Teste Exato de Fisher. OR não ajustada: odds ratio não ajustada; OR ajustada: odds ratio ajustada.

A concentração média sanguínea do tracolumus, no momento do exame clínico bucal foi de $8,57 \pm 3,11$ ng/mL. A concentração média sanguínea de ciclosporina foi de $119,58 \pm 58,16$ ng/mL (Tabela 5.9).

Tabela 5.9 – Análise descritiva das variáveis de concentração sanguínea de imunossupressor

Variáveis	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão
Concentração imunossupressor – tracolumus (n=103)	1,6	19,4	8,57	3,11
Concentração imunossupressor – ciclosporina (n=12)	25,0	190,0	119,58	58,16
Concentração imunossupressor – sirolimus (n=05)	3,3	8,1	5,76	2,09

Fonte: A autora

5.8 Doença Periodontal

O sangramento gengival à sondagem ocorreu em 115 (95,8%) participantes. Na análise bivariada, o sangramento gengival à sondagem foi associado ao uso de tracolumus ($p = 0,020$), ciclosporina ($p = 0,009$) e idade atual menor de 10 anos ($p = 0,014$). No modelo de regressão multivariada ajustado, não foram observadas associações entre as variáveis (Tabela 5.10). Não houve associação entre sangramento gengival à sondagem e presença de HGM ($p = 1,0000$) (Tabela 5.11).

Tabela 5.10 – Fatores associados ao sangramento gengival

Sangramento Gengival	Não n (%)	Sim n (%)	P	OR não ajustada	OR ajustada
Uso de Tracolumus					
Não	03 (17,6)	14 (82,4)	0,020**	1	-
Sim	02 (1,9)	101 (98,1)		10,82 (1,66-70,53)	
Uso de Ciclosporina					
Não	02 (1,9)	105 (98,1)	0,009**	1	-
Sim	03 (23,1)	10 (76,9)		0,06 (0,01-0,43)	
Idade Atual					
Até 10 anos	01 (1,1)	89 (98,8)	0,014**	1	-
Mais de 10 anos	04 (13,3)	26 (86,7)		0,07 (0,01-0,68)	

** Teste Exato de Fisher. OR não ajustada: odds ratio não ajustada; OR ajustada: odds ratio ajustada.

Fonte: A autora

Tabela 5.11 – Associação entre a presença de hiperplasia gengival e sangramento gengival

Hiperplasia Gengival	Não n (%)	Sim n (%)	p*
Sangramento Gengival			
Não	04 (80,0)	01 (20,0)	1,000
Sim	96 (83,5)	19 (16,5)	

Fonte: A autora

O cálculo dentário foi encontrado em 69 (57,5%) participantes (Tabela 5.4). O uso de tracolumus levou a uma chance sete vezes maior do indivíduo apresentar cálculo dentário (OR: 7,84; IC95%: 2,07-29,72) (Tabela 5.12). Não houve associação entre presença de cálculo dentário e HGM ($p = 0,215$) (Tabela 5.13).

Tabela 5.12 – Fatores associados ao cálculo dentário

Cálculo Dentário	Não n (%)	Sim n (%)	P	OR não ajustada	OR ajustada
Uso de Tracolumus					
Não	14 (82,4)	03 (17,6)	<0,001**	1	1
Sim	37 (35,9)	66 (64,1)		8,32 (2,24-30,86)	7,84 (2,07-29,72)
Uso de Ciclosporina					
Não	41 (38,3)	66 (61,7)	0,015**	1	-
Sim	10 (76,9)	03 (23,1)		0,18 (0,05-0,72)	
Idade Atual					
Até 10 anos	32 (35,6)	58 (64,4)	0,008*	1	-
Mais de 10 anos	19 (63,3)	11 (36,7)		0,32 (0,13-0,75)	
Escolaridade					
Até 8 anos	42 (50,0)	42 (50,0)	0,011*	1	1
Mais de 8 anos	09 (25,0)	27 (75,0)		3,00 (1,26-7,14)	2,81 (1,13-6,97)

*Teste Qui-Quadrado. ** Teste Exato de Fisher. OR não ajustada: odds ratio não ajustada; OR ajustada: odds ratio ajustada.

Fonte: A autora

Tabela 5.13 – Associação entre a presença de hiperplasia gengival e cálculo dentário

Hiperplasia Gengival	Não	Sim	p*
	n (%)	n (%)	
Cálculo Dentário			
Não	40 (78,4)	11 (21,5)	0,215
Sim	60 (87,0)	09 (13,0)	

Fonte: A autora

5.9 Xerostomia

A xerostomia foi observada em 15 (12,5%) participantes e esteve associada ao uso de anticonvulsivantes. O uso de drogas anticonvulsivantes revelou chance 7 vezes maior do indivíduo ter sensação de boca seca (OR: 7,77; IC95%: 1,41-42,76) (Tabela 5.14).

Tabela 5.14 – Fatores associados à xerostomia

Xerostomia	Não n (%)	Sim n (%)	P	OR não ajustada	OR ajustada
Idade Atual					
Até 10 anos	75 (83,3)	15 (16,7)	0,021**	1	-
Mais de 10 anos	30 (100,00)	00 (0,0)		0,83 (0,76-0,91)	
Hemodiálise					
Não	36 (97,3)	01 (2,7)	0,036**	1	-
Sim	69 (83,1)	14 (16,9)		7,30 (0,92-57,79)	
Depressão					
Não	104 (88,9)	13 (11,1)	0,041**	1	-
Sim	01 (33,3)	02 (66,7)		16,00 (1,35-188,91)	
Diabetes Mellitus					
Não	104 (88,9)	13 (11,1)	0,041**	1	-
Sim	01 (33,3)	02 (66,7)		16,00 (1,35-188,91)	
Uso de Antibióticos					
Não	13 (68,4)	06 (31,6)	0,006*	1	1
Sim	92 (91,1)	09 (8,9)		0,21 (0,06-0,69)	0,19 (0,05-0,64)
Uso de Anticonvulsivantes					
Não	101 (89,4)	12 (10,6)	0,041**	1	1
Sim	04 (57,1)	03 (42,9)		6,31 (1,26-31,65)	7,77 (1,41-42,76)
Uso de Antidepressivos					
Não	105 (89,7)	12 (10,3)	0,002**	1	-
Sim	00 (0,0)	03 (100,0)		0,10 (0,06-0,17)	
Uso de Hipoglicemiantes					
Não	104 (88,9)	13 (11,1)	0,041**	1	-
Sim	01 (33,3)	02 (66,7)		16,00 (1,35-188,91)	

*Teste Qui-Quadrado. ** Teste Exato de Fisher. OR não ajustada: odds ratio não ajustada; OR ajustada: odds ratio ajustada.

