

**ESTUDO PROSPECTIVO DAS ALTERAÇÕES
BUCAIS PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS**

ANA PAULA MOLINA VIVAS

**Tese apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Doutor
em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves

São Paulo

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Vivas, Ana Paula Molina

**Estudo prospectivo das alterações bucais pós-transplante
hepático em pacientes pediátricos** / Ana Paula Molina Vivas – São Paulo;
2017.

80p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Fábio de Abreu Alves

Descritores: 1. Transplante de Fígado/Liver Transplantation. 2.
Estudos Prospectivos/Prospective Studies 3. Cavidade Oral/efeitos de
drogas/Mouth/drug effects. 4. Imunossupressores/efeitos adversos/
Immunosuppressive Agents/adverse effects.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me guiar nesses anos de aprendizado e me dar forças para seguir em frente sempre.

Aos meus pais, Nelson e Luzia, que sempre me apoiaram durante toda minha formação e por toda minha vida.

Ao meu marido Danilo, que muito me ajudou com seu amor, incentivo e compreensão nesses anos. À minha filha Júlia, ainda em meu ventre, pela coragem e determinação que fez despertar em mim, antes mesmo de seu nascimento.

Ao meu irmão André e meu sobrinho Bruno, pelo companheirismo e carinho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves, por todos os anos de ensino, dedicação, apoio e confiança em meu trabalho.

À Dra. Gilda Porta, médica do Núcleo de Transplante de Fígado do A.C.Camargo Cancer Center, por todo apoio, sugestões e orientações.

Aos colegas titulares do Departamento de Estomatologia do A.C.Camargo Cancer Center, Dra. Graziella Chagas Jaguar, Dr. José Divaldo Prado, Dr. André Caroli Rocha e Dr. Rodrigo Nascimento Lopes.

Aos residentes e ex-residentes do Departamento de Estomatologia do A.C.Camargo Cancer Center.

Aos amigos Luana Bomfin, Natalie Kelner, Bárbara Falquetto, Héber Ribeiro, Janaína Costa, Roberta Franco, Alessandro Lima, Jônatas Amaral e Érika Lury.

À equipe da Biblioteca e Pós-Graduação do A.C.Camargo Cancer Center, pelo apoio, disponibilidade e paciência, em especial Suely, Ana e Luciana.

À equipe do Núcleo de Transplante de Fígado do A.C.Camargo Cancer Camargo, especialmente Rosemeire, Cláudia e Regiane.

Aos funcionários da recepção da Pediatria e enfermeiras da Emergência Pediátrica do A.C.Camargo Cancer Center, especialmente Fernanda, pela agradável convivência e auxílio.

RESUMO

Vivas APM. **Estudo prospectivo das alterações bucais pós-transplante hepático em pacientes pediátricos**. São Paulo; 2017. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: Os pacientes submetidos ao transplante hepático recebem terapia imunossupressora para evitar rejeição ao órgão transplantado. Algumas complicações bucais têm sido associadas direta ou indiretamente ao uso de drogas imunossupressoras, como a hiperplasia gengival, úlceras orais, lesões infecciosas (candidose e herpes simples) e doença da papila lingual gigante (DPLG). **Objetivos:** Avaliar prospectivamente as alterações bucais apresentadas após o transplante hepático. Correlacionar a presença das alterações com a terapia medicamentosa pós-transplante hepático, além de identificar possíveis fatores associados. **Pacientes e métodos:** Este estudo prospectivo avaliou 50 pacientes pediátricos (até 18 anos) submetidos ao transplante hepático no A.C.Camargo Cancer Center entre agosto de 2013 e fevereiro de 2015. As informações clínicas como idade, sexo, diagnóstico da doença hepática, data e tipo de transplante, imunossupressores usados e condições bucais foram coletadas a partir de avaliações realizadas por uma cirurgiã-dentista. Os pacientes foram submetidos a exame da cavidade oral em seus retornos ao hospital no núcleo de transplante de fígado por um tempo médio de 492,2 dias pós-transplante. **Resultados:** A idade do paciente ao transplante hepático variou de 4,5 a 206,1 meses, com mediana de 14,2 meses. Dos 50 pacientes avaliados, 25 (50%) eram do sexo masculino e 33 (66%) eram brancos. Quanto à doença de base, a atresia de vias biliares foi a mais frequente, acometendo 33 (66%) pacientes. Em relação ao tipo de doador, 44 (88%) eram vivos e seis (12%) cadáveres. Após o transplante, todos os pacientes iniciaram o uso de tacrolimus como principal terapia imunossupressora. Entretanto, três pacientes tiveram a medicação trocada para a ciclosporina.

Um total de 43 pacientes (86%) apresentou alguma alteração oral. As alterações orais mais frequentes foram edema labial, lábios ressecados, fissuras labiais e DPLG, encontradas em 35, 25, 17 e 13 pacientes respectivamente. Outras alterações orais encontradas foram mucosa com aspecto de pedra de calçamento, fissuras linguais, manchas enegrecidas da mucosa, hipertrofia de freio labial superior, hiperplasia gengival, queilite angular, hipertrofia de pregas franjadas da língua e úlceras orais. As médias da idade ao transplante dos pacientes que apresentaram DPLG e mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento foram estatisticamente inferiores em relação à média da idade ao transplante dos pacientes que não apresentaram essas alterações ($p=0,031$ e $p=0,004$, respectivamente). Candidose oral foi diagnosticada em oito pacientes e herpes simples em seis, mais frequentemente nos primeiros meses pós-transplante.

Conclusões: A incidência de alterações orais em pacientes pediátricos após o transplante hepático é alta, sendo as mais frequentes edema labial, ressecamento labial, fissuras labiais e DPLG. As lesões orais infecciosas encontradas foram candidose e herpes simples e ocorreram precocemente após o transplante. A idade precoce ao transplante foi considerada um fator relacionado ao desenvolvimento da DPLG e da mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento. Não foi possível realizar análise estatística para determinar correlação entre as drogas utilizadas e as alterações orais, pois todos os pacientes usaram tacrolimus e não houve grupo controle para comparação.

SUMMARY

Vivas APM. **[Prospective study of oral alterations after liver transplantation in pediatric patients]**. São Paulo; 2017. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Liver transplant recipients receive immunosuppressive therapy to avoid graft rejection. Some oral complications have been directly or indirectly associated with the use of immunosuppressive drugs, such as gingival overgrowth, oral ulcers, infectious lesions (candidosis and herpes simplex) and giant papillae tongue disorder (GPTD). **Objectives:** To evaluate prospectively the oral changes presented after liver transplantation. To correlate the presence of alterations with drugs and also identify possible associated factors. **Patients and methods:** This prospective study evaluated 50 pediatric patients (up to 18 years old) who underwent liver transplantation at the A.C.Camargo Cancer Center between August 2013 and February 2015. Clinical data, such as age, sex, liver disease, date and type of transplantation, immunosuppressants used and oral conditions were collected from evaluations performed by a dentist. Patients underwent oral examination on their returns to hospital at the liver transplant department for a mean time of 492.2 days after transplant. **Results:** Age at liver transplantation ranged from 4.5 to 206.1 months, with a median of 14.2 months. Of the 50 patients evaluated, 25 (50%) were male and 33 (66%) were white. Biliary atresia was the most frequent disease, affecting 33 (66%) patients. Regarding the type of donor, 44 (88%) were alive and six (12%) dead. After transplantation, all patients started using tacrolimus as the main immunosuppressive therapy. However, three patients had the medication switched to cyclosporine. A total of 43 patients (86%) presented some oral alteration. The most frequent oral alterations were swollen lips, dry lips, fissured lips and GPTD, found in 35, 25, 17 and 13 patients, respectively. Other oral alterations were cobblestoning of the mucosa, fissured tongue,

dark-brown pigmentation of the oral mucosa, hypertrophy of upper labial frenulum, gingival overgrowth, angular cheilitis, hypertrophy of tongue fimbriated folds and oral ulcers. The mean ages at transplantation of patients with GPTD and patients with oral mucosa with cobblestone appearance were statistically lower than the mean age at transplantation of patients who did not present these changes ($p=0.031$ and $p=0.004$, respectively). Oral candidiasis was diagnosed in eight patients and herpes simplex in six, more frequently during the first months after transplantation. **Conclusions:** The incidence of oral changes in pediatric liver-transplanted children is high, and the most frequently found were swollen lips, dry lips, fissured lips and GPTD. The infectious oral lesions diagnosed were candidiasis and herpes simplex and occurred early after transplantation. Young age at transplantation was considered a related factor to the development of GPTD and cobblestone of the oral mucosa. It was not possible to perform statistical analysis to determine correlation between the drugs and oral changes, since all patients used tacrolimus and there was no control group for comparison.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição etária ao transplantar (em meses) dos 50 pacientes.....	26
Figura 2	Edema labial.....	31
Figura 3	Função de sobrevivência do edema labial.....	31
Figura 4	Lábios ressecados.....	34
Figura 5	Função de sobrevivência de lábios ressecados.....	34
Figura 6	Fissuras labiais.....	37
Figura 7	Função de sobrevivência de fissuras labiais.....	37
Figura 8	Doença da papila lingual gigante.....	40
Figura 9	Função de sobrevivência da doença da papila lingual gigante.....	41
Figura 10	Mucosas jugais com aspecto de pedra de calçamento.....	44
Figura 11	Função de sobrevivência da mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento.....	44
Figura 12	Candidose oral.....	46
Figura 13	Função de sobrevivência da candidose oral.....	47
Figura 14	Infecção pelo vírus herpes simples.....	49

Figura 15	Função de sobrevivência da infecção por herpes simples.....	50
Figura 16	Fissuras linguais.....	52
Figura 17	Função de sobrevivência de fissuras linguais.....	53
Figura 18	Manchas enegrecidas em mucosas orais.....	55
Figura 19	Função de sobrevivência de manchas enegrecidas.....	56
Figura 20	Hipertrofia de freio labial superior.....	57
Figura 21	Hiperplasia gengival.....	57
Figura 22	Queilite angular.....	58
Figura 23	Úlcera oral.....	58

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Efeitos colaterais comuns relacionados a agentes imunossupressores.....	8
Quadro 2	Índice de aumento gengival.....	23
Tabela 1	Dados clínicos dos 50 pacientes submetidos ao transplante hepático.....	27
Tabela 2	Alterações bucais pós-transplante hepático em 50 pacientes e respectivos tempos em que foram diagnosticadas (dias).....	28
Tabela 3	Drogas utilizadas pelos 35 pacientes com edema labial.....	29
Tabela 4	Drogas utilizadas pelos 25 pacientes com lábios ressecados..	32
Tabela 5	Drogas utilizadas pelos 17 pacientes com fissuras labiais.....	35
Tabela 6	Drogas utilizadas pelos 13 pacientes com doença da papila lingual gigante.....	38
Tabela 7	Drogas utilizadas pelos 10 pacientes com mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento.....	42
Tabela 8	Drogas utilizadas pelos oito pacientes que apresentaram candidose oral.....	45
Tabela 9	Drogas utilizadas pelos seis pacientes que apresentaram infecção por herpes simples.....	48

Tabela 10	Drogas utilizadas pelos seis pacientes que apresentaram fissuras linguais.....	51
Tabela 11	Drogas utilizadas pelos cinco pacientes que apresentaram manchas enegrecidas em mucosa oral.....	54

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CMV	Citomegalovírus
DPLG	Doença da papila lingual gigante
EBV	Vírus Epstein-Barr
FKBP12	FK506-binding protein – proteína de ligação do tacrolimus
HG	Hiperplasia gengival
HHV-8	Herpes vírus humano tipo 8
HSV	Vírus herpes simples
IgE	Imunoglobulina E
mTOR	Mammalian target of rapamycin – alvo da rapamicina em mamíferos
NFAT	Nuclear fator of activated T cells – fator nuclear de células T ativadas

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1	Doenças Hepáticas em Pacientes Pediátricos	3
2.2	Drogas Imunossupressoras Empregadas em Pacientes Submetidos ao Transplante Hepático.....	4
2.3	Complicações Bucais Pós-Transplante Hepático em Pacientes Pediátricos.....	9
3	OBJETIVOS	19
3.1	Objetivo Geral.....	19
3.2	Objetivos Específicos	19
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	20
4.1	Casuística e Aspectos Éticos	20
4.2	Critério de Inclusão.....	20
4.3	Critério de Exclusão	20
4.4	Coleta de Dados	21
4.5	Análise Estatística	24
5	RESULTADOS.....	26
5.1	Descrição dos Pacientes Estudados	26
5.2	Alterações Orais dos Pacientes Estudados.....	27
5.3	Alterações Orais Apresentadas pelos Pacientes Transplantados	28
6	DISCUSSÃO	59
7	CONCLUSÕES	72

8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
----------	---	-----------

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

APÊNDICES

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice 2 Ficha Clínica

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático é um tratamento bem estabelecido para crianças com doença hepática causada por atresia de vias biliares, hepatite fulminante, condições metabólicas, tumores e outras doenças colestáticas raras (SPADA et al. 2009). Recentemente, o número de transplantes hepáticos tem aumentado e a sobrevida dos pacientes tem melhorado de forma significativa, principalmente devido ao aprimoramento de técnicas cirúrgicas, atuação de equipes multidisciplinares, maior disponibilidade de órgãos, manejo das complicações e da imunossupressão (GOSS et al. 1998; HENDRICKSON et al. 2004). Terapias imunossupressoras, utilizando drogas como ciclosporina, tacrolimus e sirolimus, atuam na prevenção da rejeição ao órgão recebido. O efeito imunossupressor desejado é prevenir a rejeição do enxerto pelo sistema imunológico, enquanto preserva o controle de infecções e neoplasias (PILLAI e LEVITSKY 2009).

Após a realização do transplante, o tratamento imunossupressor é iniciado e as complicações mais frequentes que acometem os pacientes imunossuprimidos originam-se de infecções oportunistas, que tendem a evoluir rapidamente para condições agudas sistêmicas (OLCZAK-KOWALCZYK et al. 2010). Muitos microrganismos que podem causar infecções fatais são encontrados na microbiota bucal. Neste sentido, a saúde bucal deve ser preservada, a fim de evitar a presença de focos

infecciosos que, principalmente em pacientes imunossuprimidos, representam potencial risco de bacteremias (SHEEHY et al. 1999).

Pacientes submetidos ao transplante hepático podem apresentar uma variedade de alterações bucais, que podem estar associadas à disfunção hepática, à deficiência nutricional consequente da má absorção de vitaminas A, D, e K, à diminuição do nível de cálcio e fósforo, podem ser diretamente induzidas pelas drogas utilizadas na terapia desses pacientes, ou ainda por consequência da imunossupressão causada por medicamentos. Tais alterações, quando associadas à hepatopatia, podem incluir hipoplasia de esmalte, pigmentação dentária decorrente do acúmulo de bilirrubina devido à hiperbilirrubinemia secundária das vias biliares, atraso generalizado na erupção dentária e maior susceptibilidade ao desenvolvimento de cáries dentárias (SHEEHY et al. 2000; LIN et al. 2003; GUIMARÃES e SILVA 2003; AMARAL et al. 2008). Já as lesões secundárias ao uso de drogas podem ser de origem viral ou fúngica, malignidades, hiperplasia gengival (HG), entre outras alterações, como a doença da papila lingual gigante (DPLG) (SEYMOUR et al. 1997; SAALMAN et al. 2010; VIVAS et al. 2014; ALVES et al. 2017). SAALMAN et al. (2010) foram os pioneiros em descrever a DPLG em pacientes pediátricos submetidos a transplante de órgãos, o que também foi relatado por VIVAS et al. (2014). Consequentemente, novas situações e complicações têm sido assunto para novos estudos sobre as condições desses pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O primeiro transplante de fígado foi realizado em março de 1963 na cidade de Denver, nos Estados Unidos, pelo Dr. Thomas Starzl em uma criança de três anos com atresia de vias biliares congênita, que morreu durante o procedimento cirúrgico devido à hemorragia (STARZL et al. 1963). Durante as próximas duas décadas subsequentes, o transplante hepático permaneceu um método experimental, com pouco sucesso e altas taxas de mortalidade. Entretanto, houve aprimoramento das técnicas cirúrgicas e melhora da terapia imunossupressora, de modo que hoje o transplante hepático se firmou como importante opção terapêutica eficaz no tratamento de doenças que causam danos irreversíveis no fígado.

2.1 DOENÇAS HEPÁTICAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

As principais indicações de transplante hepático na população pediátrica, segundo SPADA et al. (2009), são as seguintes condições:

- Colestase extra-hepática: atresia de vias biliares;
- Colestase intra-hepática: colangite esclerosante primária, síndrome de Alagille, escassez não sindrômica de ductos biliares intra-hepáticos, colestase familiar progressiva intra-hepática;
- Doenças metabólicas: Doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina, síndrome de Crigler-Najjar, erro inato do metabolismo dos

ácidos biliares, tirosinemia, doenças do ciclo da ureia, acidemia orgânica, defeito da lipase ácida, oxalúria tipo I, distúrbios do metabolismo de carboidratos;

- Insuficiência hepática aguda ou hepatite aguda fulminante;
- Tumores hepáticos primários: hepatoblastoma e hepatocarcinoma.