Fonte: A autora

5.10 Lesões de tecidos moles

As lesões de tecidos moles foram observadas em 5 (4,2%) participantes, sendo 02 com úlceras em mucosa, 02 com língua geográfica e 01 com verruga bucal (Tabela 5.15). Indivíduos que faziam uso de everolimus tiveram 8 vezes mais chances de desenvolverem úlcera em mucosa oral (OR: 84,75; IC95%: 8,75-182,87) (Tabela 5.15).

Tabela 5.15 – Fatores associados com lesões de tecidos moles

Lesões de Tecidos Moles	Não n (%)	Sim n (%)	P	OR não ajustada	OR ajustada
Raça					
Leucoderma	52 (91,2)	05 (8,8)	0,022**	1	-
Outras	63 (100,00)	00 (0,0)		0,91 (0,84-0,99)	
Uso de Azatioprina					
Não	34 (89,5)	04 (10,5)	0,034**	1	-
Sim	81 (98,8)	01 (1,2)		0,10 (0,01-0,97)	
Uso de Prednisona					
Não	03 (60,0)	02 (40,0)	0,013**	1	-
Sim	112 (97,4)	03 (2,6)		0,04 (0,01-0,33)	
Uso de Everolimus					
Não	113 (98,3)	02 (1,7)	<0,001**	1	1
Sim	02 (40,0)	03 (60,0)		84,75 (8,75-182,87)	84,75 (8,75-182,87)

** Teste Exato de Fisher. OR não ajustada: odds ratio não ajustada; OR ajustada: odds ratio ajustada

Fonte: A autora

6 DISCUSSÃO

Este estudo descreve as alterações bucais, onde 120 crianças e adolescentes foram examinados de maneira sistemática, compondo o estudo com maior casuística até o momento, dentro do nosso conhecimento. Mesmo o TR sendo a melhor forma de tratamento para a criança e o adolescente com IRCT, do ponto de vista médico, social e econômico, o número de TR pediátricos é bem menos que o realizado em adultos, tanto no mundo como em nosso meio. Por isso, são raros os estudos que buscam conhecer as alterações bucais dessa população e quando existem, geralmente, incluem um número reduzido de sujeitos.

Concordando com os demais artigos científicos que tratam do tema das alterações bucais em crianças e adolescentes receptores de TR, as alterações bucais mais frequentes na nossa amostra foram aquelas relacionadas direta ou indiretamente aos dentes, como sangramento gengival, lesão de cárie e defeitos de esmalte.

Nesta pesquisa, 40,8% dos 120 pacientes apresentaram defeitos de esmalte nos dentes permanentes, 14,2% dos participantes apresentaram opacidade difusa e hipoplasia de esmalte como os tipos de defeitos mais frequentes, 5% apresentou opacidade demarcada e uma pequena proporção de participantes tinha uma combinação de defeitos de esmalte. O autor Farge et al. (2006) também encontrou uma grande variedade dos tipos de defeitos de esmalte, concluindo que as alterações em esmalte representam a interferência dos diferentes graus do distúrbio metabólico no germe dentário em desenvolvimento. O defeito de esmalte dentário é frequentemente observado em crianças e adolescentes com doença renal, pois o metabolismo do cálcio, fósforo e vitamina D é alterado nesses indivíduos. Desse modo, os defeitos de esmalte representam os efeitos cicatriciais do distúrbio metabólico do fosfato de cálcio durante o período de formação do esmalte (amelogênese) (Koch et al., 1999; Subramaniam et al., 2012).

Nossos resultados mostraram que os participantes com mais tempo de transplante e de duração da diálise podem ter 5 vezes mais chance de desenvolver o defeito de esmalte. Este resultado confirma o que já era conhecido de que o distúrbio metabólico causado pela IRC pode influenciar na fase de formação do esmalte que vai desde a 4ª semana de vida intrauterina até os 7-8 anos com a conclusão da formação da coroa dos segundos molares permanentes (Logan; Kronfeld, 1933). Por isso, o tempo de início e duração da doença renal está relacionado com a gravidade e extensão do defeito de esmalte (Ibarra-Santana et al., 2007).

Embora não tenha sido nosso objetivo nesse estudo, uma observação subjetiva nos faz inferir que as alterações em esmalte levam a comprometimento estético que afeta a auto estima do paciente. Além disso, também observamos queixa de sensibilidade nos dentes afetados pelo defeito de esmalte (Costa et al., 2017; Martos et al., 2012). Embora haja uma tendência em relacionar a presença de defeito de esmalte com aumento de susceptibilidade à cárie (Vargas-Ferreira et al., 2015), nossos resultados não mostraram essa relação.

No momento do exame clínico 26,6% dos participantes dessa pesquisa apresentaram pelo menos uma superfície cariada em dente decíduo ou permanente. Esta prevalência foi menor em relação a maioria dos estudos anteriores: 93% (Díaz et al., 2010), 86,96% (Olczak-Kowalczyk et al., 2012b) e 42.42% (Olivas-Escárcega et al., 2008). Quarenta e dois e meio por cento da nossa amostra apresentou alguma experiência de cárie, ou seja, teve algum dente cariado, restaurado ou perdido devido à cárie dentária. Entretanto, a média de CPO-D e o ceo-d foi de 1,64 e 0,85 respectivamente, considerada baixa de acordo com a OMS.

A maioria dos estudos relatam uma baixa incidência de lesões de cárie em crianças com IRC quando comparado a população saudável, porém, uma mudança na composição salivar para a normalidade após o TR pode ser observada nesses pacientes (Davidovich et al., 2005). Portanto, crianças e adolescentes TR podem voltar a terem risco maior de desenvolver lesões de cárie, se comparado ao risco de quando tinham IRC (Costa et al., 2017).

De qualquer forma, mesmo que o ceo e CPOD encontrado em nosso estudo tenha sido baixo, de acordo com a classificação da OMS, o dado de que 55% dos participantes necessitavam de algum tratamento odontológico, no momento do exame clínico, mostra que a odontologia tem que ter um papel mais ativo na busca e na inclusão destes indivíduos. Conhecer as razões desta ausência de tratamento pode e deve ser objeto de estudos futuros, pois podem incluir desde problemas financeiros, até desconhecimento dos pais e cuidadores ou a insegurança do dentista em prover atendimento a esses pacientes transplantados.

No presente estudo 16,7% dos participantes apresentaram HGM, sendo essa prevalência menor em relação aos estudos anteriores. Outros estudos demonstraram que uma terapia combinada (ciclosporina e bloqueador dos canais de cálcio) teve uma maior prevalência e gravidade da HGM quando comparado com aqueles que usavam a ciclosporina apenas (Al-Mohaya et al., 2009; Torrezan et al., 2005). O uso de amlodipina e de anticonvulsivantes esteve associado à presença de HGM e o uso de tracolimus reduziu em 91% a chance de desenvolver HGM, uma vez que 85, 8% dos pacientes fazia uso deste imunossupressor.

A HGM é outra lesão comumente observada em receptores de transplante, visto que fazem uso de drogas sistêmicas como os imunossupressores, anticonvulsivantes e bloqueadores de canais de cálcio que aumentam o colágeno e compostos extracelulares nos tecidos gengivais. Al-Nowaiser et al. (2004) mostram que a prevalência de HGM em crianças TR foi de 20,8% em 24 pacientes. Em outro estudo realizado por Shiboski et al. (2009) a prevalência de HGM foi de 28% em 22 pacientes. Farge et al. (2006) relataram uma prevalência de HGM de 45% em 106 pacientes. Em adultos transplantados essa prevalência varia entre 21% e 85% (de la Rosa-García et al., 2005; Thomason et al., 1996).

O sangramento gengival à sondagem ocorreu em 115 (95,8%) participantes, porém não houve associação em relação a presença de HGM. Isso reforça os nossos resultados em relação HGM grau 1, uma vez que o componente inflamatório pode também levar à hiperplasia gengival e esta ser confundida com HGM.

Encontramos cálculo dentário em 69 participantes de nossa pesquisa (57,5%). Estudos anteriores relatam uma taxa aumentada de cálculo na população pediátrica com IRC em comparação com crianças saudáveis, como consequência do desequilíbrio de cálcio-fósforo e variações no fluxo salivar e mudanças na composição bioquímica da saliva (Martins et al., 2012). Davidovich et al., em 2009, também observaram maior quantidade de cálculo em crianças que estavam em diálise, ou seja, a deterioração da função renal é acompanhada pela formação de cálculo atingindo seu pico de incidência e melhorando significativamente após TR. Nosso resultado mostra presença de cálculo em 69 dos participantes, representando a persistência de cálculo desde a fase pré-transplante, uma vez que 41,7% da amostra relatou ter feito tratamento odontológico antes do transplante (dados não mostrados nos resultados).

Apenas 4,2% dos participantes apresentaram alguma lesão em tecido mole, sendo 1 com verruga bucal no lábio, dois com língua geográfica, e dois com ulceração em mucosa. Um paciente apresentou verruga vulgar (verruga comum) em lábio superior e em outras partes do corpo. Esta lesão é rara em mucosa oral, tem etiologia viral e pode se disseminar para outras partes da pele ou das membranas por meio da automutilação (Neville et al., 2009). No nosso caso, o sujeito tinha 17 anos de idade e apresentava a lesão há 2 anos, mãe relatou que paciente sempre manuseava, as lesões.

Dois participantes apresentaram úlceras orais, e houve relação positiva com o uso de everolimus. Há relatos de úlceras orais em pacientes transplantados em relação a imunossupressores, como o micofenolato mofetil (Salik et al., 2015), everolimus (Nicolatou-

Galitis et al., 2013) e tacrolimus (Philipone et al., 2014). Nesse estudo 5 pacientes faziam uso do imunossupressor sirolimus e 2 apresentaram úlceras orais no momento do exame. Já o micofenolato de mofetil 8 pacientes faziam uso da droga, porém não foi observado nenhum efeito adverso da droga em cavidade oral. Nos casos graves em que haja comprometimento da qualidade de vida do indivíduo, a mudança de terapia pode ser a resolução das úlceras orais, levando em conta que esta decisão deva ser tomada em conjunto com o médico nefrologista (Nicolatou-Galitis et al., 2013).

Na presente pesquisa nenhum dos participantes apresentou nenhuma outra infecção oportunista, em mucosa oral, a não ser a verruga bucal, no momento do exame clínico. Estudos em pacientes adultos TR, demonstraram um risco aumentado de desenvolver infecções oportunistas (Rezvani et al., 2014; de la Rosa-García et al., 2005), seja como resultado de efeitos colaterais ou por interações medicamentosas durante a terapia imunossupressora. Em pacientes pediátricos TR a maioria dos estudos relataram baixa prevalência de infecções oportunistas (Caliento et al., 2018; Shiboski et al., 2009).

Até o momento nenhuma diretriz foi publicada em relação aos cuidados orais necessários pré e pós transplante de pacientes pediátricos e hebiátricos de órgãos sólidos. Portanto, uma melhor compreensão das anormalidades sistêmicas e orais nesses indivíduos pode ajudar os dentistas a realizarem consultas de rotina e planos de tratamento eficazes de acordo com as necessidades individuais de cada paciente.

6 CONCLUSÃO

- A doença cárie e a doença periodontal foram muito frequentes na população estudada.
- As alterações bucais mais frequentemente observadas foram aquelas relacionadas à doença de base (insuficiência renal), em especial os defeitos de esmalte.
- Infecções oportunistas bucais foram raras nas crianças e adolescentes TR ambulatoriais incluídos nesse estudo.
- O tratamento imunossupressor com everolimus esteve associado à presença de ulceração na mucosa oral e o tratamento com amlodipina e anticonvulsivantes com a HGM.
- É grande a necessidade de tratamento odontológico na população pediátrica e hebiátrica TR atendida no HRIM.

REFERÊNCIAS¹

Acosta MG, Bolívar M, Giunta C, Espig H, Coronel V. Hallazgos bucales en niños con enfermedad renal/Buccal finding in children with renal disease. *Acta Odontol Venez* [Internet]. 2013 abr-jun [citado 20 fev. 2018];51(2):sem paginação. Disponível em: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2013/2/art-7>.

Akcalı A, Lang NP. Dental calculus: the calcified biofilm and its role in disease development. *Periodontol* 2000. 2018 Feb;76(1):109-115. doi: 10.1111/prd.12151. Review.

Al-Mohaya MA, Darwazeh AM, Bin-Salih S, Al-Khudair W. Oral lesions in Saudi renal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009 Jan;20(1):20-9.

Al-Nowaiser A, Lucas VS, Wilson M, Roberts GJ, Trompeter RS. Oral health and caries related microflora in children during the first three months following renal transplantation. *Int J Paediatr Dent*. 2004 Mar;14(2):118-26.

Al-Nowaiser A, Roberts GJ, Trompeter RS, Wilson M, Lucas VS. Oral health in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2003 Jan;18(1):39-45. doi: 10.1007/s00467-002-0999-7.

Allman SD, McWhorter AG, Seale NS. Evaluation of cyclosporin-induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patient. *Pediatr Dent*. 1994 Jan-Feb;16(1):36-40.

Andaloro C, Sessa C, Bua N, Mantia I. Chronic kidney disease in children: Assessment of oral health status. *Dent Med Probl*. 2018 Jan-Mar;55(1):23-28. doi: 10.17219/dmp/81747.