2.2 DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS EMPREGADAS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE HEPÁTICO

A utilização de drogas imunossupressoras após o transplante hepático tem a função de evitar a rejeição ao órgão transplantado. Regimes imunossupressores incluem esteroides, inibidores de calcineurina, anticorpos antagonistas do receptor de interleucina 2, antimetabólitos e inibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin – alvo da rapamicina em mamíferos). Esses agentes têm como alvo diferentes regiões da cascata de ativação de células T, inibindo a ativação ou proliferação de células T, ou através da depleção dessas células. A seleção dos agentes baseia-se na história médica do paciente e no protocolo do grupo de transplante. Muitos regimes imunossupressores combinam drogas com diferentes formas de ação na resposta de células T, permitindo ajustes de dosagem para minimizar os efeitos colaterais e toxicidade (PILLAI e LEVITSKY 2009).

- **Corticosteroides**

Os corticosteroides foram as primeiras drogas a serem utilizadas no controle da rejeição e ainda são essenciais no regime imunossupressor, pois são efetivos tanto na prevenção quanto no tratamento da rejeição ao enxerto. O mecanismo de ação está associado à supressão de anticorpos, inibição da síntese de citocinas como interleucinas-2 e interferon- γ , redução na proliferação de células T e B; e redução da migração e atividade de neutrófilos. O uso prolongado de esteroides tem sido associado a efeitos metabólicos adversos (Quadro 1), aumento da incidência de infecções bacterianas, fúngicas e virais, entre outros (SPADA et al. 2009).

- **Inibidores de calcineurina**

O primeiro grande avanço na imunossupressão pós-transplante hepático pediátrico foi a introdução da ciclosporina no início da década de 80, pois proporcionou aumentos significativos na sobrevida do enxerto e uma redução na incidência e gravidade da rejeição (STARZL et al. 1981). Posteriormente, na década de 90, o tacrolimus começou a ser utilizado nessa população de pacientes, mostrando uma menor tendência à rejeição em comparação à ciclosporina (MCDIARMID et al. 1995). OTTE (2016) destacou o desaparecimento de efeitos colaterais cosméticos como hipertricose e hiperplasia gengival (HG) quando a ciclosporina é substituída pelo tacrolimus.

Atualmente, os regimes imunossupressores ainda mais utilizados são os inibidores de calcineurina, como a ciclosporina e o tacrolimus. A rotina de

uso dessa classe de drogas reduziu de forma significativa a incidência de rejeição e perda do enxerto. Em contrapartida, o uso prolongado desses medicamentos pode causar vários efeitos colaterais, como diabetes, hipertensão e nefrotoxicidade (Quadro 1) (MUKHERJEE e MUKHERJEE 2009). O modo primário de ação dos inibidores de calcineurina consiste na inibição da ativação de células T. A ciclosporina liga-se à ciclofilina resultando na inibição da fosfatase calcineurina, interferindo na desfosforilação do fator de transcrição NFAT (nuclear factor of activated T cells – fator nuclear de células T ativadas), o que impede a translocação deste para o núcleo e; por conseguinte, interfere na regulação de citocinas pró-inflamatórias. O resultado final é a inibição da transcrição do gene de interleucina-2. Contudo, o tacrolimus também inibe a calcineurina, porém liga-se especificamente a uma imunofilina distinta, a FKBP12 (FK506-binding protein – proteína de ligação do tacrolimus). O complexo FKBP12-tacrolimus inibe diretamente a calcineurina, impedindo a desfosforilação do fator de transcrição NFAT e, conseqüentemente, a liberação da interleucina-2, responsável pela ativação dos linfócitos T (PILLAI e LEVITSKY 2009). Como resultado destas ações moleculares, essas drogas inibem especialmente a resposta imune mediada por células.

▪ **Anticorpos antagonistas do receptor de interleucina 2**

Alguns grupos de transplante hepático pediátrico utilizam o basiliximab, um anticorpo monoclonal quimérico (humano-murino) anti-CD25, em conjunto com o tacrolimus, para evitar o uso de corticosteroides

(OTTE 2016). REDING et al. (2003) compararam 20 crianças transplantadas recebendo tacrolimus e basiliximab com 20 sob uso de tacrolimus e esteroides. A sobrevida livre de rejeição em 12 meses foi de 75% no grupo tacrolimus-basiliximab e 50% no grupo de tacrolimus-esteroides ($p=0,05$). Além disso, o crescimento desses pacientes no primeiro ano após o transplante foi significativamente melhor no grupo com basiliximab em comparação ao grupo com esteroides. A revisão sistemática de CRINS et al. (2014) mostrou que o uso de antagonistas de receptor de interleucina-2, como o basiliximab e o daclizumab, é seguro e está associado a uma incidência de rejeição aguda significativamente menor após o transplante e à redução substancial da rejeição resistente a esteroides, perda de enxerto e morte do paciente.

- **Outras drogas imunossupressoras**

O micofenolato mofetil constitui um imunossupressor antimetabólito não nefrotóxico. Seu mecanismo de ação decorre de inibição da síntese das purinas através da via *de novo*, que é indispensável para a proliferação dos linfócitos T e B (ALLISON e EUGUI 1993). É raramente utilizado como monoterapia em transplantados devido ao alto índice de rejeição quando comparado aos inibidores de calcineurina, podendo ser adicionado como suplemento à terapia imunossupressora realizada com outras drogas. Assim, quando a imunossupressão deve ser aumentada devido à rejeição ao enxerto em pacientes em uso de inibidores de calcineurina com

comprometimento da função renal, o micofenolato mofetil pode ser acrescentado ao regime de imunossupressão.

Outra droga utilizada mais recentemente é o sirolimus, um antibiótico macrolídeo que penetra livremente nas células, unindo-se à mesma imunofilina que o tacrolimus (FKBP12). Este complexo sirolimus-FKBP12 não inibe a calcineurina, mas bloqueia o sinal de transdução da proteína mTOR, essencial para a proliferação dos linfócitos T. Além da atividade imunossupressora, o sirolimus tem demonstrado efeito antitumoral, antiangiogênico e ainda propriedades antifúngicas e antiproliferativas (MUKHERJEE e MUKHERJEE 2009).

O uso de globulina antitimocítica de coelho na terapia de indução após o transplante de fígado na população pediátrica é controverso devido à maior incidência de infecção por citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein-Barr (EBV), além de doença linfoproliferativa pós-transplante (SHAH et al. 2006).

Quadro 1 - Efeitos colaterais comuns relacionados a agentes imunossupressores

DROGA	EFEITOS ADVERSOS
Tacrolimus	Nefrotoxicidade, neurotoxicidade, diabetes, hipercalemia, acidose metabólica, hipertensão, hiperlipidemia
Ciclosporina	Nefrotoxicidade, neurotoxicidade, diabetes, hiperlipidemia, hipertensão, hipercalemia, acidose metabólica, hiperplasia gengival e hipertricose
Micofenolato mofetil	Mielossupressão, efeitos gastrointestinais, infecções virais (CMV, HSV), aborto espontâneo em mulheres grávidas
Sirolimus	Hiperlipidemia, mielossupressão, proteinúria, má cicatrização de feridas, pneumonite, rash cutâneo
Corticosteroides	Diabetes, hipertensão, obesidade, osteoporose, necrose avascular, retardamento do crescimento, características cushingoides, psicose, má cicatrização, supressão adrenal, cataratas

Fonte: PILLAI e LEVITSKY (2009).

Os pacientes submetidos ao transplante hepático apresentam risco de desenvolvimento de doenças mediadas imunologicamente como a hepatite autoimune *de novo*, a doença inflamatória intestinal *de novo* e condições alérgicas. A maioria das doenças alérgicas consiste em reações induzidas por alimentos, podendo resultar de forma imediata em angioedema, urticária/rash, sintomas respiratórios e reações anafiláticas (LYKAVIERIS et al. 2003).

Como manifestação alérgica em região orofacial, o angioedema tem sido observado em pacientes pediátricos transplantados hepáticos e tem sido relacionado a reações alimentares como à proteína do leite de vaca, do ovo ou do trigo. O angioedema representa uma reação aguda, iniciando minutos após ingestão do alimento e tendendo regredir após período de duas a quatro horas; tem sido considerado reação primariamente mediada por imunoglobulina E (IgE) e associada à imunossupressão com tacrolimus (LYKAVIERIS et al. 2003).

2.3 COMPLICAÇÕES BUCAIS PÓS-TRANSPLANTE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Pacientes submetidos a transplante de órgãos podem apresentar uma variedade de complicações orais, que podem ser diretamente induzidas pelas drogas utilizadas na terapia desses pacientes, ou por consequência da imunossupressão causada por esses medicamentos.

- **Hiperplasia gengival (HG)**

Na literatura existem estudos bem estabelecidos sobre a associação entre a hiperplasia gengival (HG) e ciclosporina, sendo que a prevalência dessa alteração pode variar de 8 a 100% dos pacientes transplantados e em uso da droga, segundo a revisão de WRIGHT et al. (2005).

Muitos fatores que poderiam contribuir para o aumento gengival induzido pela ciclosporina têm sido investigados, especialmente em relação à dose e níveis séricos da droga e também quanto à higiene oral. Estudos têm mostrado que a higiene oral adequada pode reduzir o grau da HG de pacientes em uso de ciclosporina, porém não inibe seu desenvolvimento (CHABRIA et al. 2003). Segundo LIN e YANG (2010), o aumento gengival está estatisticamente mais relacionado aos índices de placa dental do que a fatores como idade, sexo, inflamação gengival e níveis séricos de ciclosporina. A intervenção cirúrgica pode ser benéfica temporariamente, mas a recidiva da HG é inevitável enquanto o uso da ciclosporina for continuado. Uma alternativa, dependendo da gravidade do aumento gengival, é a troca da ciclosporina pelo tacrolimus (WONDIMU et al. 2001). Apesar de efeitos sinérgicos terem sido relatados entre a ciclosporina e nifedipina em relação à presença e/ou exacerbação da HG, os estudos não mostraram nenhuma relação significativa entre esta associação medicamentosa e a HG entre pacientes pediátricos transplantados (HOSEY et al. 1995; SHEEHY et al. 2000; CHABRIA et al. 2003).

Os mecanismos bioquímicos para explicar a relação da ciclosporina com o aumento gengival ainda não são completamente esclarecidos.

Teorias apontam que esse imunossupressor afeta a proliferação de fibroblastos, promove acúmulo de componentes da matriz extracelular na lâmina própria gengival; e age sobre as enzimas que degradam a matriz extracelular. BOLZANI et al. (2000) demonstraram que a ciclosporina inibe, significativamente e em nível de proteína, a produção de metaloproteinase-1 e metaloproteinase-3 pelos fibroblastos gengivais. HYLAND et al. (2003) concordam com a hipótese de acúmulo de colágeno devido a inibição da atividade colagenolítica pela ciclosporina, indicando inibição da expressão da metaloproteinase-1 em nível de ácido ribonucleico mensageiro e proteico. Ainda de acordo com esses achados, CHIU et al. (2009) mostraram que a ciclosporina inibe a expressão de metaloproteinase-1 em gengiva e até que pode reduzir a ativação de metaloproteinase-2.

Bloqueadores de canais de cálcio, como a nifedipina e anlodipina, também têm sido associados à HG (ELLIS et al. 1993; JORGENSEN 1997; GUOLLO et al. 2016). Essas drogas são mais comumente utilizadas por adultos hipertensos e a prevalência da HG relatada no estudo de JORGENSEN (1997) foi de 3,3%. Na literatura, dois casos de HG associada ao uso de anlodipina foram relatados em pacientes jovens submetidos a transplantes de órgãos, um paciente de 14 anos transplantado renal (SUCU et al. 2011) e um paciente de 11 anos pós-transplante hepático (GUOLLO et al. 2016). Em ambos os casos, a anlodipina foi substituída por droga inibidora da enzima conversora da angiotensina, com resolução do quadro, embora no segundo caso tenha sido também realizada a gengivectomia.

- **Úlceras orais**

A literatura mostrou, nos últimos anos, uma forte associação entre úlceras orais e uso de sirolimus. Em alguns estudos tem sido observado alta incidência de úlceras orais após troca de drogas inibidoras de calcineurina para o sirolimus e, ainda, que as lesões tendem a regredir após semanas de interrupção ou ajuste da dose da droga (CAMPISTOL et al. 2010). Por ocorrerem logo após a introdução de sirolimus, a literatura sugere que as úlceras orais sejam efeitos tóxicos diretos da droga nas membranas mucosas (MAHÉ et al. 2005). MONTALBANO et al. (2004), em um estudo retrospectivo, relataram que 24,2% de 175 pacientes transplantados hepáticos e em uso de sirolimus apresentaram úlceras orais. O uso do imunossupressor pode chegar a ser interrompido dependendo da gravidade e persistência das lesões orais. Outra droga imunossupressora que tem sido associada ao aparecimento de úlceras orais é o micofenolato mofetil, descrito em alguns casos como causador de lesões bucais em pacientes adultos transplantados renais e hepáticos (APOSTOLOU et al. 2004; NARANJO et al. 2007).

- **Complicações orais associadas à imunossupressão iatrogênica**

As manifestações bucais como doença linfoproliferativa pós-transplante, sarcoma de Kaposi e úlceras orais estão provavelmente mais associadas à imunossupressão iatrogênica. Algumas lesões orais podem ainda estar associadas a infecções, como pelo citomegalovírus (CMV), vírus herpes simples (HSV), vírus Epstein-Barr (EBV) e Candida spp (OLCZAK-

KOWALCZYK et al. 2008). OLCZAK-KOWALCZYK et al. (2012) notaram uma correlação entre lesões da mucosa oral e bacteremia em crianças com imunodeficiência (por drogas imunossupressoras ou terapia anticâncer), por meio da confirmação da presença de bactérias semelhantes na corrente sanguínea e na cavidade oral, como *Staphylococcus* e *Enterococcus* spp. No estudo de VIVAS (2012), as lesões orais infecciosas mais comuns foram herpes simples e candidose, que acometeram 48 e 39 do total de 265 pacientes, respectivamente.

A doença linfoproliferativa é uma complicação significativa pós-transplante hepático, particularmente em crianças, e é geralmente relacionada à presença de linfócitos infectados pelo EBV. Segundo a revisão de KAMDAR et al. (2011), a incidência é maior em órgãos ricos em linfócitos B, como o intestino delgado, e os fatores de risco incluem soronegatividade pré-transplante para EBV, transplante em pacientes com idade precoce, intensidade de imunossupressão e o período do primeiro ano pós-transplante. No estudo de ALLEN et al. (2005), de 22 crianças que desenvolveram doença linfoproliferativa pós-transplante (hepático, cardíaco, renal ou pulmonar), 50% dos casos localizavam-se em tonsilas/adenoides 18,2% ocorreram nos intestinos e 13,6% em linfonodos, sendo que a ocorrência da doença não foi associada ao uso de nenhuma droga imunossupressora específica.

Os casos de doença linfoproliferativa em cavidade oral foram levantados no estudo de VIVAS (2012) e foram encontrados três casos entre os 265 pacientes transplantados, todos localizados em palato mole. Os três

pacientes estavam em uso do tacrolimus, e foram diagnosticados quatro, cinco e seis meses pós-transplante. Esses pacientes transplantaram aos sete, oito e 15 meses de idade, respectivamente. Portanto, os casos ocorreram durante os seis primeiros meses pós-transplante e em pacientes transplantados com poucos meses de vida.

O sarcoma de Kaposi, uma doença angioproliferativa e associada à infecção pelo vírus HHV-8 (herpes vírus humano tipo 8), é outra complicação observada em pacientes sob imunossupressão iatrogênica. Os casos observados são raros e quando relatados em pacientes transplantados, estão mais associados a pacientes submetidos ao transplante renal. YUKSEKKAYA et al. (2009) encontraram apenas um caso de sarcoma de Kaposi entre 120 pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático (0,8%) em que o paciente apresentou lesões inicialmente em palato, 30 meses após o transplante, com rápida apresentação generalizada da doença e a droga imunossupressora utilizada era o tacrolimus. No estudo de VIVAS (2012), de 265 crianças transplantadas, apenas duas desenvolveram sarcoma de Kaposi (0,75%). Interessantemente, os dois pacientes usavam tacrolimus e apresentaram lesões iniciais em cavidade oral envolvendo gengiva e palato 11 e 28 meses pós-transplante, sendo que em um havia envolvimento também de mucosa jugal e no outro; mucosa labial.

- **Doença da papila lingual gigante (DPLG)**

SAALMAN et al. (2010) descreveram lesões localizadas em mucosa oral de oito crianças submetidas a transplante de órgãos, sendo sete

transplantadas de fígado e uma transplantada renal. Todas as crianças receberam tacrolimus como principal terapia imunossupressora. A principal característica observada foi presença de múltiplos nódulos esféricos recobrimdo o dorso da língua desses pacientes. Todos, exceto um paciente, apresentaram aspecto fissurado da língua. Sete dos oito pacientes apresentaram saliências e fissuras nas mucosas orais. Outras características coexistentes incluíram aparência de pedra de calçamento das mucosas orais, lábios edemaciados e queilite angular. A mediana de tempo entre o transplante e o aparecimento das lesões foi de três anos. Análise histopatológica revelou infiltrado subepitelial crônico com células redondas e alguns granulócitos eosinofílicos. O epitélio oral apresentou uma aparência normal com algumas células inflamatórias. Não foram observados granulomas como aqueles presentes na granulomatose orofacial. Curiosamente, a maioria dos pacientes também apresentou reação alérgica induzida por alimentos, inclusive angioedema, porém essa manifestação clínica não ocorreu concomitantemente com as alterações orais.

No estudo de VIVAS et al. (2014), essas alterações bucais semelhantes à granulomatose orofacial também foram encontradas em pacientes transplantados e em uso de tacrolimus, sendo as múltiplas pápulas em dorso lingual também a alteração mais frequente, observada em 47 pacientes. Além disso, foi verificado que 39 apresentaram edema labial, 39 fissuras labiais, 38 fissuras linguais, 27 queilite angular e 11 com aspecto de pedra de calçamento da mucosa oral. Outras alterações encontradas em pacientes em uso de tacrolimus foram hipertrofia de pregas franjadas da

língua em dois pacientes e hipertrofia do freio labial superior em um paciente. No geral, as lesões foram diagnosticadas, segundo as medianas de tempo encontradas, a partir de 26 meses pós-transplante.

Os pesquisadores desses dois estudos pioneiros em descrever essa nova entidade identificada em mucosa oral de crianças submetidas a transplante de órgãos sólidos (SAALMAN et al. 2010; VIVAS et al. 2014) se uniram e realizaram um novo estudo para caracterizar a imunohistopatologia dessa nova condição, denominando-a doença da papila lingual gigante (DPLG) (ALVES et al. 2017). No estudo foram incluídos seis pacientes, que apresentavam clinicamente papilas linguais aumentadas, primeiramente observadas de 13 a 46 meses após o transplante hepático, e foram submetidos a biópsia de língua. O exame histológico das papilas revelou um infiltrado inflamatório subepitelial de banda acentuado, composto principalmente de linfócitos e macrófagos. Foram observados apenas alguns eosinófilos, e granulomas não foram encontrados. Todos os pacientes apresentaram perfis imunohistoquímicos semelhantes: um infiltrado subepitelial composto principalmente por células T CD3 e CD4-positivas, células B que expressam CD20, macrófagos CD68-positivos, e plasmócitos positivos para CD138. As células CD20-positivas não exibiram a morfologia típica das células B, tendo um aspecto, em geral, mais similar às células dendríticas. O aumento do número de células de Langerhans que expressam CD1a foi detectado no epitélio e no tecido conjuntivo.

Ainda nesse estudo, verificou-se que as lesões das papilas gigantes no dorso da língua representam papilas fungiformes com aumento de

volume. A hipertrofia é provavelmente causada por edema devido à extensa vascularização das papilas fungiformes. A inflamação das papilas foi caracterizada por um infiltrado principalmente composto por células T, células B, plasmócitos e macrófagos. A partir deste estudo, concluiu-se que, apesar da semelhança clínica entre a DPLG e a granulomatose orofacial, essas condições diferem do ponto de vista histopatológico, pois não foram encontrados granulomas na DPLG, não a caracterizando, portanto, um processo granulomatoso. Interessantemente, mecanismos imunológicos distintos resultam em manifestações clínicas similares, como o aspecto de pedra de calçamento da mucosa oral.

A hipótese de que o tratamento imunossupressor, especialmente com tacrolimus, predispõe ao desenvolvimento dessa condição precisa ser considerada. O tacrolimus age suprimindo as funções das células T reguladoras, que são estritamente dependentes de IL-2, o que pode levar ao controle insuficiente de várias respostas imunológicas antígeno-específicas (EIWEGGER et al. 2011). Na literatura, o tratamento de receptores de órgãos transplantados sólidos com tacrolimus tem sido associado ao aumento do risco de desenvolvimento de alergia alimentar. No entanto, existe uma dificuldade em se estabelecer uma relação causal entre o uso do tacrolimus e a DPLG, pois quase todos os pacientes com ou sem essa alteração recebem terapia de manutenção com essa droga. Além disso, considerando-se o risco de rejeição, nenhum ajuste de dose ou mesmo troca do tacrolimus por outra droga tem sido realizado com a finalidade de tratar a DPLG (ALVES et al. 2017).

A presença de algumas alterações bucais pode indicar que o paciente está sob excessiva imunossupressão (LITTLE e RHODUS 1992). Por exemplo, infecções recorrentes pelo HSV, herpes zoster, candidose, úlceras aftosas extensas e de lenta cicatrização; e em raras ocasiões doença linfoproliferativa, linfoma, sarcoma de Kaposi e leucoplasia pilosa. Cabe ao cirurgião-dentista informar ao médico sobre a presença de qualquer uma dessas alterações e, dependendo da gravidade, a droga imunossupressora poderá ter a dose ajustada ou mesmo ser substituída.

O transplante hepático evoluiu muito nas últimas décadas, tornando-se um tratamento eficaz para muitas doenças hepáticas em crianças. A sobrevida dos pacientes tem se mostrado elevada em longo prazo, porém complicações como sepse, rejeição e desenvolvimento de neoplasias são questões importantes. Destaca-se, ainda, o desenvolvimento de alterações bucais identificadas recentemente como entidade clínica nova, observadas em mucosa oral de crianças submetidas ao transplante hepático e em uso do tacrolimus, cujos efeitos ainda precisam ser mais estudados. Diante do aumento do número de transplantados e imunossuprimidos, equipes multidisciplinares são essenciais para adequado acompanhamento e cuidado desses pacientes. Assim, o presente estudo tem o objetivo de investigar as complicações orais que podem surgir após o transplante hepático em pacientes pediátricos e a associação dessas alterações com as drogas utilizadas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar as alterações bucais após o transplante hepático em pacientes pediátricos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever as lesões e alterações em tecido mole oral pós-transplante hepático, correlacionando-as com a terapia medicamentosa utilizada após o transplante hepático, além de identificar possíveis fatores associados.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA E ASPECTOS ÉTICOS

Trata-se de um estudo prospectivo que avaliou pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático no A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo-SP. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número 1772/13C (Anexo 1). Todos os pacientes da pesquisa foram consultados juntamente com seus responsáveis e esses últimos concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1). Um total de 50 pacientes foi recrutado entre agosto de 2013 e fevereiro de 2015.

4.2 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Pacientes submetidos ao transplante hepático com idade inferior a 18 anos.

4.3 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Os pacientes que evoluíram para óbito por complicações decorrentes do ato operatório do transplante.

4.4 COLETA DE DADOS

Rotineiramente os pacientes em programação de transplante hepático são avaliados pelo Departamento de Estomatologia do A.C.Camargo Cancer Center e, se necessário, é realizado tratamento odontológico. Após o transplante, esses pacientes são regularmente acompanhados.

A coleta de dados foi realizada através de exames clínicos realizados por uma cirurgiã-dentista durante as visitas do paciente ao A.C.Camargo Cancer Center. Ressalta-se que a dentista já acompanha o Núcleo de Transplante de Fígado há mais de oito anos.

Durante os exames dos pacientes foram preenchidas fichas (Apêndice 2) com as seguintes informações clínicas dos pacientes, checadas nos prontuários médicos: data de nascimento, sexo, cor da pele, doença de base, informações sobre alergias alimentares, histórico de infecções como por EBV (exames de quantificação por PCR), data do transplante, tipo de doador (vivo ou cadáver), drogas utilizadas, nível sérico do tacrolimus (ng/ml) e de eosinófilos (/ μ L). Os dados sobre a condição bucal foram avaliados quanto à presença de queixas ou alterações bucais.

As avaliações ocorreram de acordo com os retornos do paciente ao Núcleo de Transplante de Fígado após o transplante. O acompanhamento médico do paciente normalmente ocorre da seguinte forma: durante os três primeiros meses em acompanhamento rigoroso semanal, depois recebe alta para retornar após dois meses. Após esse período, o seguimento passa a ser anual. Portanto, as avaliações para o estudo foram realizadas da

seguinte forma: avaliação mensal nos primeiros três meses pós-transplante, no mesmo dia em que o paciente foi avaliado no Núcleo de Transplante de Fígado. Nova avaliação no retorno de cinco meses pós-transplante, e depois as avaliações nos acompanhamentos anuais até completar dois anos pós-transplante.

A coleta de dados foi realizada até junho de 2016. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de $492,2 \pm 220,89$ dias após o transplante, variando de 30 a 856 dias, mediana 478 dias.

▪ **Lesões de mucosa oral**

A cavidade oral, incluindo lábios, dorso e ventre de língua, assoalho bucal, palato, gengivas, vestibulo e mucosas jugais foi examinada quanto à presença de alterações como eritema, úlceras, vesículas, pápulas, manchas, placas, edema, nódulos, estruturas hiperplásicas ou qualquer outra alteração da normalidade. As papilas interdentais e gengivas marginais da dentição decídua e permanente foram examinadas para se determinar a presença de HG. O grau de aumento gengival foi classificado de acordo com o Quadro 2.

Quadro 2 - Índice de aumento gengival

Grau	Critério
0	Sem crescimento gengival
1	Arredondamento da papila interdental
2	Papila interdental cobrindo menos de um terço do comprimento da superfície do dente adjacente
3	Papila interdental cobrindo mais de um terço do comprimento da superfície do dente adjacente

Fonte: Modificado de MCGAW et al. (1987)

Os diagnósticos de candidose oral e herpes simples foram realizados através do exame clínico juntamente com confirmação por citologia esfoliativa em base líquida.

▪ **Protocolo de imunossupressão**

A principal droga imunossupressora utilizada foi o tacrolimus. O nível sérico desejável é de cerca de 10 ng/ml durante o primeiro mês após o transplante, 6-10 ng/ml para os próximos cinco meses, e 4-6 ng/ml subsequentemente.

A prednisona foi administrada em todos os pacientes nos primeiros seis dias após o transplante (começando com 10 mg/kg/dia e diminuindo até 1 mg/kg/dia). Nos três meses seguintes foi realizada a retirada gradual a partir da dose de 5 mg.

O micofenolato de sódio foi utilizado em associação ao tacrolimus pelos pacientes que apresentaram rejeição ao enxerto ou elevação de enzimas hepáticas, quando a imunossupressão precisava ser aumentada,

porém o paciente evoluía com altas concentrações sanguíneas de ureia e creatinina, indicando comprometimento da função renal. Diante do diagnóstico de rejeição aguda, pulsos de solumedrol e nova administração de prednisona foram realizados.

- **Doenças hepáticas**

As doenças hepáticas foram divididas em colestáticas e não colestáticas para correlação quanto à presença de alterações orais.

Dessa forma, as doenças de base foram divididas:

Colestáticas: Atresia de vias biliares, síndrome de Alagille, colangite esclerosante primária, colestase familiar, colestase crônica e cisto do colédoco.

Não colestáticas: Síndrome de Budd-Chiari, hepatite fulminante, deficiência de alfa-1-antitripsina, tirosinemia, cirrose criptogênica, hiperoxalúria, glicogenose, hepatoblastoma, hepatite autoimune, fibrose hepática congênita, hepatocarcinoma, doença de Wilson, doença de Caroli.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram relatados através da frequência absoluta e relativa no caso de variáveis categóricas (qualitativas) e através de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo no caso de variáveis numéricas (quantitativas). A fim de avaliar associação entre duas variáveis qualitativas foi aplicado o teste de independência (teste de qui-quadrado com correção de continuidade ou teste exato de Fisher). Para comparação entre os níveis

séricos de tacrolimus e eosinófilos, foi realizada uma média dos níveis encontrados em todas as avaliações de cada paciente, para então ser aplicado o teste de independência para comparação entre os grupos que apresentaram ou não cada alteração oral estudada.

Foi realizada a análise dos dados dos pacientes em que a variável de interesse foi o tempo até a ocorrência do evento de interesse (alteração oral ou não), no entanto, o tempo exato da ocorrência não é conhecido, pois se dá entre duas avaliações, caracterizando censura intervalar. Assim, as técnicas de análise de sobrevivência foram utilizadas para estimar as curvas de sobrevivência e o estimador de Turnbull foi aplicado. Além disso, a fim de comparar as curvas de sobrevivência, foi aplicado o teste de log-rank para dados com censura intervalar. A determinação dos dois grupos de observações em relação a um único ponto de corte foi estimada para a idade ao transplante utilizando o máximo da estatística padronizada log-rank proposta por LAUSEN e SCHUMACHER (1992). Foi considerada a estatística máxima selecionada do log-rank para o ponto de corte entre 5% e 95% quantil de medida contínua (delta T).

O nível de significância adotado foi 5% e o software SPSS versão 23 e o software livre R versão 3.2.1 foram utilizados nas análises.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS

A idade do paciente ao transplante hepático variou de 4,5 a 206,1 meses, com mediana de 14,2 meses, sendo a maioria transplantada no primeiro ano de vida (Figura 1). Dos 50 pacientes avaliados 25 (50%) eram do sexo masculino e 33 (66%) eram brancos. Quanto à doença de base, a atresia de vias biliares foi a mais frequente, acometendo 33 (66%) pacientes. Em relação ao tipo de doador, 44 (88%) eram vivos e seis (12%) cadáveres (Tabela 1).

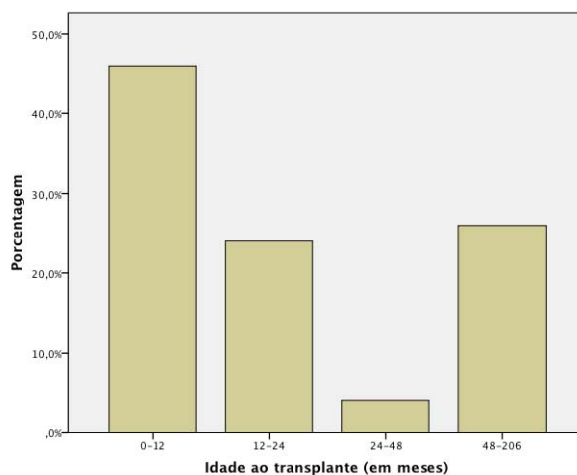


Figura 1 - Distribuição etária ao transplantar (em meses) dos 50 pacientes.

Tabela 1 - Dados clínicos dos 50 pacientes submetidos ao transplante hepático.

Variável	Categoria	n	%
Idade ao Transplante Hepático (meses)	Média	43,1 ± 57,8	-
	Mediana	14,2	-
	Mínima	4,5	-
	Máxima	206,1	-
Sexo	Feminino	25	50
	Masculino	25	50
Cor da pele	Branco	33	66
	Pardo	16	32
	Negro	1	2
Doença de base	Atresia de vias biliares	33	66
	Síndrome de Alagille	4	8
	Cirrose hepática	4	8
	Cirrose criptogênica	2	4
	Colestase familiar	2	4
	Cisto do colédoco	2	4
	Colangite esclerosante primária	1	2
	Deficiência de alfa-1-antripsina	1	2
	Hepatoblastoma	1	2
Tipo de doador	Vivo	44	88
	Cadáver	6	12

5.2 DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS UTILIZADAS APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO

Após o transplante, todos os pacientes iniciaram o uso de tacrolimus como principal terapia imunossupressora. Entretanto, três pacientes tiveram a medicação trocada para a ciclosporina: um após 15 dias, e os demais quatro e oito meses após o transplante. O micofenolato de sódio foi utilizado em associação ao tacrolimus por 34 pacientes.

5.3 ALTERAÇÕES ORAIS APRESENTADAS PELOS PACIENTES TRANSPLANTADOS

Um total de 43 pacientes (86%) apresentou alguma alteração oral. Edema labial foi a mais freqüente, encontrada em 35 pacientes (média de 167,7 dias após o transplante). Em seguida, lábio ressecado foi encontrado em 25 pacientes em média 122,6 dias após o transplante. As doenças infecciosas mais comuns foram candidose e herpes simples, sendo que ambas ocorreram mais precocemente após o transplante (Tabela 2).

Tabela 2 - Alterações bucais pós-transplante hepático em 50 pacientes e respectivos tempos em que foram diagnosticadas (dias).

Alteração oral	N	%	Média	Mediana	Mínima	Máxima
Edema labial	35	70	167,7 ± 171,9	93	16	611
Lábios ressecados	25	50	122,6 ± 120,2	65	23	492
Fissuras labiais	17	34	272 ± 207,3	226	16	597
Doença da papila lingual gigante	13	26	441,9 ± 113,2	492	191	569
Mucosa com aspecto de pedra de calçamento	10	20	566,2 ± 147	579,5	366	765
Candidose	8	16	163,3 ± 206,8	54,5	27	581
Herpes simples	6	12	105,2 ± 146,5	43	28	401
Fissuras linguais	6	12	602,8 ± 196	600,5	366	856
Manchas enegrecidas	5	10	346,4 ± 187,9	366	58	562
Hipertrofia de freio labial superior	4	8	728,3 ± 102,1	709	639	856
Hiperplasia gengival	2	4	217,5 ± 186	217,5	86	349
Queilite angular	2	4	449 ± 407,3	449	161	737
Hipertrofia de pregas franjadas da língua	1	2	765	765	765	765
Úlceras orais	1	2	160	160	160	160

▪ Edema labial

Edema labial foi a alteração mais comum, sendo encontrado em 35 pacientes (70%) e diagnosticado em média 167,7 ($\pm 171,9$, variando de 16 a 611 dias, mediana de 93 dias) após o transplante (Tabela 2). A média de idade ao transplante dos pacientes que tiveram a alteração foi de $30,9 \pm 42,2$ meses, com mediana 13 meses, enquanto a média de idade dos que não apresentaram foi de $70,1 \pm 78,8$ meses, com mediana de 23 meses ($p=0,294$).