Andrade MR, Antunes LA, Soares RM, Leão AT, Maia LC, Primo LG. Lower dental caries prevalence associated to chronic kidney disease: a systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2014 May;29(5):771-8. doi: 10.1007/s00467-013 2437-4. Review.

Assadi F. Pediatric kidney transplantation: kids are different. *Iran J Kidney Dis*. 2013 Nov;7(6):429-31. Review.

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). São Paulo:

¹ De acordo com estilo Vancouver.

ABTO; [2017]. Acesso em: 20 jan. 2018. Disponível em:
<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>.

Banthia R, Gupta S, Banthia P, Singh P, Raje S, Kaur N. Is periodontal health a predictor of drug-induced gingival overgrowth? A cross sectional study. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014 Sep;11(5):579-84.

Bartlett JD. Dental enamel development: proteinases and their enamel matrix substrates. *ISRN Dent*. 2013 Sep 16;2013:684607. doi: 10.1155/2013/684607. Review.

Brown RS, McIntosh CL, Cotca CC, Glascoe AL. Dental management of a kidney transplant patient. *Dent Today*. 2012 Jul;31(7):74-6; quiz 78-9.

Bruel A, Allain-Launay E, Humbert J, Ryckewaert A, Champion G, Moreau A, Renaudin K, Karam G, Roussey-Kesler G. Early protocol biopsies in pediatric renal transplantation: interest for the adaptation of immunosuppression. *Pediatr Transplant*. 2014 Mar;18(2):142-9. doi: 10.1111/petr.12197.

Bussadori SK, Masuda MS. *Manual de odontohebiatria*. 2a ed. São Paulo: Santos; 2012.

Caliento R, Sarmiento DJS, Silva ÉMP, Tozetto-Mendoza TR, Tobouti PL, Benini V, Braz-Silva PH, Gallottini M. Oral shedding of HSV-1 and EBV and oral manifestations in paediatric chronic kidney disease patients and renal transplant recipients. *Acta Odontol Scand*. 2018 Feb 6:1-6. doi: 10.1080/00016357.2018.1437218.

Chesterman J, Beaumont J, Kellett M, Durey K. Gingival overgrowth: Part 2: management strategies. *Br Dent J*. 2017 Feb 10;222(3):159-65. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.111.

Cho MH. Pediatric kidney transplantation is different from adult kidney transplantation. *Korean J Pediatr*. 2018 Jul;61(7):205-209. doi: 10.3345/kjp.2018.61.7.205.

Chou HH, Lin CY, Chiou YH, Tain YL, Wang YF, Wang HH, Chiou YY. Clinical characteristics and prevalence of complications of chronic kidney disease in children: the Taiwan Pediatric Renal Collaborative study. *Pediatr Nephrol*. 2016 Jul;31(7):1113-20. doi: 10.1007/s00467-016-3325-5.

Coletta RD, Graner E. Hereditary gingival fibromatosis: a systematic review. *J Periodontol*. 2006 May;77(5):753-64. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050379>. Review.

Costa FS, Silveira ER, Pinto GS, Nascimento GG, Thomson WM, Demarco FF. Developmental defects of enamel and dental caries in the primary dentition: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2017 May;60:1-7. doi: 10.1016/j.jdent.2017.03.006. Review.

Cota LO, Aquino DR, Franco GC, Cortelli JR, Cortelli SC, Costa FO. Gingival overgrowth in subjects under immunosuppressive regimens based on cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus. *J Clin Periodontol*. 2010 Oct;37(10):894-902. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01601.x.

Davidovich E, Davidovits M, Peretz B, Shapira J, Aframian DJ. The correlation between dental calculus and disturbed mineral metabolism in paediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug;24(8):2439-45. doi: 10.1093/ndt/gfp101.

Davidovich E, Schwarz Z, Davidovitch M, Eidelman E, Bimstein E. Oral findings and periodontal status in children, adolescents and young adults suffering from renal failure. *J Clin Periodontol*. 2005 Oct;32(10):1076-82.

de la Rosa-García E, Mondragón-Padilla A, Irigoyen-Camacho ME, Bustamante-Ramírez MA. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005 May-Jul;10(3):196-204. English, Spanish.

de Oliveira FT, Capelozza AL, Lauris JR, de Bullen IR. Mineralization of mandibular third molars can estimate chronological age—Brazilian indices. *Forensic Sci Int*. 2012 Jun 10;219(1-3):147-50. doi: 10.1016/j.forsciint.2011.12.013.

Díaz A, Flores F, Hernández J, Pérez C, Jiménez C. Alteraciones bucodentales en niños con insuficiencia renal crónica y trasplante renales / Oral disorders in children with chronic renal failure and renal transplant. *Acta Odontol Venez [Internet]*. 2010 [citado 19 mar. 2018]. 2010;48(2). Disponible em: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2010/2/art.10>.

Doufexi A, Mina M, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. *J Periodontol*. 2005 Jan;76(1):3-10. Review. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.01987.x.

FDI Working Group. A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J*. 1992 Dec;42(6):411-26. Review.

Farge P, Ranchin B, Cochat P. Four-year follow-up of oral health surveillance in renal transplant children. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jun;21(6):851-5. doi: 10.1007/s00467-006-0058-X.

Ferris ME, Gipson DS, Kimmel PL, Eggers PW. Trends in treatment and outcomes of survival of adolescents initiating end-stage renal disease care in the United States of America. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jul;21(7):1020-6.

Georgakopoulou EA, Achdari MD, Afentoulide N. Dental management of patients before and after renal transplantation. *Stomatologija*. 2011;13(4):107-12. Review.

Goldman KE. Dental management of patients with bone marrow and solid organ transplantation. *Dent Clin North Am*. 2006 Oct;50(4):659-76, viii. Review.

Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2005 Jul;20(7):849-53. Review. doi: 10.1007/s00467-005-1878-9.

Güleç AT, Haberal M. Lip and oral mucosal lesions in 100 renal transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):96-101. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.022.

Gupta M, Gupta M, Abhishe K. Oral conditions in renal disorders and treatment considerations – A review for pediatric dentist. *Saudi Dent J*. 2015 Jul;27(3):113-9. doi : 10.1016/j.sdentj.2014.11.014.

Harambat J, Macher MA, Niaudet P, Couchoud C. [Children and adolescents with ESRD]. *Nephrol Ther*. 2012 Sep;8 Suppl 1:S149-59. doi: 10.1016/S1769 7255(12)70032-9. French.

Höcker B, Tönshoff B. Treatment strategies to minimize or prevent chronic allograft dysfunction in pediatric renal transplant recipients: an overview. *Paediatr Drugs*. 2009;11(6):381-96. doi: 10.2165/11316100-000000000-00000. Review.