Dos 35 pacientes com edema labial, 34 estavam em uso de tacrolimus, 31 Bactrim, 28 prednisona, 19 Adtil, 18 micofenolato de sódio, 18 omeprazol, 12 dipiridamol, 12 óxido de magnésio, nove anlodipina, nove nistatina, oito aciclovir, entre outras menos frequentes (Tabela 3).

Tabela 3 - Drogas utilizadas pelos 35 pacientes com edema labial.

Droga	n	%
Tacrolimus	34	97,1
Bactrim	31	88,6
Prednisona	28	80
Adtil	19	54,3
Micofenolato de sódio	18	51,4
Omeprazol	18	51,4
Dipiridamol	12	34,3
Óxido de magnésio	12	34,3
Anlodipina	9	25,7
Nistatina	9	25,7
Aciclovir	8	22,9
Ácido acetilsalicílico	3	8,6
Carbonato de cálcio	2	5,7
Ursacol	2	5,7
Ciclosporina	1	2,9
Ranitidina	1	2,9
Vitamina D	1	2,9

A média do nível sérico de tacrolimus dos pacientes que apresentaram o edema labial foi de $6,46 \pm 1,51$ ng/ml e mediana 6,32 ng/ml, enquanto as dos que não apresentaram a alteração foram $6,55 \pm 1,45$ ng/ml e 6,33 ng/ml, respectivamente ($p=0,828$). A média da contagem de eosinófilos dos pacientes que apresentaram edema labial foi de $360,67 \pm 470,08/\mu\text{L}$ e daqueles que não tiveram foi de $262,39 \pm 192,18/\mu\text{L}$ ($p=0,575$).

Utilizando o algoritmo de Turnbull, as funções de sobrevivência foram estimadas para o edema labial em relação ao grupo de pacientes que transplantaram com idade igual ou inferior a oito meses e ao grupo dos pacientes que transplantaram com idade superior a oito meses. As curvas de sobrevivência mostraram diferenças significativas ($p=0,007$), de modo que os pacientes que transplantaram com idade igual ou inferior a oito meses apresentaram edema labial mais precocemente. Já as curvas de sobrevivência relacionadas à doença colestática ($p=0,584$) e sexo ($p=0,902$) não mostraram diferença significativa entre os grupos (Figura 3).

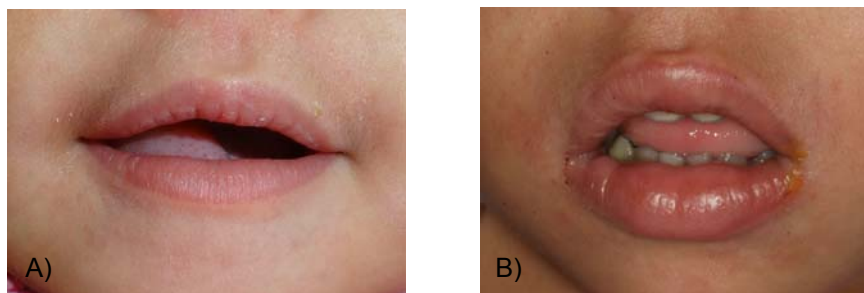


Figura 2 - Edema labial. Evolução pós-transplante hepático: A) 3 meses. B) 13 meses.

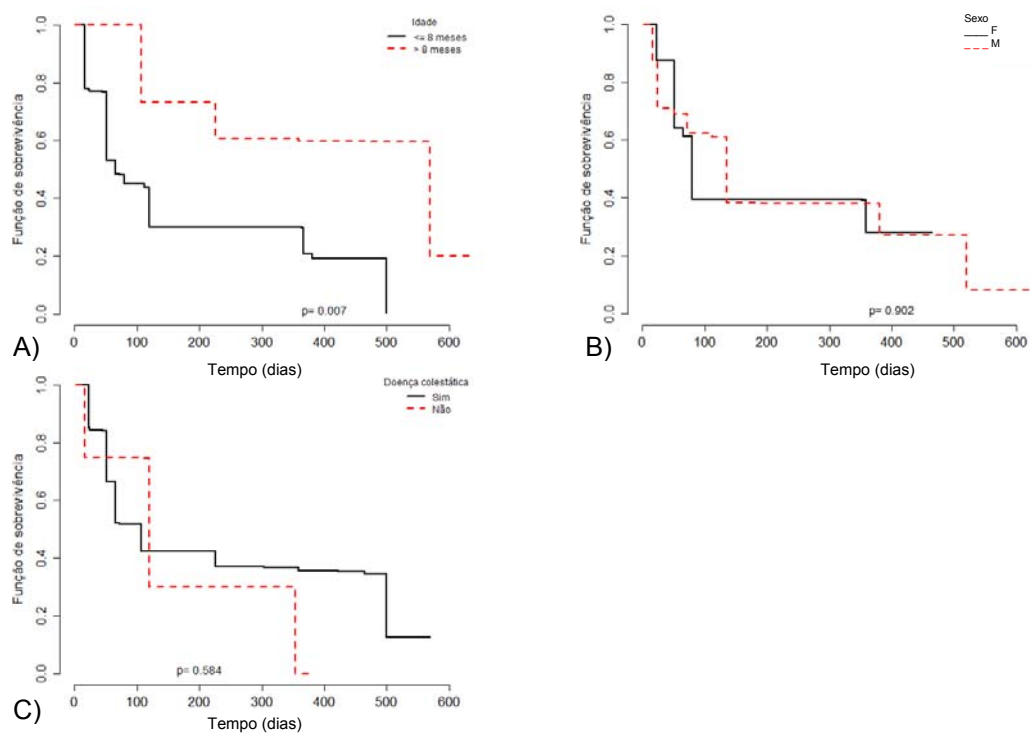


Figura 3 - Função de sobrevivência do edema labial em relação à/ao: A) Idade ao transplante; B) Sexo; C) Doença colestática.

▪ Lábios ressecados

Lábios ressecados foram observados em 25 (50%) pacientes em média $122,6 \pm 120,2$ dias, variando de 23 a 492 dias e mediana de 65 dias após o transplante (Tabela 2). A média de idade ao transplante dos pacientes que tiveram a alteração foi de $38,8 \pm 49,8$ meses e mediana 16 meses, enquanto a média dos que não tiveram a alteração foi de $46,4 \pm 65,6$ e mediana 11 meses ($p=0,448$).

Dos 25 pacientes com lábios ressecados, 24 estavam em uso de tacrolimus, 24 Bactrim, 22 prednisona, 13 omeprazol, 12 micofenolato de sódio, 11 Adtil, 11 dipiridamol, 11 óxido de magnésio, nove anlodipina, nove nistatina, seis aciclovir (Tabela 4).

Tabela 4 - Drogas utilizadas pelos 25 pacientes com lábios ressecados.

Droga	<i>n</i>	%
Tacrolimus	24	96
Bactrim	24	96
Prednisona	22	88
Omeprazol	13	52
Micofenolato de sódio	12	48
Adtil	11	44
Dipiridamol	11	44
Óxido de magnésio	11	44
Anlodipina	9	36
Nistatina	9	36
Aciclovir	6	24
Carbonato de cálcio	4	16
Ursacol	2	8
Vitamina D	2	8
Ciclosporina	1	4
Ranitidina	1	4
Ácido acetilsalicílico	1	4
Bromoprida	1	4

A média do nível sérico de tacrolimus dos pacientes que apresentaram lábios ressecados foi de $6,49 \pm 1,44$ ng/ml e mediana 6,55 ng/ml, enquanto as dos que não apresentaram a alteração foram $6,48 \pm 1,53$ ng/ml e 6,2 ng/ml, respectivamente ($p=0,865$). A média da contagem de eosinófilos dos pacientes que apresentaram lábios ressecados foi de $362,06 \pm 546,1/\mu\text{L}$ e daqueles que não tiveram a média foi de $300,3 \pm 225,2/\mu\text{L}$ ($p=0,607$).

As curvas de sobrevivência estimadas para lábios ressecados mostraram diferença entre o grupo de pacientes que transplantaram com 10 meses de idade ou menos e o grupo daqueles que transplantaram acima dos 10 meses ($p=0,007$), sendo que aqueles que transplantaram com idade igual ou inferior a 10 meses tiveram lábios ressecados mais precocemente. Para outras variáveis como sexo ($p=0,341$) e doença de base (colestática ou não) ($p=0,402$) não houve diferença estatística significativa entre os grupos (Figura 5).



Figura 4 - Lábios ressecados.

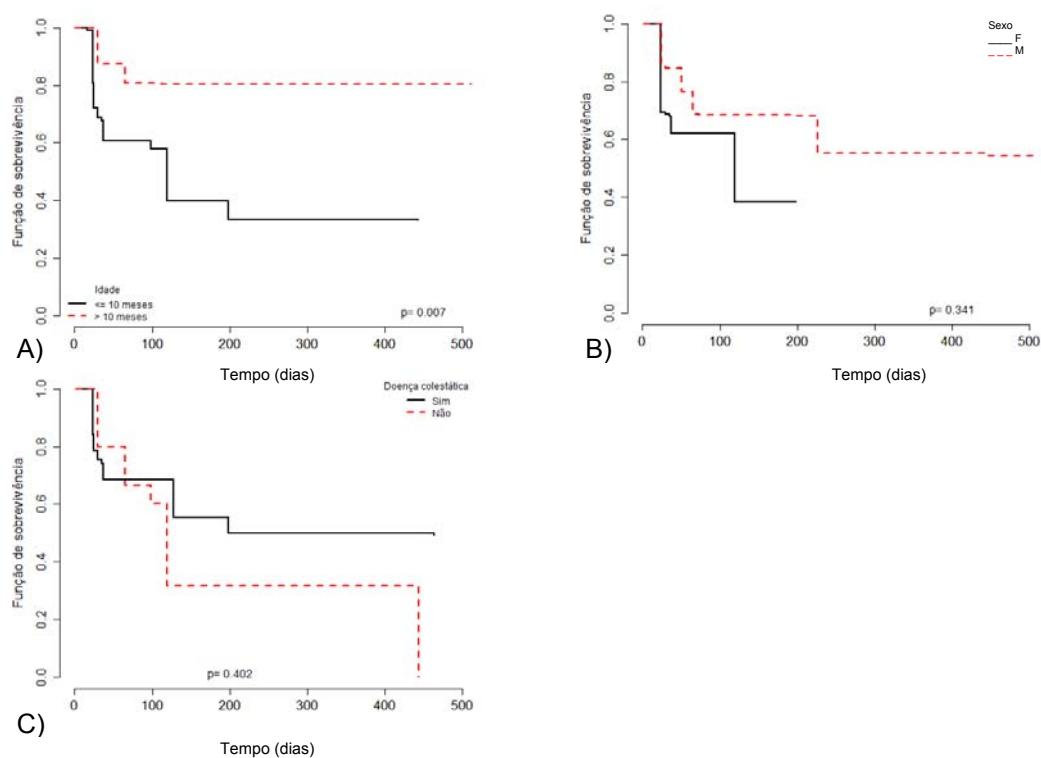


Figura 5 - Função de sobrevivência de lábios ressecados em relação à/ao:

A) Idade ao transplante; B) Sexo; C) Doença colestática.

▪ Fissuras labiais

Fissuras labiais foram encontradas em 17 (30%) pacientes em média $272 \pm 207,3$ dias, variando de 16 a 597 dias e mediana de 226 dias pós-transplante (Tabela 2). A média de idade ao transplante dos pacientes que tiveram a alteração foi de $33,8 \pm 42,6$ meses, com de mediana 11 meses, enquanto a média de idade dos que não apresentaram foi de $47,2 \pm 64,4$ meses, com mediana de 15 meses ($p=0,531$).

Dos 17 pacientes com fissuras labiais, 16 estavam em uso de tacrolimus, 12 Bactrim, nove prednisona, sete aciclovir, sete Adtil, sete óxido de magnésio, seis micofenolato de sódio, cinco omeprazol, quatro anlodipina, três carbonato de cálcio, três dipiridamol, entre outras menos frequentes (Tabela 5).

Tabela 5 - Drogas utilizadas pelos 17 pacientes com fissuras labiais.

Droga	n	%
Tacrolimus	16	94,1
Bactrim	12	70,6
Prednisona	9	52,9
Aciclovir	7	41,2
Adtil	7	41,2
Óxido de magnésio	7	41,2
Micofenolato de sódio	6	35,3
Omeprazol	5	29,4
Anlodipina	4	23,5
Carbonato de cálcio	3	17,6
Dipiridamol	3	17,6
Nistatina	2	11,8
Ursacol	2	11,8
Ciclosporina	1	5,9
Ácido acetilsalicílico	1	5,9

A média do nível sérico de tacrolimus dos pacientes que apresentaram fissuras labiais foi de $6,4 \pm 1,48$ ng/ml e mediana 6,41 ng/ml, enquanto as dos que não apresentaram a alteração foram $6,52 \pm 1,49$ ng/ml e 6,2 ng/ml, respectivamente ($p=0,823$). A média de contagem absoluta de eosinófilos foi $395,91 \pm 325,94/\mu\text{L}$ e mediana 318,43/ μL entre os pacientes com fissuras labiais, enquanto entre aqueles livres dessa alteração a média foi $297,84 \pm 454,64/\mu\text{L}$ e mediana 186,75/ μL ($p=0,064$).

As curvas de sobrevivência estimadas mostraram diferença significativa entre os grupos que transplantaram com idade igual ou menor a 65 meses e com idade superior a 65 meses ($p=0,03$). As demais curvas de sobrevivência para fissuras labiais não mostraram diferença estatística significativa: sexo ($p=0,411$) e doença colestática ($p=0,39$) (Figura 7).

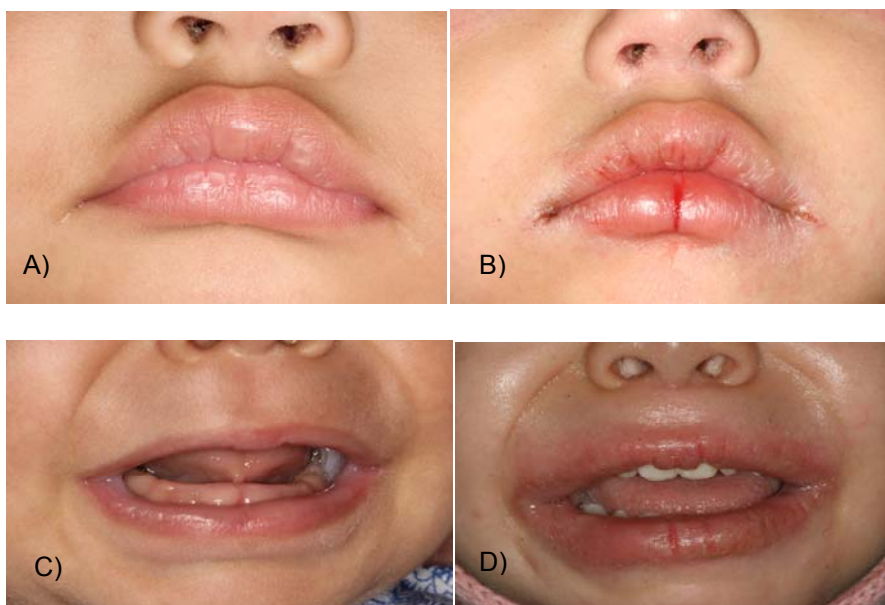


Figura 6 - Fissuras labiais. Evolução pós-transplante hepático: A) Paciente 1: três meses após o transplante. B) Paciente 1: 21 meses após o transplante. C) Paciente 2: um mês após o transplante. D) Paciente 2: 17 meses após o transplante.

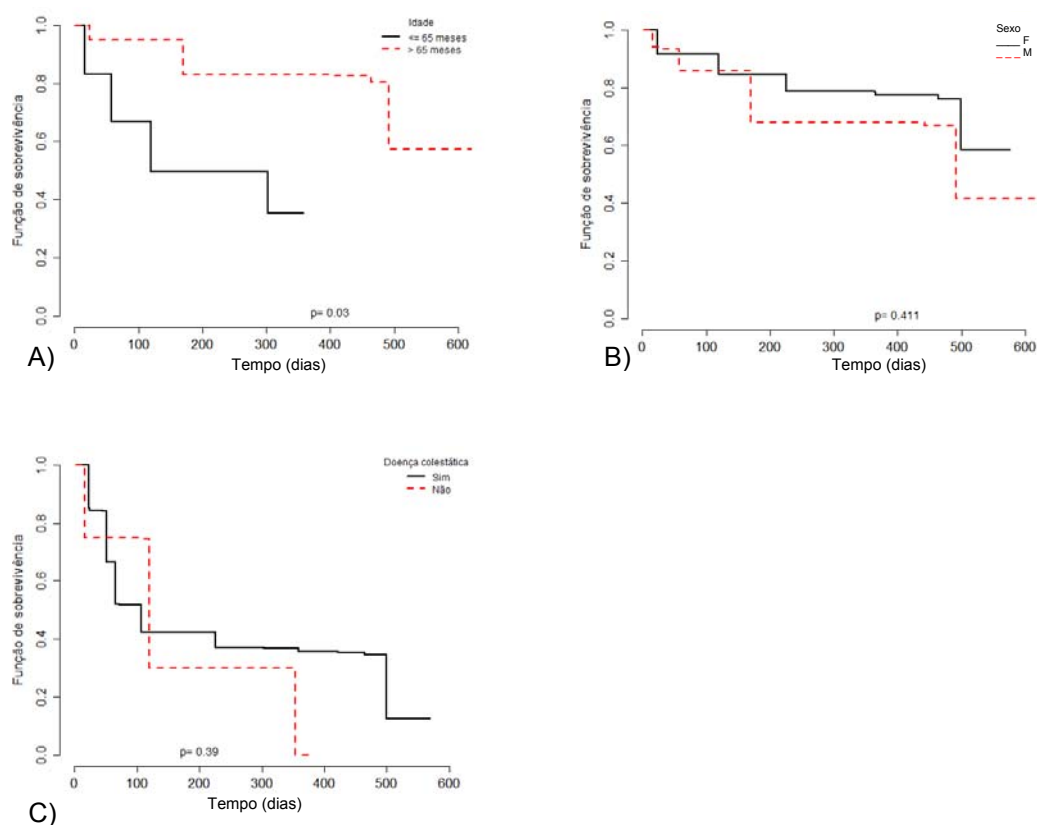


Figura 7 - Função de sobrevivência de fissuras labiais em relação à/ao: A) Idade ao transplante; B) Sexo; C) Doença colestática.

▪ **Doença da papila lingual gigante (DPLG)**

Treze pacientes apresentaram a DPLG em média $441,9 \pm 113,2$ dias após o transplante, variando de 191 a 569 dias, mediana de 492 dias (Tabela 2). A média de idade ao transplante desses pacientes que apresentaram essas lesões foi de $14,1 \pm 11,17$ meses e mediana nove meses, enquanto a média dos pacientes que não apresentaram essa alteração foi de $52,7 \pm 64,06$ meses e mediana 15 meses ($p=0,031$).

Todos os pacientes que desenvolveram essa alteração estavam em uso de tacrolimus, seis dos 13 pacientes estavam em uso de aciclovir, seis micofenolato de sódio, cinco Bactrim, quatro Adtil, três omeprazol, três óxido de magnésio, três prednisona e um anlodipina (Tabela 6).

Tabela 6 - Drogas utilizadas pelos 13 pacientes com doença da papila lingual gigante.

Droga	<i>n</i>	%
Tacrolimus	13	100
Aciclovir	6	46,2
Micofenolato de sódio	6	46,2
Bactrim	5	38,5
Adtil	4	30,8
Omeprazol	3	23,1
Óxido de magnésio	3	23,1
Prednisona	3	23,1
Anlodipina	1	7,7

A média do nível sérico do tacrolimus dos pacientes que apresentaram a alteração foi de $6,69 \pm 1,53$ ng/ml e mediana 6,88 ng/ml, enquanto a média dos que não apresentaram a alteração foi de $6,41 \pm 1,47$

ng/ml e mediana 6,07 ng/ml ($p=0,511$). A média de contagem absoluta de eosinófilos foi de $373,24 \pm 289,24/\mu\text{L}$ e mediana $347,67/\mu\text{L}$ entre os pacientes com a alteração, enquanto entre aqueles livres dessa alteração a média foi $316,4 \pm 452,99/\mu\text{L}$ e mediana $206/\mu\text{L}$ ($p=0,114$).

As curvas de sobrevivência estimadas quanto à DPLG com relação à idade estratificada em 46 meses ou menos ao transplantar e mais de 46 meses mostraram diferença significativa ($p=0,036$), mostrando que pacientes que transplantaram acima dos 46 meses de idade não desenvolveram a alteração. Para sexo ($p=0,482$), doença colestática ($p=0,125$) e infecção por EBV ($p=0,479$) não foram observadas diferenças significativas entre as curvas de sobrevivência (Figura 9).

Dos 13 pacientes com DPLG, 12 apresentaram ainda edema labial, nove apresentaram lábios ressecados, oito apresentaram mucosa com aspecto de pedra de calçamento, sete apresentaram fissuras labiais, cinco fissuras linguais, hipertrofia de freio labial superior observada em quatro, manchas enegrecidas observadas em dois, queilite angular em dois e hipertrofia das pregas franjadas da língua em um.

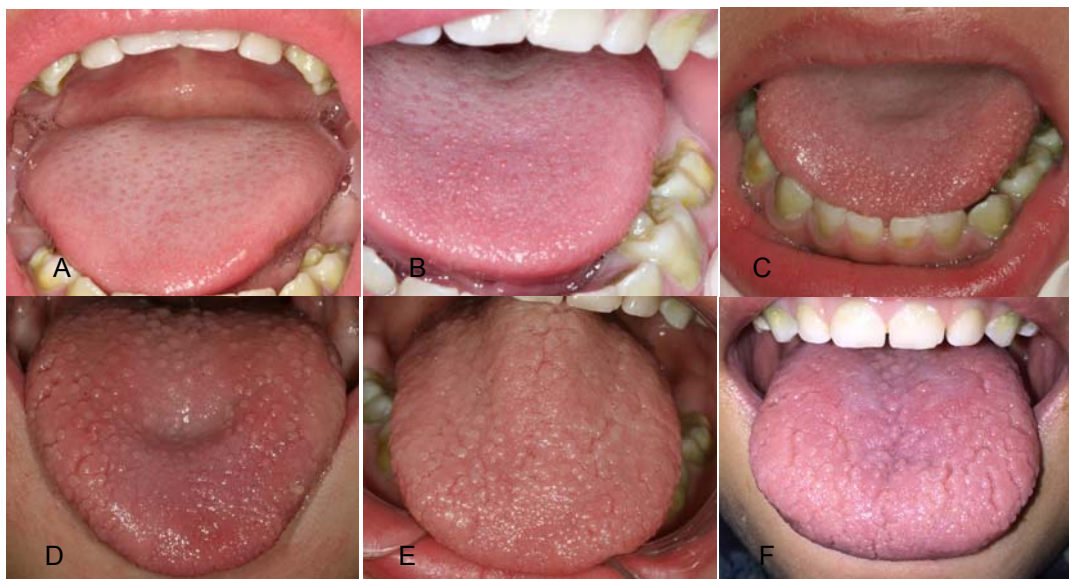


Figura 8 - Doença da papila lingual gigante. Evolução pós-transplante hepático: A) 5 meses. B) 12 meses. C) 16 meses. D) 20 meses. E) 28 meses. F) 35 meses.

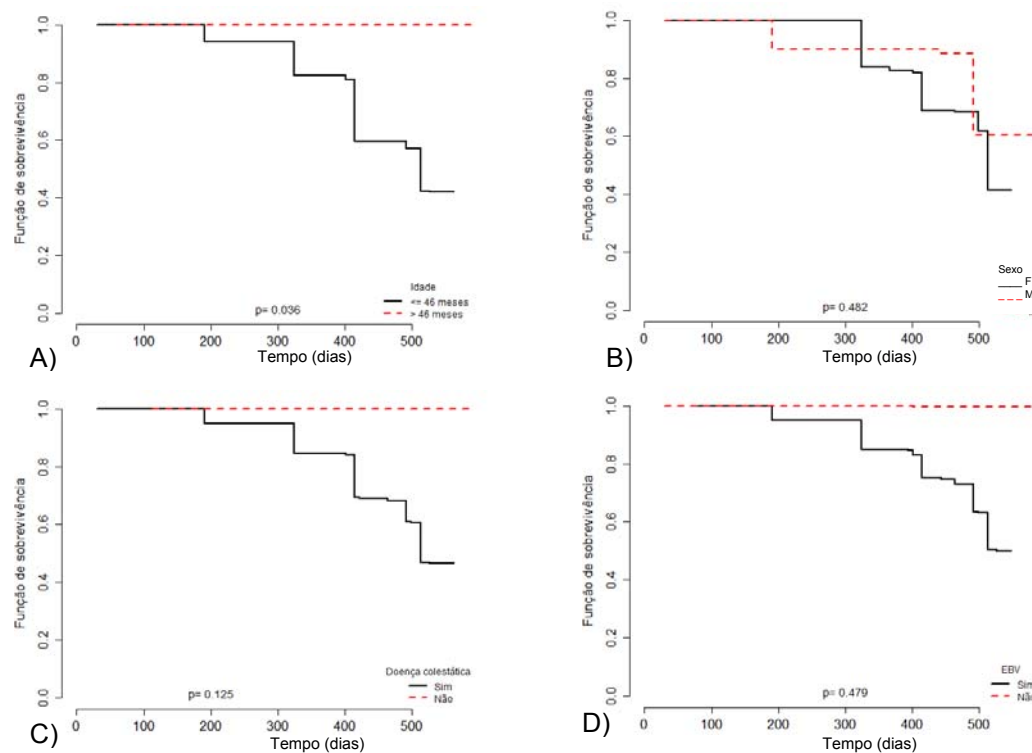


Figura 9 - Função de sobrevivência da doença da papila lingual gigante em relação à/ao: A) Idade ao transplante; B) Sexo; C) Doença colestática; D) Infecção por EBV.

▪ **Mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento**

A mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento foi observada em 10 pacientes (20%) após um tempo médio de $566,2 \pm 147$ dias pós-transplante, variando de 366 a 765 dias, mediana 579,5 dias (Tabela 2). A média da idade ao transplante desses pacientes foi de $9,9 \pm 5,28$ meses, enquanto a dos pacientes que não apresentaram essa alteração foi de $50,8 \pm 62$ meses ($p=0,004$).

Todos os pacientes que apresentaram a alteração estavam em uso de tacrolimus, quatro deles estavam em uso de micofenolato de sódio, quatro óxido de magnésio, três aciclovir, três adtil, três Bactrim, um omeprazol e um prednisona (Tabela 7).

Tabela 7 - Drogas utilizadas pelos 10 pacientes com mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento.

Droga	<i>n</i>	%
Tacrolimus	10	100
Micofenolato de sódio	4	40
Óxido de magnésio	4	40
Aciclovir	3	30
Adtil	3	30
Bactrim	3	30
Omeprazol	1	10
Prednisona	1	10

A média do nível sérico de tacrolimus desses pacientes foi de $6,43 \pm 1,3$ ng/ml, enquanto a dos pacientes que não desenvolveram aspecto de pedra de calçamento da mucosa oral foi de $6,5 \pm 1,53$ ng/ml ($p=0,990$). A média da contagem de eosinófilos dos pacientes com a alteração foi de

517,37 $\pm$ 359,3/ μ L, enquanto daqueles que não apresentaram foi 284,63 $\pm$ 418,39/ μ L ($p=0,004$).

As curvas de sobrevivência estimadas para mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento demonstraram que a partir de 400 dias pós-transplante, os pacientes que transplantaram com 11 meses de idade ou menos tiveram maior probabilidade em apresentar essa alteração oral ($p=0,025$). As curvas não mostram diferença significativa quanto ao sexo ($p=0,192$), doença colestática ($p=0,943$) e infecção por EBV ($p=0,343$) (Figura 11).



Figura 10 - Mucosas jugais com aspecto de pedra de calçamento.

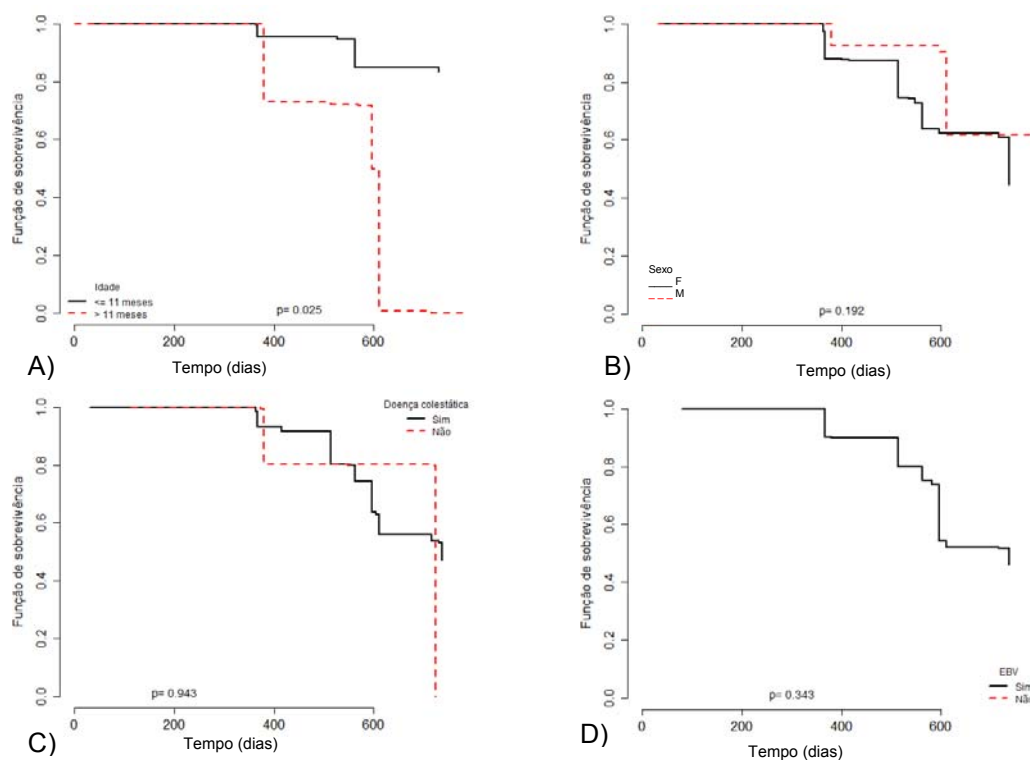


Figura 11 - Função de sobrevivência da mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento em relação à/ao: A) Idade ao transplante; B) Sexo; C) Doença colestática; D) Infecção por EBV.

▪ Candidose oral

A candidose oral foi encontrada em oito pacientes (16%) em média $163,3 \pm 206,8$ dias, variando de 27 a 581 dias, mediana de 54,5 dias após o transplante (Tabela 2). A média de idade ao transplante dos pacientes que tiveram a infecção foi de $43,4 \pm 57,4$ meses, com mediana de 20 meses, enquanto a média de idade dos que não apresentaram foi de $42,5 \pm 58,5$ meses e mediana 12,5 meses ($p=0,397$).

Todos os pacientes que apresentaram a infecção fúngica estavam em uso de tacrolimus e prednisona, sete estavam em uso de Bactrim, cinco dipiridamol, cinco omeprazol, quatro anlodipina, três adtil, três nistatina, dois micofenolato de sódio, um aciclovir, um bromoprida, um óxido de magnésio, um ranitidina e um ursacol (Tabela 8).

Tabela 8 - Drogas utilizadas pelos oito pacientes que apresentaram candidose oral.

Droga	<i>n</i>	%
Prednisona	8	100
Tacrolimus	8	100
Bactrim	7	87,5
Dipiridamol	5	62,5
Omeprazol	5	62,5
Anlodipina	4	50
Adtil	3	37,5
Nistatina	3	37,5
Micofenolato de sódio	2	25
Aciclovir	1	12,5
Bromoprida	1	12,5
Óxido de magnésio	1	12,5
Ranitidina	1	12,5
Ursacol	1	12,5

A média do nível sérico do tacrolimus dos oito pacientes que apresentaram candidose oral foi de $7,03 \pm 1,56$ ng/ml enquanto a dos 40 pacientes que não apresentaram (dois dos que não tiveram candidose não estavam em uso de tacrolimus) foi de $6,38 \pm 1,45$ ng/ml ($p=0,234$). A média da contagem de eosinófilos dos pacientes com a infecção foi de $234,91 \pm 136,23/\mu\text{L}$, enquanto daqueles que não apresentaram foi $349,52 \pm 447,32/\mu\text{L}$ ($p=0,765$).



Figura 12 - Candidose oral.

As curvas de sobrevivência estimadas para candidose oral não mostraram diferença significativa para sexo ($p=0,311$) e doença colestática ($p=0,592$). O cut-off para idade mostrou que os pacientes que transplantaram com idade igual ou inferior a 23 meses tiveram maior probabilidade de apresentar candidose oral em relação àqueles que transplantaram com idade superior a 23 meses ($p=0,046$) (Figura 13).

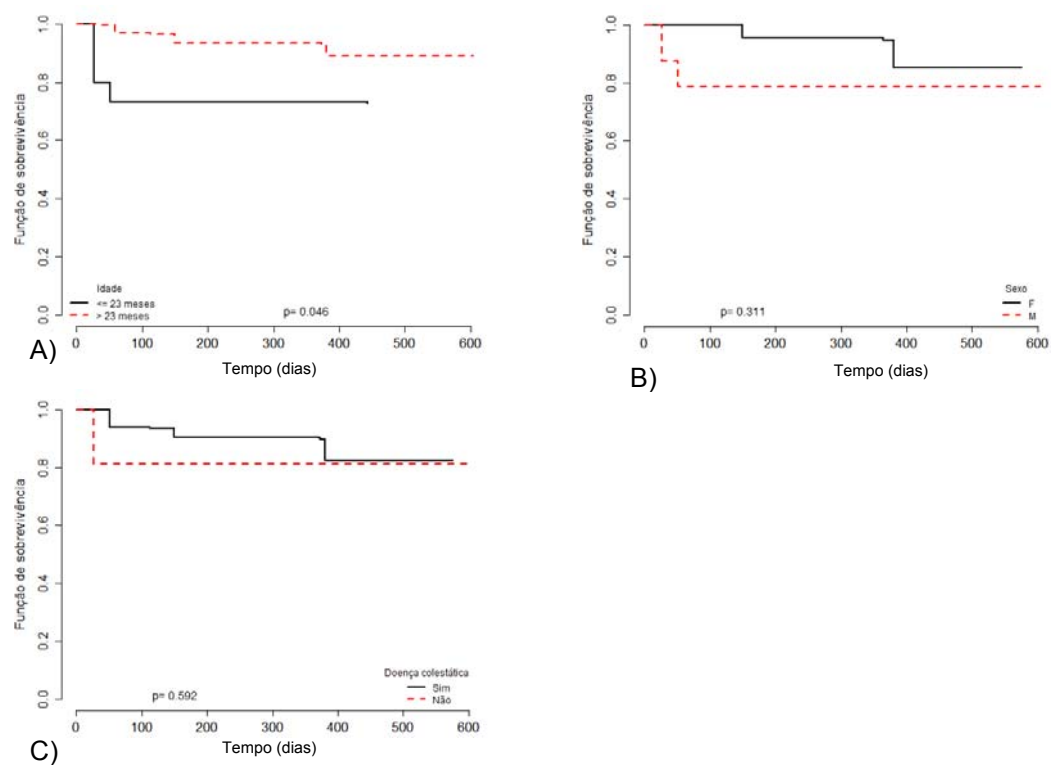


Figura 13 - Função de sobrevivência da candidose oral em relação à/ao: A) Idade ao transplante; B) Sexo; C) Doença colestática.