Hooper SR, Gerson AC, Butler RW, Gipson DS, Mendley SR, Lande MB, Shinnar S, Wentz A, Matheson M, Cox C, Furth SL, Warady BA. Neurocognitive functioning of children and adolescents with mild-to moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug;6(8):1824-30. doi: 10.2215/CJN.09751110.

Ibarra-Santana C, Ruiz-Rodríguez Mdel S, Fonseca-Leal Mdel P, Gutiérrez-Cantú FJ, Pozos-Guillén Ade J. Enamel hypoplasia in children with renal disease in a fluoridated area. *J Clin Pediatr Dent*. 2007 Summer;31(4):274-8.

Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella TM, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation

and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014 May;63(5):713-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416.

Jalanko H, Mattila I, Holmberg C. Renal transplantation in infants. *Pediatr Nephrol.* 2016 May;31(5):725-35. doi: 10.1007/s00467-015-3144 0.

Kamath N, Iyengar AA. Chronic Kidney Disease (CKD): An observational study of etiology, severity and burden of comorbidities. *Indian J Pediatr.* 2017 Nov;84(11):822-5. doi: 10.1007/s12098-017-2413-2.

Kanchan T, Machado M, Rao A, Krishan K, Garg AK. Enamel hypoplasia and its role in identification of individuals: A review of literature. *Indian J Dent.* 2015 Apr-Jun;6(2):99-102. doi: 10.4103/0975 962X.155887. Review.

Karsburg RM, Campos KR, Peres MPSM, Bologna SB, Lourenço SV, Franco JB. Facial lesions caused by renal osteodystrophy in a patient with chronic renal insufficiency: a case report. *Rev Odonto Ciênc* [Internet]. 2012 [citado 26 out. 2017];27(2):161-5. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S198065232012000200013&lng=en.

Koch MJ, Bühner R, Pioch T, Schärer K. Enamel hypoplasia of primary teeth in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1999 Jan;13(1):68-72.

Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, Paine ML. Dental enamel formation and implications for oral health and disease. *Physiol Rev.* 2017 Jul 1;97(3):939-93. doi: 10.1152/physrev.00030.2016. Review.

Limeira FIR, Yamauti M, Moreira AN, Galdino TM, de Magalhães CS, Abreu LG. Dental caries and developmental defects of enamel in individuals with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2018 Oct 18. doi: 10.1111/odi.12993.

Logan WHG, Kronfeld R. Development of the human jaws and surrounding structures from birth to the age of fifteen years. *J Am Dent Assoc* 1933;20(3):379-427.

López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Lip cancer in renal transplant patients. *Oral Oncol.* 2011 Jan;47(1):68-71. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.10.017.

Lucas VS, Roberts GJ. Oro-dental health in children with chronic renal failure and after renal transplantation: a clinical review. *Pediatr Nephrol.* 2005 Oct;20(10):1388-94. doi: 10.1007/s00467-005-1929-2.

Mansourian A, Manouchehri A, Shirazian S, Moslemi E, Haghpanah G. Comparison of oral lesion prevalence between renal transplant patients and dialysis patients. *J Dent (Tehran)*. 2013 Nov;10(6):487-93.

Martins C, Siqueira WL, Oliveira E, Nicolau J, Primo LG. Dental calculus formation in children and adolescents undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2012 Oct;27(10):1961-6. doi: 10.1007/s00467-012-2194-9.

Martos J, Gewehr A, Paim E. Aesthetic approach for anterior teeth with enamel hypoplasia. *Contemp Clin Dent*. 2012 Apr;3(Suppl 1):S82-5. doi: 10.4103/0976-237X.95112.

Medina-Pestana, José O, et al . O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica. *J Bras Nefrol [Internet]*. 2011 dez [citado 01 nov. 2018];33(4):472-84. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002011000400014&lng=en&nrm=iso>.

Miranda J, Brunet L, Roset P, Farré M, Mendieta C. Reliability of two measurement indices for gingival enlargement. *J Periodontal Res*. 2012 Dec;47(6):776-82. doi: 10.1111/j.1600-0765.2012.01495.x.

Mishra OP, Prasad R. Chronic kidney disease in children: magnitude of problem and challenges. *Indian J Pediatr*. 2017 Nov;84(11):811-812. doi: 10.1007/s12098-017-2499-6. Review.

Nakhjavani YB, Bayramy A. The dental and oral status of children with chronic renal failure. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2007 Mar;25(1):7.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxillofacial*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

Nicolatou-Galitis O, Nikolaidi A, Athanassiadis I, Papadopoulou E, Sonis S. Oral ulcers in patients with advanced breast cancer receiving everolimus: a case series report on clinical presentation and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Aug;116(2):e110-6. doi: 10.1016/j.oooo.2013.02.022.

Nogueira PC, Feltran Lde S, Camargo MF, Leão ER, Benninghoven JR, Gonçalves NZ, Pereira LA, Sesso RC. Estimated prevalence of childhood end-stage renal disease in the state of São Paulo. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2011 Jul-Aug;57(4):436-41.

North American Pediatric Renal Trials and Cooperative Studies (NAPRTCS) 2014 Annual Transplant Report. Emmes. 2014.
<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2014.pdf>. Accessed set 2018. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies - 2014 Annual Transplant Report

Nunn JH, Sharp J, Lambert HJ, Plant ND, Coulthard MG. Oral health in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 2000 Sep;14(10-11):997-1001.

Olczak-Kowalczyk D, Daszkiewicz M, Krasuska-Sławińska, Dembowska-Bagińska B, Gozdowski D, Daszkiewicz P, Fronc B, Semczuk K. Bacteria and Candida yeasts in inflammations of the oral mucosa in children with secondary immunodeficiency. *J Oral Pathol Med*. 2012a Aug;41(7):568-76.

Olczak-Kowalczyk D, Gozdowski D, Pawłowska J, Grenda R. The status of dental and jaw bones in children and adolescents after kidney and liver transplantation. *Ann Transplant*. 2012b Dec 31;17(4):72-81.

Olivas-Escárcega V, Rui-Rodríguez Mdel S, Fonseca-Leal Mdel P, Santos Díaz MA, Gordillo-Moscoso A, Nernández-Sierra JF, de J Pozos-Guillén A. Prevalence of oral candidiasis in chronic renal failure and renal transplant pediatric patients. *J Clin Pediatr Dent*. 2008 Summer;32(4):313-7.

Philipone E, Rockafellow A, Sternberg R, Yoon A, Koslovsky D. Oral ulcerations as a sequela of tacrolimus and mycophenolate mofetil therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Dec;118(6):e175-8. doi: 10.1016/j.oooo.2014.08.018.