▪ Herpes simples

A infecção pelo vírus herpes simples foi observada em seis pacientes (12%) em média $105,2 \pm 146,5$ dias, variando de 28 a 401 dias após o transplante, mediana 43 dias (Tabela 2). A média de idade ao transplante dos pacientes que apresentaram a infecção viral foi de $35 \pm 20,2$ meses, com mediana de 34 meses, enquanto a média de idade ao transplante dos pacientes que não tiveram a infecção foi de $43,7 \pm 61,2$ meses, mediana 12 meses ($p=0,160$).

Todos os pacientes que apresentaram a infecção viral estavam em uso de tacrolimus e prednisona, quatro estavam em uso de Bactrim, quatro nistatina, dois ácido acetilsalicílico, dois adtil, dois carbonato de cálcio, dois dipiridamol, dois micofenolato de sódio, dois omeprazol, dois óxido de magnésio, um aciclovir, um anlodipina e um bromoprida (Tabela 9).

Tabela 9 - Drogas utilizadas pelos seis pacientes que apresentaram infecção por herpes simples.

Droga	n	%
Prednisona	6	100
Tacrolimus	6	100
Bactrim	4	66,7
Nistatina	4	66,7
Ácido acetilsalicílico	2	33,3
Adtil	2	33,3
Carbonato de cálcio	2	33,3
Dipiridamol	2	33,3
Micofenolato de sódio	2	33,3
Omeprazol	2	33,3
Óxido de magnésio	2	33,3
Aciclovir	1	16,7
Anlodipina	1	16,7
Bromoprida	1	16,7

A média do nível sérico do tacrolimus dos seis pacientes que apresentaram herpes simples foi de $6,42 \pm 0,97$ ng/ml enquanto a dos demais pacientes que não apresentaram foi de $6,49 \pm 1,54$ ng/ml ($p=0,894$). A média da contagem de eosinófilos dos pacientes com a infecção foi de $317,28 \pm 120,82/\mu\text{L}$, e daqueles que não apresentaram foi $333,08 \pm 440,61/\mu\text{L}$ ($p=0,210$).



Figura 14 - Infecção pelo vírus herpes simples.

As curvas de sobrevivência para infecção por herpes simples mostraram que os pacientes que transplantaram acima dos 12 meses de idade tiveram maior probabilidade em apresentar infecção por herpes simples em relação àqueles que transplantaram com idade igual ou inferior a 12 meses ($p=0,018$). Não houve diferença estatística entre as curvas para sexo ($p=0,861$) e doença colestática ($p=0,283$) (Figura 15).

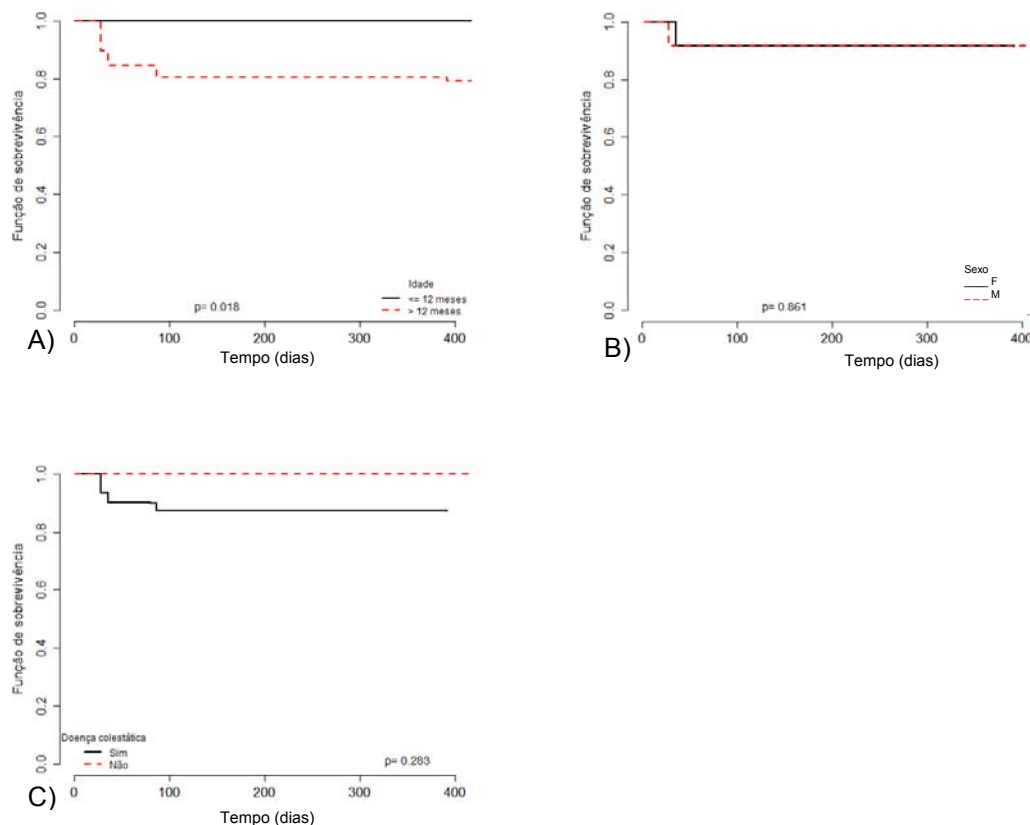


Figura 15 - Função de sobrevivência da infecção por herpes simples em relação à/ao: A) Idade ao transplante; B) Sexo; C) Doença colestática.

■ Fissuras linguais

Fissuras linguais foram observadas em seis pacientes (12%) em média $602,8 \pm 196$ dias após o transplante, variando de 366 a 856 dias pós-transplante, mediana de 600,5 dias (Tabela 2). A média de idade ao transplante dos pacientes que tiveram a alteração foi de $15,33 \pm 15,25$ meses, com mediana de 8,5 meses, enquanto a média de idade dos que não apresentaram foi de $46,34 \pm 60,48$ meses, mediana 14,5 meses ($p=0,119$).

Todos os pacientes com fissuras linguais estavam em uso do tacrolimus ao diagnóstico, três estavam em uso de aciclovir, dois óxido de magnésio, um Bactrim, um adtil e um micofenolato de sódio (Tabela 10).

Tabela 10 - Drogas utilizadas pelos seis pacientes que apresentaram fissuras linguais.

Droga	<i>n</i>	%
Tacrolimus	6	100
Aciclovir	3	50
Óxido de magnésio	2	33,3
Bactrim	1	16,7
Adtil	1	16,7
Micofenolato de sódio	1	16,7

A média do nível sérico de tacrolimus dos pacientes que apresentaram fissuras linguais foi de $6,80 \pm 0,55$ ng/ml enquanto a dos demais pacientes que não apresentaram foi de $6,44 \pm 1,56$ ng/ml ($p=0,361$). A média da contagem de eosinófilos dos pacientes com a alteração foi de $348,12 \pm 140,46/\mu\text{L}$, e daqueles que não apresentaram foi $328,87 \pm 439,91/\mu\text{L}$ ($p=0,151$).



Figura 16 - Fissuras linguais. Evolução pós-transplante hepático: A) Paciente 1: cinco meses após o transplante. B) Paciente 1: 19 meses após o transplante. C) Paciente 2: cinco meses após o transplante. D) Paciente 2: 35 meses após o transplante. E) Paciente 3: 13 meses pós-transplante. F) Paciente 3: 25 meses pós-transplante.

As curvas de sobrevivência estimadas com relação a fissuras linguais mostraram diferença estatística significativa entre os pacientes que transplantaram com idade superior a quatro meses e aqueles que transplantaram com idade igual ou inferior a quatro meses, sendo que os que transplantaram acima dos quatro meses, tiveram maior probabilidade em apresentar a alteração ($p=0,08$). As curvas relacionadas ao sexo ($p=0,245$), doença colestática ($p=0,512$) e à infecção por EBV ($p=0,656$) não

apresentaram diferenças estatísticas significativas (Figura 17).

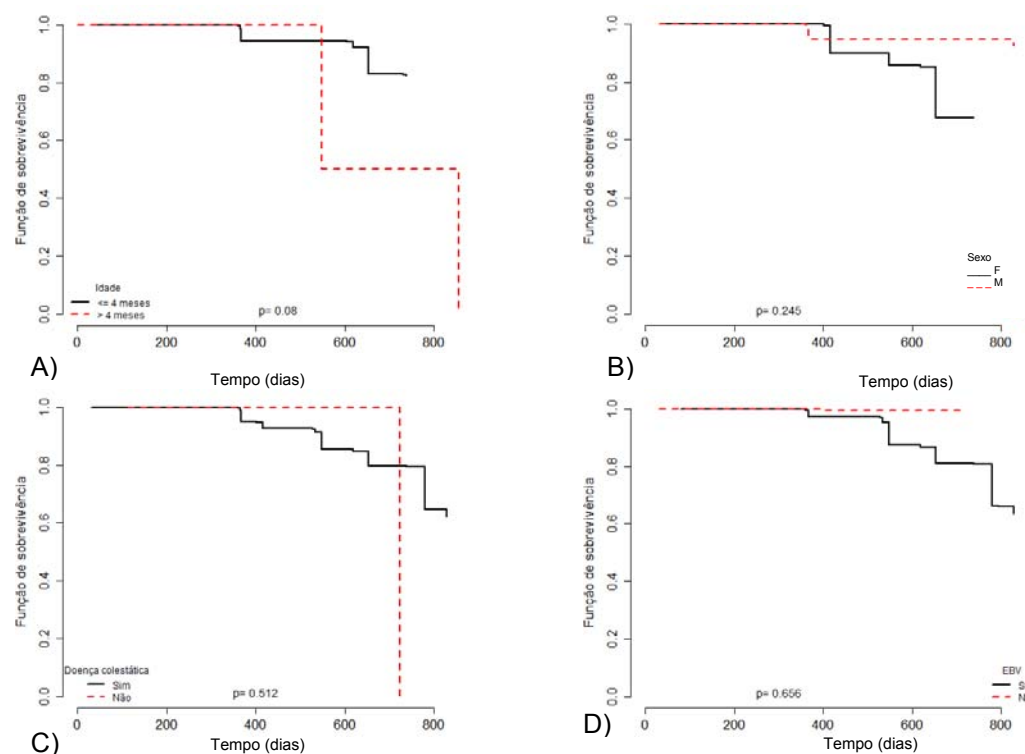


Figura 17 - Função de sobrevivência de fissuras linguais em relação à/ao: A) Idade ao transplante; B) Sexo; C) Doença colestática; D) Infecção por EBV.

▪ **Manchas enegrecidas da mucosa oral**

Manchas enegrecidas da mucosa oral foram encontradas em cinco pacientes (10%) em média $346,4 \pm 187,9$ dias após o transplante, variando de 58 a 562 dias após o transplante, mediana 366 dias. A média de idade ao transplante dos pacientes que apresentaram manchas enegrecidas foi de $46,8 \pm 33,5$ meses e mediana 45 meses, e daqueles que não apresentaram foi de $42,2 \pm 60,1$ meses e mediana 13 meses ($p=0,327$).

Dos cinco pacientes com manchas enegrecidas, quatro estavam em uso de tacrolimus, três Bactrim, dois prednisona, um aciclovir, um adtil, um anlodipina, um carbonato de cálcio, um ciclosporina, um dipiridamol, um micofenolato de sódio, um óxido de magnésio, um solução fosfatada e um ursacol (Tabela 11).

Tabela 11 - Drogas utilizadas pelos cinco pacientes que apresentaram manchas enegrecidas em mucosa oral.

Droga	n	%
Tacrolimus	4	80
Bactrim	3	60
Prednisona	2	40
Aciclovir	1	20
Adtil	1	20
Anlodipina	1	20
Carbonato de cálcio	1	20
Ciclosporina	1	20
Dipiridamol	1	20
Micofenolato de sódio	1	20
Óxido de magnésio	1	20
Solução fosfatada	1	20
Ursacol	1	20

A média do nível sérico do tacrolimus dos pacientes que apresentaram manchas enegrecidas na mucosa oral foi de $6,50 \pm 0,73$ ng/ml e a dos demais pacientes que não apresentaram foi de $6,48 \pm 1,53$ ng/ml ($p=0,874$). A média da contagem de eosinófilos dos pacientes com a alteração foi de $195,77 \pm 98,59/\mu\text{L}$, enquanto daqueles que não apresentaram foi $346,23 \pm 433,84/\mu\text{L}$ ($p=0,430$).



Figura 18 - Manchas enegrecidas em mucosas orais.

As curvas de sobrevivência estimadas para manchas enegrecidas em mucosa oral mostraram que nenhum paciente que transplantou acima dos 18 meses de idade apresentou manchas enegrecidas na mucosa oral ($p=0,008$) e não mostraram diferença significativa para seguintes co-variáveis analisadas: sexo ($p=0,118$) e doença de base colestática ($p=0,75$) (Figura 19).

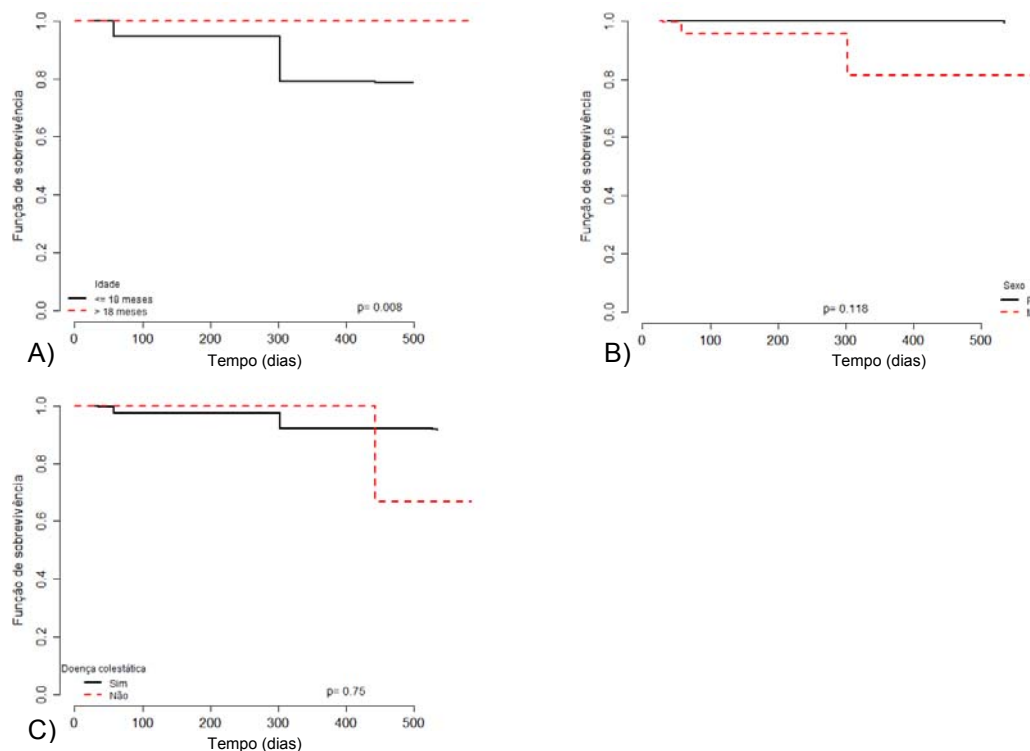


Figura 19 - Função de sobrevivência de manchas enegrecidas em relação

à/ao: A) Idade ao transplante; B) Sexo; C) Doença colestática.

▪ Outras alterações orais

A hipertrofia de freio labial superior foi encontrada em quatro pacientes em média $728,3 \pm 102,1$ dias pós o transplante (Tabela 2). Esses pacientes estavam em uso de tacrolimus, dois deles em uso de aciclovir, um deles de micofenolato de sódio, um de carbonato de cálcio, um de óxido de magnésio.

A HG foi observada em dois pacientes, em um deles grau 1, aos 86 dias após o transplante, sendo que o paciente encontrava-se em uso de prednisolona, tacrolimus, anlodipina e Bactrim; e em outro grau 2 após 349 dias, e as drogas utilizadas eram prednisona, micofenolato de sódio, ciclosporina, omeprazol, Bactrim e ursacol.

Dois pacientes apresentaram queilite angular, um 161 e o outro 737 dias após o transplante. Os dois pacientes estavam em uso de tacrolimus, um deles estava em uso de prednisona, um em uso de adtil, um em uso de carbonato de cálcio e um em uso de óxido de magnésio.