Pontes FSC, Lopes MA, de Souza LL, Dos Santos da Mata Rezende D, Santos-Silva AR, Jorge J Jr, da Silva WG, Pires FR, Rocha AC, de Campos WG, Caldato MCF, Martin RM, Fonseca FP, Pontes HAR. Oral and maxillofacial manifestations of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a multicenter retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Jan;125(1):31-43. doi: 10.1016/j.oooo.2017.09.011.

Ramalho VLC, Ramalho HJ, Cipullo JP, Burdmann E A. Hiperplasia gengival induzida por ciclosporina A. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2003 Jun [citado 26 out. 2018];49(2):210-3. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302003000200043&lng=en.

Rath T. Tacrolimus in transplant rejection. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jan;14(1):115-22. doi: 10.1517/14656566.2013.751374.

Rees L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2009 Mar;24(3):475-84. Review. doi: 10.1007/s00467-007-0559-2.

Rezvani G, Davarmanesh M, Azar MR, Salehipour M, Sedaghat R, Karimi F, Pazhoohi N, Ansari E, Nazhvani AD. Oral manifestations of allograft recipients before and after renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014 Mar;25(2):278-84.

Rigby AS. Statistical methods in epidemiology. VI. Correlation and regression: the same or different? *Disabil Rehabil*. 2000 Dec 15;22(18):813-9. Review.

Roach JP, Bock ME, Goebel J. Pediatric kidney transplantation. *Semin Pediatr Surg*. 2017 Aug;26(4):233-240. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.07.006.

Ruan Q, Moradian-Oldak J. Amelogenin and enamel biomimetics. *J Mater Chem B*. 2015;3:3112-29.

Saif I, Adkins A, Kewley V, Woywodt A, Brookes V. Routine and emergency management guidelines for the dental patient with renal disease and kidney transplant. Part 1. *Dent Update*. 2011 Apr;38(3):179-82, 185-6.

Salanitri S, Seow WK. Developmental enamel defects in the primary dentition: aetiology and clinical management. *Aust Dent J*. 2013 Jun;58(2):133-40; quiz 266. doi: 10.1111/adj.12039.

Salik J, Tang R, Nord K, Schneiderman PI, Grossman ME. Mycophenolate mofetil-induced oral ulcerations in solid organ transplant recipients: A report of 3 cases. *JAAD Case Rep*. 2015 Jul 29;1(5):261-3. doi: 10.1016/j.jdcrr.2015.06.005. eCollection 2015 Sep.

Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Chen JT, Cope E, Gipson D, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Jacobsen SS, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Leichtman AB, Lu Y, Molnar MZ, Morgenstern H, Nallamothu B, O'Hare AM, Pisoni R, Plattner B, Port FK, Rao P, Rhee CM, Schaubel DE, Selewski DT, Shahinian V, Sim JJ, Song P, Streja E, Kurella Tamura M, Tentori F, Eggers PW, Agodoa LY, Abbott KC. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jul;66(1 Suppl 1):Svii, S1-305. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.001. Erratum in: *Am J Kidney Dis*. 2015 Sep;66(3):545.

Seow WK. Clinical diagnosis of enamel defects: pitfalls and practical guidelines. *Int Dent J*. 1997 Jun;47(3):173-82. Review.

Seow WK. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. *Aust Dent J*. 2014 Jun;59 Suppl 1:143-54. doi: 10.1111/adj.12104.

Seraj B, Ahmadi R, Ramezani N, Mashayekhi A, Ahmadi M. Oro-dental health status and salivary characteristics in children with chronic renal failure. *J Dent (Tehran) [Internet]*. 2011 Summer [citado 15 jan. 2018];8(3):146-51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260019/pdf/jod-8-146.pdf>.

Shiboski CH, Kawada P, Golinveaux M, Tornabene A, Krishnan S, Mathias R, Den Besten P, Rosenthal P. Oral disease burden and utilization of dental care patterns among pediatric solid organ transplant recipients. *J Public Health Dent*. 2009 Winter;69(1):48-55. doi: 10.1111/j.1752-7325.2008.00092x.

Smith CEL, Poulter JA, Antanaviciute A, Kirkham J, Brookes SJ, Inglehearn CF, Mighell AJ. Amelogenesis Imperfecta; Genes, Proteins, and Pathways. *Front Physiol*. 2017 Jun 26;8:435. doi: 10.3389/fphys.2017.00435. eCollection 2017. Review.

Subramaniam P, Gupta M, Mehta A. Oral health status in children with renal disorders. *J Clin Pediatr Dent*. 2012 Fall;37(1):89-93.

Thomason JM, Kelly PJ, Seymour RA. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *J Clin Periodontol*. 1996 Apr;23(4):367-71.

Torrezan PR, Andrade Sobrinho Jd, Denardin OV, Rapoport A. [Cyclosporine induced gingival hyperplasia in kidney transplants]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2005 Jul-Aug;51(4):200-5. Portuguese.

Varga G, Kerémi B, Bori E, Földes A. Function and repair of dental enamel-Potential role of epithelial transport processes of ameloblasts. *Pancreatology*. 2015 Jul;15(4 Suppl):S55-60. doi: 10.1016/j.pan.2015.01.012. Review.

Vargas-Ferreira F, Salas MM, Nascimento GG, Tarquinio SB, Faggion CM Jr, Peres MA, Thomson WM, Demarco FF. Association between developmental defects of enamel and dental caries: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2015 Jun;43(6):619-28. doi: 10.1016/j.jdent.2015.03.011. Review.

Verghese PS. Pediatric kidney transplantation: a historical review. *Pediatr Res*. 2017 Jan;81(1-2):259-264. doi: 10.1038/pr.2016.207.

Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007 Dec;22(12):1999-2009. doi: 10.1007/s00467-006-0410-1.

Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A, Betoko A, Mitsniefes M, Kaskel F, Greenbaum LA, Mak RH, Flynn J, Moxey-Mims MM, Furth S. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jun;65(6):878-88. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.008.

Weraarchakul W, Weraarchakul W, Wisanuyotin S, Panamonta M. Enamel defect and gingival enlargement in pediatric patients with kidney disease at Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2014 Oct;97 Suppl 10:S75-81.

WHO. Oral health surveys, basics methods. 5th ed. Geneva: WHO; 2013.

Wondimu B, Dahllöf G, Berg U, Modéer T. Cyclosporin-A-induced gingival overgrowth in renal transplant children. *Scand J Dent Res*. 1993 Oct;101(5):282-6.

Wright G, Welbury RR, Hosey MT. Cyclosporin-induced gingival overgrowth in children. *Int J Paediatr Dent*. 2005 Nov;15(6):403-11. Review.