Hipertrofia das pregas franjadas da língua foi encontrada em um paciente 765 dias após o transplante. Esse paciente estava em uso de tacrolimus e micofenolato de sódio.

Úlcera oral foi observada em um paciente 160 dias após o transplante. Esse paciente estava em uso de prednisolona, ciclosporina, micofenolato de sódio, omeprazol, Bactrim e ursacol. Exame citológico não apontou presença de agente infeccioso.



Figura 20 - Hipertrofia de freio labial superior.



Figura 21 - Hiperplasia gengival.



Figura 22 - Queilite angular.



Figura 23 - Úlcera oral.

Nenhum paciente foi diagnosticado com angioedema. Contudo, os pais de dois pacientes relataram a ocorrência de edema labial transitório após ingestão de determinados alimentos, como peixe, feijão, maracujá e ovo para um paciente, e para o outro; cana. Os pais informaram ainda que essas reações ocorreram apenas após o transplante hepático.

Quanto ao estado atual, um paciente foi a óbito entre a 1ª e 2ª avaliação (41 dias após o transplante) devido à progressão de hepatoblastoma. Além disso, cinco pacientes não retornaram ao hospital, um após a 1ª avaliação, outro após a 2ª avaliação, dois após a 3ª avaliação e um após a 4ª avaliação.

6 DISCUSSÃO

O transplante de fígado é um importante tratamento para crianças com insuficiência hepática aguda e crônica, doenças metabólicas e tumores hepáticos. O número de transplantes tem aumentado exponencialmente, principalmente pelo diagnóstico precoce das doenças hepáticas, evolução de técnicas cirúrgicas e drogas imunossupressoras mais eficazes. O crescente número de pacientes transplantados e imunossuprimidos tem implicado em necessidade de cuidados multidisciplinares adequados. Destaca-se ainda a importância de realização de estudos para caracterizar possíveis efeitos e complicações que esses pacientes possam apresentar.

Os dados demográficos do presente estudo mostraram que 46% dos pacientes transplantaram com idade igual ou inferior a 12 meses, 24% com um a três anos e 30% acima dos três anos. Não houve predileção quanto ao sexo e 66% dos pacientes eram brancos. Quanto à doença de base, 84% eram portadores de doenças colestáticas e 66% tinham o diagnóstico de atresia de vias biliares. Com achados similares, no estudo prévio realizado no A.C.Camargo Cancer Center por VIVAS (2012), de 265 pacientes pediátricos transplantados entre 2002 e 2009, 37,7% apresentavam idade igual ou inferior a 12 meses ao transplantar, 56,6% eram do sexo feminino, 62,3% eram brancos, 72,8% eram portadores de doenças colestáticas e 64,1% tinham o diagnóstico de atresia de vias biliares. Estes dados também são observados na literatura mundial. De 1187 crianças submetidas ao transplante hepático na América do Norte entre 1995 e maio de 2002, 33,5%

apresentavam idade igual ou inferior a 12 meses ao transplantar, 55,6% eram portadoras de doença colestática e 41,6% tinham o diagnóstico de atresia de vias biliares (MCDIARMID et al. 2004). Segundo o Registro Europeu de Transplantes Hepáticos em pacientes pediátricos realizados de 1988 até 2015, de 4938 crianças transplantadas antes de completar dois anos de idade, 71,2% tinham doenças colestáticas, 8,5% tinham doenças metabólicas, 8,2% falência hepática aguda, 5,1% cirrose, 4,2% tumores malignos e 2,8% outras doenças (European Liver Transplant Registry-ELTR 1988-2015).

A introdução de inibidores de calcineurina foi um grande avanço das drogas imunossupressoras (ciclosporina seguida do tacrolimus). OTTE (2016) ressalta ainda a superioridade do tacrolimus em relação à ciclosporina, citando vantagens como menos rejeição, ausência de efeitos colaterais cosméticos, menor nefrotoxicidade, neurotoxicidade e hipertensão. Portanto, nos últimos anos, o tacrolimus tem sido a melhor opção de imunossupressão, segundo vários estudos, sendo incluído como o principal agente em protocolos de imunossupressão de manutenção na maioria dos centros de transplante hepático em todo o mundo (MCDIARMID et al. 1995; JAIN et al. 2000; KELLY et al. 2002; EVRARD et al. 2004; MOINI et al. 2015). Apesar de menor intensidade de efeitos colaterais em relação à ciclosporina, alguns outros efeitos associados ao seu uso têm sido relatados na literatura, como alergias induzidas por alimentos em pacientes pediátricos (LYKAVIERIS et al. 2003; OZDEMIR et al. 2006; SAALMAN et al. 2010; DE BRUYNE et al. 2013). LYKAVIERIS et al. (2003) sugeriram uma relação

causal entre o uso de tacrolimus e angioedema induzido por alimentos em pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático. Entre 121 crianças transplantadas, 12 (10%) apresentaram o angioedema. As médias de idade ao transplante e da ocorrência do angioedema desses pacientes foram 1,3 e 3,75 anos, respectivamente. Além de evitar os alérgenos alimentares, a medicação foi trocada para ciclosporina em oito pacientes, enquanto a dose de tacrolimus foi reduzida em quatro pacientes. A reintrodução dos alimentos alérgenos conhecidos foi realizada com sucesso nos pacientes que tiveram a medicação trocada para ciclosporina, sem recorrência de angioedema. Dos pacientes que permaneceram com tacrolimus, um apresentou recorrência de angioedema e outro diarreia após ingestão de novos alérgenos.

Em casos de disfunção renal em pacientes em uso de inibidores de calcineurina, o micofenolato pode ser associado, de modo a reforçar o protocolo de imunossupressão, sem aumentar a nefrotoxicidade. Raramente é utilizado como monoterapia devido a altas taxas de rejeição quando comparado aos inibidores de calcineurina. Entre os efeitos colaterais citados na literatura estão mielossupressão, efeitos gastrointestinais, infecções virais (CMV, HSV) e, menos frequentemente, úlceras orais (APOSTOLOU et al. 2004; NARANJO et al. 2007; PILLAI e LEVITSKY 2009; MOINI et al. 2015).

Todos os pacientes do presente estudo iniciaram a terapia imunossupressora com tacrolimus. Entretanto, três pacientes tiveram a medicação trocada para a ciclosporina: dois deles devido a crises convulsivas (15 dias e quatro meses após o transplante); enquanto o outro

aos oito meses pós-transplante devido à alergia (gastrointestinal) ao leite, provavelmente associada ao uso do tacrolimus. Após troca da medicação houve melhora do quadro e o leite foi reintroduzido à dieta. O micofenolato de sódio foi utilizado em associação ao tacrolimus por 34 pacientes (68%), para aumentar imunossupressão ou devido ao comprometimento da função renal, decorrente da nefrotoxicidade causada pelo tacrolimus.

Pacientes transplantados podem apresentar uma variedade de complicações orais relacionadas às drogas utilizadas na terapia pós-transplante, ou por consequência da imunossupressão causada por esses medicamentos. Alterações orais como HG, DPLG e úlceras orais têm sido relatadas nessa população de pacientes (HOSEY et al. 1995; SHEEHY et al. 2000; WONDIMU et al. 2001; SHIBOSKI et al. 2009; LIN e YANG 2010; SAALMAN et al. 2010; HELENIUS-HIETALA et al. 2014; VIVAS et al. 2014; GUOLLO et al. 2016; ALVES et al. 2017).

A HG associada ao uso da ciclosporina e drogas bloqueadoras dos canais de cálcio, como a nifedipina e a anlodipina é uma alteração bem descrita na literatura. HOSEY et al. (1995) observaram a prevalência de HG em 34 (61,8%) de 55 crianças em uso de ciclosporina após o transplante hepático. Conforme o estudo de SHEEHY et al. (2000), aumento gengival foi observado em 10 dos 20 pacientes pediátricos em uso de ciclosporina, enquanto um de sete usuários do tacrolimus apresentou HG. Contudo, teve a medicação trocada de ciclosporina para o tacrolimus pouco tempo antes da avaliação, causando incerteza sobre a droga relacionada à HG.

Ainda sobre este assunto, WONDIMU et al. (2001) observaram que 35% dos 17 pacientes pediátricos em uso de ciclosporina apresentaram HG, enquanto nenhum dos 13 pacientes em uso de tacrolimus apresentou aumento gengival. SHIBOSKI et al. (2009) avaliaram 133 pacientes pediátricos pelo menos 6 meses após o transplante renal ou hepático e 26% apresentaram HG. Destes, houve maior incidência entre os receptores de ciclosporina e bloqueadores de canais de cálcio (60%) e menor entre aqueles em uso exclusivamente de tacrolimus (13%). Os autores concluíram que o tacrolimus não está associado a HG, enquanto a ciclosporina continua sendo o principal fator de risco.

LIN e YANG (2010) avaliaram 25 crianças imediatamente após o transplante hepático e também após três, seis e 12 meses. Eles observaram uma tendência maior de aumento gengival durante exames imediatamente após o transplante e também três meses após. Ao longo do estudo, a prevalência de aumento gengival após administração de ciclosporina variou de 40% a 88%, com uma média de 63%. No estudo retrospectivo realizado por VIVAS (2012), 13 dos 265 pacientes apresentaram HG. Destes pacientes com aumento gengival, oito faziam uso de ciclosporina e os outros cinco usavam tacrolimus e bloqueadores de canais de cálcio (um usava nifedipina e os outros quatro; anlodipina). Nenhum paciente usando somente tacrolimus apresentou HG. Desta forma, não foi encontrada relação entre tacrolimus e aumento gengival.

Portanto, os estudos relatam baixas incidências de HG em pacientes que usam tacrolimus quando comparados àqueles que usam ciclosporina.

Muitos ainda recomendam a troca da ciclosporina para o tacrolimus como tratamento da HG (JAMES et al. 2000; HERNÁNDEZ et al. 2003).

Nosso grupo relatou um caso de uma criança pós-transplante hepático em uso de anlodipina que apresentou HG, a droga foi trocada por captopril e realizada a gengivectomia e não houve recorrência da HG (GUOLLO et al. 2016). No presente estudo, apenas dois pacientes apresentaram HG. Um deles aos 86 dias após o transplante, provavelmente associada ao uso de anlodipina; e o outro após 349 dias, provavelmente associada ao uso de ciclosporina. Trata-se de uma incidência baixa quando comparada a outros estudos, que pode ser justificada pelo baixo uso destas drogas (ciclosporina usada por 3 e anlodipina por 22). A anlodipina muitas vezes é utilizada apenas nos primeiros meses após o transplante, sendo que 16 pacientes tiveram o uso restrito aos primeiros 3 meses pós-transplante.

A DPLG, descrita recentemente por ALVES et al. (2017), corresponde a papilas fungiformes edemaciadas causadas pela intensa vascularização dessas estruturas. A inflamação das papilas é marcada por um infiltrado subepitelial composto principalmente por linfócitos T, B, plasmócitos e macrófagos. A média de idade desses pacientes ao transplante foi significativamente menor do que aqueles que não apresentaram a alteração, sendo a idade um fator de risco para o desenvolvimento das lesões. Ainda, todos os pacientes com DPLG estavam em uso de tacrolimus desde o transplante. SAALMAN et al. (2010) e VIVAS et al. (2014) também encontraram a idade precoce ao transplante como fator determinante para o surgimento destas lesões. No primeiro estudo, a mediana de idade foi seis

meses (variando de três a 60 meses) para os pacientes que apresentaram a alteração e de 40 meses (intervalo de um a 189 meses) para os que não apresentaram. No outro estudo, a análise de regressão logística apontou que os pacientes que transplantaram com idade igual ou inferior a 12 meses tiveram um risco aumentado em 2,7 vezes.

Com relação ao tempo no momento diagnóstico da DPLG, no estudo de VIVAS et al. (2014), as lesões foram diagnosticadas com mediana de tempo de 28,3 meses pós-transplante e, nos oito casos relatados por SAALMAN et al. (2010); 36 meses. No presente estudo, o diagnóstico ocorreu com mediana de 16,4 meses, ou seja, mais precocemente do que os estudos anteriores. O caráter prospectivo deste estudo pode justificar esta diferença. Como achados complementares, não houve diferença estatística significativa do nível sérico de tacrolimus entre os pacientes com DPLG e dos pacientes que não desenvolveram a condição.

Ainda sobre DPLG, SAALMAN et al. (2010) encontraram que metade das crianças apresentaram eosinofilia quando foram diagnosticadas com as alterações orais. Como a eosinofilia está relacionada a processos alérgicos, uma possível explicação seria a alergia alimentar ter alguma participação no desenvolvimento das lesões. Assim, a associação de eosinofilia com essas lesões precisa ser melhor investigada. SAALMAN et al. (2010) destacaram a presença de reações alérgicas induzidas por alimentos na maioria dos pacientes que apresentaram DPLG, incluindo o angioedema em 7 dos 8 pacientes. O angioedema ocorreu em um intervalo mediano de 21 meses após o transplante (de seis meses a 4,5 anos). Na maioria dos casos, o

angioedema precedeu o aparecimento das lesões orais, mas em dois pacientes o oposto foi observado. Nenhuma criança tinha história de alergia antes do transplante. Os alimentos listados como causadores das reações alérgicas foram peixe, ovo, avelã, kiwi e leite de vaca. No presente estudo, reações alérgicas pós-transplante induzidas por alimentos, incluindo angioedema, foram relatadas pelos pais dos pacientes, porém não foram realizados exames para confirmar essa relação.

Quanto à qualidade de vida dos pacientes afetados pela DPLG, ALVES et al. (2017) relataram que há um impacto negativo substancial, que a condição é dolorosa, dificulta a ingestão de alimentos e tende a persistir por um longo período. Porém, estudos aplicando questionários de qualidade de vida são necessários para uma avaliação mais profunda e detalhada da condição desses pacientes. Já para a determinação de medidas preventivas e terapêuticas da DPLG, são necessários mais estudos que esclareçam sua etiologia. Até o momento, existem especulações sobre as possíveis causas da DPLG. ALVES et al. (2017) citam que a disfunção hepática pré-transplante pode prejudicar o desenvolvimento da tolerância do sistema imunológico, o que pode ser exacerbado pela imunossupressão pós-transplante, possibilitando a inflamação controlada por antígenos associados a DPLG. O papel específico do tacrolimus também precisa ser investigado, porém essa não é uma tarefa simples, visto que trata-se da principal droga utilizada pelos pacientes, não havendo grupos controles expressivos simultâneos para comparação quanto à presença e evolução da DPLG.

O edema labial foi a alteração mais comumente encontrada, observado em 35 pacientes, com mediana de três meses após o transplante. As curvas de sobrevivência mostraram diferença significativa no cut-off da idade ao transplante, mostrando que os pacientes que transplantaram com idade igual ou inferior a 8 meses apresentaram edema labial mais precocemente. No estudo de VIVAS et al. (2014), 39 pacientes apresentaram edema labial com mediana de 29,4 meses pós-transplante. O caráter retrospectivo do último estudo pode justificar a diferença. Outro estudo realizado por nosso grupo (DUARTE 2015), que avaliou 50 pacientes pediátricos antes do transplante hepático, descreveu a presença de edema de lábios em sete pacientes.

Lábios ressecados foram observados em metade dos 50 pacientes em média $122,6 \pm 120,2$ dias após o transplante e mediana de 65 dias. No *cut-off* da curva de sobrevivência, foi observado que o grupo de pacientes que transplantaram com 10 meses de idade ou menos apresentou lábios ressecados mais precocemente que o grupo dos que transplantaram acima dos 10 meses. Na dissertação realizada por VIVAS (2012), 45 dos 265 pacientes apresentaram lábios ressecados após mediana de 30,4 meses pós-transplante.

As fissuras labiais foram encontradas em 17 (30%) pacientes, com mediana de 226 dias pós-transplante. VIVAS et al. (2014) mostraram que 39 de 64 pacientes apresentaram fissuras labiais $33,7 \pm 18,8$ meses e mediana 27,3 meses pós-transplante, ou seja, um diagnóstico mais tardio, provavelmente por tratar-se de um estudo retrospectivo. Neste estudo, nas

curvas de sobrevivência, o cut-off que estratificou a idade ao transplante daqueles que apresentaram ou não fissuras labiais, mostrou que a linha de corte foi de 65 meses, sendo que aqueles que transplantaram com idade igual ou inferior a 65 meses apresentaram as fissuras mais precocemente.

A mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento foi observada em 10 pacientes e, destes, 8 também apresentavam DPLG. Foi uma alteração observada mais tardiamente, diagnosticada após mediana de 579,5 dias, e parece acometer os pacientes com casos mais exacerbados da DPLG. A idade ao transplante foi um fator significativo, pois a média dos pacientes com a alteração foi de $9,9 \pm 5,28$ meses de idade, enquanto a dos pacientes que não apresentaram essa alteração foi de $50,8 \pm 62$ meses ($p=0,004$). As curvas de sobrevivência estimadas demonstraram que a partir de 400 dias pós-transplante, os pacientes que transplantaram com 11 meses de idade ou menos tiveram maior probabilidade em apresentar essa alteração oral ($p=0,025$). A contagem de eosinófilos foi significativamente superior no grupo que apresentou a alteração da mucosa oral ($517,37 \pm 359,3/\mu\text{L}$), comparada à média dos que não apresentaram ($284,63 \pm 418,39/\mu\text{L}$).