Yepes JF. Dental manifestations of pediatric bone disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Dec;15(6):588-592. doi: 10.1007/s11914-017-0409 5. Review.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA SAÚDE BUCAL E PADRÃO DA EXCREÇÃO SALIVAR DOS HERPESVÍRUS EM INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS RENAIS

Pesquisador: Marina Helena Cury Gallottini

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 55978516.2.0000.0075

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.774.945

Apresentação do Projeto:

A emenda em questão informa a inclusão do Hospital do Rim e Hipertensão (São Paulo/SP) na pesquisa como instituição co-participante.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa não foi alterado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A inclusão deste centro é importante para o projeto pois o hospital do Rim e Hipertensão (São Paulo/SP) é referência em transplante renal e irá contribuir com a formação da amostra do presente estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentada carta de concordância da instituição.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.774.945

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_797791E1.pdf	21/09/2016 16:19:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	21/09/2016 16:11:59	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	aceite_projeto_HRim.pdf	21/09/2016 16:10:33	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/05/2016 15:09:49	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	05/05/2016 16:04:40	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	29/04/2016 15:21:16	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_ISAS.pdf	29/04/2016 15:18:21	Dmitry José de Santana Sarmento	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 14 de Outubro de 2016

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – FOU SP

Por meio da assinatura do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a equipe científica convida o(a) Senhor(a) para participar, de forma voluntária, da pesquisa: “AVALIAÇÃO DA SAÚDE BUCAL E PADRÃO DE EXCREÇÃO SALIVAR DOS HERPESVÍRUS EM INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS RENAI S”. Antes da assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, solicitamos que leia atentamente os itens abaixo, com intuito de esclarecimento sobre a pesquisa:

- O trabalho intitulado acima tem como objetivo conhecer como se comporta a excreção salivar dos herpesvirus humanos (HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, VZV, HHV-6, HHV-7 e HHV-8) em 3 momentos distintos (imediatamente antes do transplante, 15-20 dias, e 40-50 dias após o transplante) em pacientes transplantados renais. Procura-se, ainda, observar a saúde bucal e qualidade de vida destes pacientes, por meio, respectivamente, de exame clínico visual não-invasivo e aplicação do questionário. A pesquisa será realizada no Instituto Social de Assistência à Saúde (ISAS), na cidade de Campina Grande/PB.
- Para participar da pesquisa é necessário uma entrevista, preencher um formulário e permitir a coleta de lavado bucal e sangue.
- As amostras coletadas serão apropriadamente armazenadas para análise do presente trabalho, por congelamento.
- Ao participante da pesquisa só caberá a autorização para que seja realizada uma entrevista, aplicação de questionário, a coleta de enxague bucal, uso de parte do sangue coletado pelo ISAS e exame clínico bucal.
- Não haverá qualquer despesa ou ônus financeiro aos participantes da pesquisa. O participante da pesquisa receberá assistência integral e imediata, de forma gratuita, bem como terá direito a indenização em caso de danos decorrente da pesquisa.
- Não haverá benefícios diretos ao participante da pesquisa, porém o desenvolvimento da pesquisa resultará no conhecimento sobre peculiaridades desses pacientes, gerando dados que serão úteis na prevenção e/ou controle das doenças causadas pelos herpesvírus, que afeta o bem-estar e equilíbrio desses indivíduos, além de apresentar potencial risco para rejeição dos transplantes. Estabelecerá, por meio da saliva e sangue, quais variantes virais dos herpesvírus são predominantes na população estudada, no decorrer do período pós-transplante, propiciando fontes para um diagnóstico e tratamento mais fundamentado. O estudo irá servir de base científica para o desenvolvimento de programas de acompanhamento e prevenção ao paciente transplantado renal, voltados para o controle de infecções causadas pelos herpesvírus, possibilitando melhores condições de vida e uma menor morbidade desta população.
- A presente pesquisa apresenta riscos mínimos, por se tratar de um estudo observacional, eventualmente, poderá expor o participante da pesquisa ao desconforto do tempo gasto para responder o formulário de pesquisa bem como para coletar a saliva e sangue.
- Os participantes da pesquisa poderão solicitar a qualquer momento os dados individuais coletados por este estudo.

- A pesquisa será realizada de forma confidencial e assegura o compromisso profissional no sigilo absoluto das informações coletados durante o estudo.

- O participante da pesquisa poderá se recusar a participar, ou retirar seu consentimento a qualquer momento da realização do trabalho ora proposto, não havendo qualquer penalização ou prejuízo para o seu atendimento no ISAS.

- Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos, o participante poderá contatar a equipe científica pelos números: (011) 3091.7894, com Profa. Dra. Marina Helena Cury Gallottini ou pelo (083) 98837.2455 (24 horas), com Dmitry José de Santana Sarmiento.

- Qualquer dúvida sobre a ética da pesquisa contactar o Comitê de Ética em Pesquisa (Seres Humanos) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. Av. Prof. Lineu Prestes, 2227 – 05508-000 – São Paulo – SP Fone: (11) 3091.7960 – E-mail: cepfo@usp.br Horário de Funcionamento: segunda a sexta-feira das 8 às 17h (exceto feriados e recesso universitário). O Comitê é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. (Resolução CNS nº 466 de 2012)

Desta forma, eu _____, concordo voluntariamente em participar da pesquisa, uma vez que o presente termo foi lido, explicado, entendido e aceito.

Desta forma, eu _____, concordo com os termos acima que o meu filho(a) participe de forma voluntária desta pesquisa, uma vez que o presente termo foi lido, explicado, entendido e aceito

() NÃO AUTORIZO a utilização de dados ou material biológico (sangue e saliva) em outra pesquisa.

() AUTORIZO a utilização de dados ou material biológico (sangue e saliva) em outra pesquisa.

() NÃO QUERO SER consultado da utilização dos meus dados ou material biológico (sangue e saliva) em outra pesquisa, desde que a nova pesquisa seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

() QUERO SER consultado da utilização dos meus dados ou material biológico (sangue e saliva) em outra pesquisa.

Este documento é elaborado em duas vias, sendo uma do participante da pesquisa e uma do pesquisador responsável.

_____, de _____ 201_.

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do participante da pesquisa/responsável

APÊNDICE B - Termo de Assentimento

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa e seus pais permitiram que você participe. Nesta pesquisa um dentista irá olhar os seus dentes e sua gengiva usando um espelho pequeno e um instrumento com uma bolinha na ponta. Tudo isso será mostrado para você antes de ser usado, para que você conheça todos os materiais do dentista. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas. A intenção do dentista é ver se você tem cárie no seu dente, se a sua gengiva e toda a boca está saudável. Se a dentista encontrar cáries na sua boca, os dentistas irão cuidar de você e dos seus dentes para que você fique mais saudável.

Se você concordar em receber o tratamento descrito neste texto acima, escreva seu nome na linha abaixo:

APÊNDICE C - Instrumento de Coleta de Dados

Data: ____/____/____

Nome do dentista: _____

Local : _____

DADOS DEMOGRÁFICOS			
Nome:		Data de nascimento:	
Endereço:		Telefone:	
Idade: _____	Sexo: () Masculino () Feminino	Estado civil: () Solteiro(a) () Viúvo(a) () Separado(a) () Casado(a)/União estável	Raça: () Leucoderma () Feoderma () Melanoderma () Outra: _____
Renda familiar: _____ () 1-3 SM () 4 - 6 SM () 7 -10 SM () Mais de 10 SM. SM=R\$ 937,00			
Profissão:			
Escolaridade: () FI () FC () MI () MC () SI () SC () PG			
Data do transplante:		Tempo de diálise:	Tipo de diálise:
Tempo do transplante:			
Tipo do transplante: () Doador vivo () Doador cadáver Quem: () Familiar _____			

Imunossupressor	Apresentação	Posologia
Tacrolimus		
Ciclosporina		
Micofenolato Sódico		
MicofenolatoMofetil		
Sirolimus		
Azatioprina		
Prednisona		

Outros medicamentos	Apresentação	Posologia	Indicação

Doença de base que levou ao transplante

Nefroesclorose hipertensiva	Sim ☐	Não ☐
Diabete Mellitus	Sim ☐	Não ☐
Glomerulonefrites	Sim ☐	Não ☐
Rim policístico	Sim ☐	Não ☐
Lupus eritematoso	Sim ☐	Não ☐
Outras:	Sim ☐	Não ☐

Comorbidades presentes

- hipertensão Sim ☐ Não ☐ Não Sabe ☐
- história de infarto do miocárdio Sim ☐ Não ☐ Não Sabe ☐
- história de AVC Sim ☐ Não ☐ Não Sabe ☐
- hepatite viral (tipo) Sim ☐ Não ☐ Não Sabe ☐
- anemia Sim ☐ Não ☐ Não Sabe ☐
- discrasia sanguínea Sim ☐ Não ☐ Não Sabe ☐
- depressão/ ansiedade Sim ☐ Não ☐ Não Sabe ☐
- alergia a medicamentos Sim ☐ Não ☐ Não Sabe ☐ se sim: _____
- gastrite Sim ☐ Não ☐ Não Sabe ☐
- diabetes Sim ☐ Não ☐ Não Sabe ☐

Se sim: () tipo 1 () tipo 2

Outras comorbidades _____

Xerostomia: () sim () não

Aumento de glândulas parótidas: () sim () não

Linfonodos anormais: () sim () não

Leucoplasia pilosa () sim () não

Lesão em tecido mole () sim () não

Necessidade biópsia? () sim () não

Aspecto ou hipótese clínica _____

Tem indicação de exodontia? () sim () não

Hiperplasia gengival medicamentosa () sim () não

Localização: _____

Local: _____

Localização: _____ Grau: _____

	→ CPI	→ PIP
17/16/55	☐	☐
11/51	☐	☐
26/27/65	☐	☐
37/36/75	☐	☐
31/71	☐	☐
46/47/85	☐	☐
SANGRAMENTO GENGIVAL	CALCULO DENTARIO	BOLSA PERIODONTAL

0 – ausência

1 – presença

X – sextante excluído

() Defeitos de Esmalte

0 - ausência

1 – presença de bolsa rasa

2 – presença de bolsa profunda

X – excluído

0- perda de 0 a 3mm

Índice para defeitos de Esmalte (J. Clarkson and D. O'Mullane, 1992)

Normal	0
Opacidade marcada	1
Opacidade difusa	2
Hipoplasia	3
Outros defeitos	4
Opacidade demarcada e difusa	5
Opacidade demarcada e hipoplasia	6
Opacidade difusa e hipoplasia	7

Todos os três defeitos	8
------------------------	---

18	17	16	15/55	14/54	13/53	12/52	11/51	21/61	22/62	23/63	24/64	25/65	26	27	28
48	47	46	45/85	44/84	43/83	42/82	41/81	31/71	32/72	33/73	34/74	35/75	36	37	38

CPO-d/ ceo-d

C	P	O	CPO-D	c	e	o	ceo-d

ANEXO B- Parecer cosubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA SAÚDE BUCAL E PADRÃO DA EXCREÇÃO SALIVAR DOS HERPESVÍRUS EM INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS RENAIIS**Pesquisador:** Marina Helena Cury Gallotini**Área Temática:****Versão:** 1**CAAE:** 55076516.2.3001.5505**Instituição Proponente:** Hospital do Rim e Hipertensão - Fundação Osvaldo Ramos**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 2.362.239**Apresentação do Projeto:****CEP-UNIFESP /H RIM (instituição co-participante)**

O estudo envolve o Hospital do Rim e Hipertensão -Fundação Osvaldo Ramos, vinculada a Unifesp como instituição co-participante.

Trata-se de um estudo longitudinal, tipo coorte, desenvolvido de forma prospectiva. Adicionalmente, uma parte da pesquisa apresenta delineamento laboratorial.

A pesquisa será desenvolvida em duas fases distintas: 1. Fase clínica; 2. Fase laboratorial.

Objetivo da Pesquisa:**GERAL**

O objetivo desta pesquisa é traçar um perfil da excreção salivar dos herpesvírus humanos (HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, VZV, HHV-6, HHV-7 e HHV-8) em 3 momentos distintos em pacientes transplantados renais.

ESPECÍFICOS

- Observar o perfil de excreção salivar dos herpesvírus em pacientes transplantados renais;
- Comparar o perfil de excreção salivar com a viremia sanguínea dos herpesvírus nos pacientes

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55**Bairro:** VILA CLEMENTINO**CEP:** 04.030-050**UF:** SP**Município:** SÃO PAULO**Telefone:** (11)5571-1002**Fax:** (11)5539-7162**E-mail:** cep@unifesp.edu.br

Continuação do Parecer: 2.262.228

participantes da pesquisa;

- Observar o impacto da terapia imunossupressora na saúde bucal e qualidade de vida de pacientes transplantados renais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no parecer inicial

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

emenda aprovada no centro coordenador apresentando TCLE e assentimento

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

apresentação adequada

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

emenda aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

o parecer acatado pelo colegiado

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_e_assentimento.pdf	05/10/2017 18:06:35	Dmitry José de Santana Samento	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	21/09/2016 16:11:59	Dmitry José de Santana Samento	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.edu.br

Continuação do Processo: 2.362.226

SÃO PAULO, 01 de Novembro de 2017

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefones: (11)5571-1052 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.edu.br