A imunossupressão favorece desenvolvimento de infecções fúngicas e virais, sendo que candidose oral e lesões por HSV são particularmente comuns (SCULLY 1992). No presente estudo, as lesões orais infecciosas mais comuns também foram candidose e herpes simples, que acometeram 8 e 6 pacientes, respectivamente. Estas infecções foram mais frequentemente diagnosticadas nos primeiros meses pós-transplante, em que a

imunossupressão é mais intensa. Todos os pacientes estavam em uso de tacrolimus e prednisona. No estudo de VIVAS (2012), dos 39 casos de candidose oral, 61,5% ocorreram nos primeiros 6 meses pós-transplante. Entretanto, diferentemente de nosso estudo, 66,7% dos 48 casos de lesões orais herpéticas ocorreram após o primeiro ano do transplante, mais tardiamente.

As fissuras linguais foram observadas tardiamente em 6 pacientes após mediana de 600,5 dias. VIVAS et al. (2014) relataram a presença de fissuras linguais em 38 pacientes em média $41,8 \pm 18$ meses, mediana de 41,3 meses, ou seja, mais tardiamente que nosso estudo. Assim como no estudo de VIVAS et al. (2014), todos os pacientes com fissuras linguais estavam em uso do tacrolimus ao diagnóstico. Dado o pequeno número de pacientes acometidos, as curvas de sobrevivência não mostraram resultados conclusivos. Ainda em nosso estudo, cinco dos seis pacientes com fissuras linguais foram diagnosticados com DPLG. SAALMAN et al. (2010) relataram que de oito crianças de seu estudo que apresentaram DPLG, sete desenvolveram um aspecto fissurado da língua ao longo do tempo. Os casos de fissuras linguais de nosso estudo também foram relatados mais tardiamente em relação ao diagnóstico da DPLG.

A literatura ainda não relatou o aparecimento de pigmentações enegrecidas em mucosa oral de receptores de transplante hepático. No entanto, manchas pigmentadas em mucosa oral foram encontradas em cinco pacientes (10%), mediana 366 dias. Essas pigmentações da mucosa oral podem ser induzidas por determinadas drogas ou podem ainda estar

associadas a algum processo inflamatório crônico presente na mucosa oral. Dos cinco pacientes com estas manchas, as drogas mais freqüentes foram tacrolimus em quatro pacientes, Bactrim em três, e prednisona em dois.

A hipertrofia do freio labial superior e de pregas franjadas da língua foram relatadas tardiamente. No estudo retrospectivo (VIVAS et al. 2014), um paciente apresentou hipertrofia do freio labial superior e das pregas franjadas da língua 38 meses após o transplante, além de apresentar um quadro de DPLG exacerbado. Outro paciente apresentou hipertrofia das pregas sublinguais 74,9 meses pós-transplante, além da DPLG. No presente estudo, quatro pacientes foram identificados com a hipertrofia do freio labial superior após mediana de 709 dias pós-transplante, além do quadro exacerbado da DPLG. Um deles ainda apresentou aumento de volume das pregas franjadas da língua 765 dias após o transplante. A maior incidência da hipertrofia de freio labial e seu diagnóstico mais precoce podem ser explicadas por seu caráter prospectivo, quando comparado ao estudo retrospectivo.

O presente estudo descreveu as alterações orais apresentadas em pacientes pediátricos após o transplante hepático. As principais limitações foram a amostra pequena por tratar-se de um estudo prospectivo, o que não possibilitou análises estatísticas multivariadas, por exemplo. Outra dificuldade encontrada foi a perda de seguimento de alguns pacientes, já que muitos moram em áreas muito distantes no país. A dinâmica de uso de drogas também é um desafio às análises, pois em cada avaliação o paciente podia apresentar alteração das drogas utilizadas. Ainda com relação às

drogas, a maioria dos pacientes usa tacrolimus e todos usaram tacrolimus inicialmente após o transplante, não havendo um grupo controle para comparação quanto às alterações orais de interesse. Como visto em nosso estudo retrospectivo, as alterações podem persistir por muitos anos. Portanto, o ideal seria um tempo de acompanhamento maior dos pacientes. Entretanto, como vantagem do estudo prospectivo, destaca-se o diagnóstico mais precoce das alterações orais.

7 CONCLUSÕES

- 1 A incidência de alterações orais em pacientes pediátricos após o transplante hepático é alta (86%), sendo as mais frequentes edema labial, ressecamento labial, fissuras labiais e DPLG. As lesões orais infecciosas mais frequentes encontradas foram candidose e infecção por HSV e ocorreram precocemente após o transplante.
- 2 A idade precoce ao transplante foi considerada um fator relacionado ao desenvolvimento da DPLG e da mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento.
- 3 Não foi possível realizar análise estatística para determinar correlação entre as drogas utilizadas e as alterações orais, pois todos os pacientes usaram tacrolimus e não houve grupo controle para comparação.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allen UD, Farkas G, Hébert D, et al. Risk factors for post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients: a case-control study. **Pediatr Transplant** 2005; 9:450-5.

Allison AC, Eugui EM. Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate. **Immunol Rev** 1993; 136:5-28.

Alves FA, Gale G, Vivas AP, et al. Immunohistopathology of the newly discovered giant papillae tongue disorder in organ-transplanted children. **Transplantation** 2017; 101:1441-8.

Amaral TH, Guerra Cde S, Bombonato-Prado KF, Garcia de Paula E Silva FW, de Queiroz AM. Tooth pigmentation caused by bilirubin: a case report and histological evaluation. **Spec Care Dentist** 2008; 28:254-7.

Apostolou T, Tsagalis G, Koutroubas G, Hadjiconstantinou V, Drakopoulos S. Mycophenolate mofetil and oral ulcerations. **Transplantation** 2004; 77:1911-2.

Bolzani G, Della Coletta R, MartelliJúnior H, Graner E. Cyclosporin A inhibits production and activity of matrix metalloproteinases by gingival fibroblasts. **J Periodontal Res** 2000; 35:51-8.

Campistol JM, de Fijter JW, Flechner SM, Langone A, Morelon E, Stockfleth E. mTOR inhibitor-associated dermatologic and mucosal problems. **Clin Transplant** 2010; 24:149-56.

Chabria D, Weintraub RG, Kilpatrick NM. Mechanisms and management of gingival overgrowth in paediatric transplant recipients: a review. **Int J Paediatr Dent** 2003; 13:220-9.

Chiu HC, Lu YT, Chin YT, et al. Cyclosporine A inhibits the expression of membrane type-I matrix metalloproteinase in gingival. **J Periodontal Res** 2009; 44:338-47.

Crins ND, Röver C, Goralczyk AD, Friede T. Interleukin-2 receptor antagonists for pediatric liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. **PediatrTransplant** 2014; 18:839-50.

de Bruyne R, Dullaers M, Van Biervliet S, et al. Post-transplant food allergy in children is associated renal transplantation: a monocentric comparative study. **Eur J Pediatr** 2013; 172:1069-75.

Duarte NT. **Estudo das alterações bucais e odontológicas em pacientes pediátricos que serão submetidos ao transplante hepático**. São Paulo; 2015. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Eiwegger T, Gruber S, Geiger C, et al. Impact of systemic immunosuppression after solid organ transplantation on allergen-specific responses. **Allergy** 2011; 66:271-8.

Ellis J, Seymour RA, Thomason JM, et al. Gingival sequestration of amlodipine and amlodipine-induced gingival overgrowth. **Lancet** 1993; 341:1102-3.

[ELTR] European Liver Transplant Registry. **Results: pediatric transplantation 1988-2015**. Available from: <URL:<http://www.eltr.org>> [2016 jul 23].

Evrard V, Otte JB, Sokal E, et al. Impact of surgical and immunological parameters in pediatric liver transplantation: a multivariate analysis in 500 consecutive recipients of primary grafts. **Ann Surg** 2004; 239:272-80.

Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid SV, et al. Long-term results of paediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants. **Ann Surg** 1998; 228:411-20.

Guimarães LP, Silva TA. Green teeth associated with cholestasis caused by sepsis: a case report and review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2003; 95:446-51.

Guollo A, Vivas AP, Lopes RN, Porta G, Alves FA. Amlodipine-induced gingival overgrowth in a child after liver transplant. **Autops Case Rep** 2016; 6:47-51.

Helenius-Hietala J, Ruokonen H, Grönroos L, et al. Oral mucosal health in liver transplant recipients and controls. **Liver Transpl** 2014; 20:72-80.

Hendrickson RJ, Karrer FM, Wachs ME, Slater K, Bak TE, Kam I. Pediatric liver transplantation. **Curr Opin Pediatr** 2004; 16:309-13.

Hernández G, Arriba L, Frías MC, et al. Conversion from cyclosporin a to tacrolimus as a non-surgical alternative to reduce gingival enlargement: a preliminary case series. **J Periodontol** 2003; 74:1816-23.

Hosey MT, Gordon G, Kelly DA, Shaw L. Oral findings in children with liver transplants. **Int J Paediatr Dent** 1995; 5:29-34.

Hyland PL, Traynor PS, Myrillas TT, et al. The effects of cyclosporine on the collagenolytic activity of gingival fibroblasts. **J Periodontol** 2003; 74:437-45.

Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, et al. Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation. **Transplantation** 2000; 70:617-25.

James JA, Boomer S, Maxwell AP, et al. Reduction in gingival overgrowth associated with conversion from cyclosporin a to tacrolimus. **J Clin Periodontol** 2000; 27:144-8.

Jorgensen MG. Prevalence of amlodipine-related gingival hyperplasia. **J Periodontol** 1997; 68:676-8.

Kamdar KY, Rooney CM, Heslop HE. Post transplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. **Curr Opin Organ Transplant** 2011; 16:274-80.

Kelly D, Jara P, Rodeck B, et al. Tacrolimus dual therapy versus cyclosporine microemulsion triple therapy in pediatric liver transplantation: results of a multicenter randomized trial. **Am J Transplant** 2002; 2:351.

Lausen B, Schumacher M. Maximally selected rank statistics. **Biometrics** 1992; 48:73-85.

Lin YT, Lin YT, Chen CL. A survey of the oral status of children undergoing liver transplantation. **Chang Gung Med J** 2003; 26:184-8.

Lin YT, Yang FT. Gingival enlargement in children administered cyclosporine after liver transplantation. **J Periodontol** 2010; 81:1250-5.

Little JW, Rhodus NL. Dental treatment of the liver transplant patient. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1992; 73:419-26.

Lykavieris P, Frauger E, Habes D, Bernard O, Debray D. Angioedema in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. **Transplantation** 2003; 75:152-5.

Mahé E, Morelon E, Lechaton S, et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. **Transplantation** 2005; 79:476-82.

McDiarmid SV, Busuttil RW, Ascher NL, et al. FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation: results from the U.S. Multicenter Trial. **Transplantation** 1995; 59:530-6.

McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS; SPLIT Research Group. Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 update: an overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. **Pediatr Transplant** 2004; 8:284-94.

McGaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporine levels in serum and saliva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1987; 64:293-7.

Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. **World J Hepatol** 2015; 7:1355-68.

Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, et al. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. **Transplantation** 2004; 78:264-8.

Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. **J Transplant** 2009; 2009:701464.

Naranjo J, Poniachik J, Cisco D, et al. Oral ulcers produced by mycophenolate mofetil in two liver transplant patients. **Transplant Proc** 2007; 39:612-4.

Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Cukrowska B, et al. Local presence of cytomegalovirus and Candida species vs oral lesions in liver and kidney transplant recipients. **Ann Transplant** 2008; 13:28-33.

Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Garczewska B, et al. Oral candidiasis in immunosuppressed children and young adults after liver or kidney transplantation. **Pediatr Dent** 2010; 32:189-94.

Olczak-Kowalczyk D, Daszkiewicz M, Krasuska-Sławińska, et al. Bacteria and Candida yeasts in inflammations of the oral mucosa in children with secondary immunodeficiency. **J Oral Pathol Med** 2012; 41:568-76.

Otte JB. Pediatric liver transplantation: Personal perspectives on historical achievements and future challenges. **Liver Transpl** 2016; 22:1284-94.

Ozdemir O, Arrey-Mensah A, Sorensen RU. Development of multiple food allergies in children taking tacrolimus after heart and liver transplantation. **Pediatr Transplant** 2006; 10:380-3.

Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. **World J Gastroenterol** 2009; 15:4225-33.

Reding R, Gras J, Sokal E, Otte JB, Davies HF. Steroid-free liver transplantation in children. **Lancet** 2003; 362:2068-70.

Saalman R, Sundell S, Kullberg-Lindh C, Lövsund-Johannesson E, Jontell M. Long-standing oral mucosal lesions in solid organ-transplanted children-a novel clinical entity. **Transplantation** 2010; 89:606-11.

Scully C. Oral infections in the immunocompromised patient. **Br Dent J** 1992; 172:401-7.

Seymour RA, Thomason JM, Nolan A. Oral lesions in organ transplant patients. **J Oral Pathol Med** 1997; 26:297-304.

Shah A, Agarwal A, Mangus R, et al. Induction immunosuppression with rabbit antithymocyte globulin in pediatric liver transplantation. **Liver Transpl** 2006; 12:1210-4.

Sheehy EC, Heaton N, Smith P, Roberts GJ. Dental management of children undergoing liver transplantation. **Pediatr Dent** 1999; 21:272-80.

Sheehy EC, Roberts GJ, Beighton D, O'Brien G. Oral health in children undergoing liver transplantation. **Int J Paediatr Dent** 2000; 10:109-19.

Shiboski CH, Kawada P, Golinveaux M, et al. Oral disease burden and utilization of dental care patterns among pediatric solid organ transplant recipients. **J Public Health Dent** 2009; 69:48-55.

Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintorino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. **World J Gastroenterol** 2009; 15:648-74.

Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. **Surg Gynecol Obstet** 1963; 117:659-76.

Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin and prednisone. **N Engl J Med** 1981; 305:266-9.

Sucu M, Yuce M, Davutoglu V. Amlodipine-induced massive gingival hypertrophy. **Can Fam Physician** 2011; 57:436-7.

Vivas APM. **Avaliação de manifestações bucais em pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático**. São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Faculdade de Odontologia-Universidade de São Paulo].

Vivas A, Bomfin L, Costa W Jr, Porta G, Alves F. Oral granulomatosis-like lesions in liver-transplanted pediatric patients. **Oral Dis** 2014; 20:e97-102.

Wondimu B, Németh A, Modéer T. Oral health in liver transplant children administered cyclosporin A or tacrolimus. **Int J Paediatr Dent** 2001; 11:424-9.

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

Yuksekkaya HA, Arikan C, Yazici A, Baran M, Aydogdu S, Kilic M. Successful treatment of a child having generalized Kaposi's sarcoma after living donor liver transplantation with conversion to sirolimus. **Pediatr Transplant** 2009; 13:375-8.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 08 de outubro de 2013.

Ao
Dr. Fabio de Abreu Alves.

Aluna: Ana Paula Molina Vivas (Doutorado).

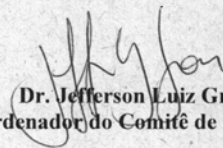
Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1772/13C
“Estudo prospectivo das alterações bucais pós-transplante hepático em pacientes pediátricos”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente - Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 08/10/2013, **tomaram conhecimento e aprovaram** os seguintes documentos:

- Solicitação de dispensa de análise ética do projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático intitulado “*Estudo prospectivo das alterações bucais pré e pós-transplante hepático em pacientes pediátricos*”, registrado neste CEP sob nº 1767/13. O projeto afiliado em referência será a tese de Doutorado da aluna *Ana Paula Molina Vivas*.
- Projeto afiliado, datado de agosto de 2013.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses.

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross

1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convido-o a participar da pesquisa: “ESTUDO PROSPECTIVO DAS ALTERAÇÕES BUCAIS PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS”.

Com o objetivo de avaliar as alterações bucais pós-transplante hepático, o paciente pediátrico transplantado submetido à pesquisa em questão será avaliado pela cirurgiã-dentista Ana Paula Molina Vivas de acordo com os retornos ao Núcleo de Transplante de Fígado. O acompanhamento médico do paciente ocorre da seguinte forma: o paciente passa os três primeiros meses em acompanhamento rigoroso semanal, depois recebe alta para retornar após 2 meses. Após esse período, o seguimento passa a ser anual. Portanto, as avaliações odontológicas serão realizadas da seguinte forma: avaliação mensal nos primeiros 3 meses pós-transplante. Nova avaliação no retorno de 5 meses pós-transplante, e depois as avaliações ocorrerão nos acompanhamentos anuais.

O presente estudo não apresentará risco físico ao paciente, visto que nenhuma intervenção adicional será realizada. No entanto, o paciente que sentir sua integridade (moral, psicológica e social) comprometida deverá relatar ao comitê de ética em pesquisa desta Instituição pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020 e relatar o ocorrido.

A cirurgiã-dentista Ana Paula Molina Vivas, irá fazer as avaliações e acompanhamentos após o transplante hepático e a identificação de possíveis alterações em mucosa bucal. Os dados referentes à identificação do paciente, informações sobre a doença e condição bucal serão anotados em uma ficha de coleta que ficará sob a responsabilidade do pesquisador responsável, com a garantia de que haverá sigilo quanto a sua identidade. Os resultados obtidos ficarão sob cuidados dos pesquisadores envolvidos no projeto, e serão utilizados como dados de pesquisa científica, podendo vir a serem divulgados em artigos e/ou congressos, resguardando-se sempre o sigilo quanto à identificação do paciente pediátrico envolvido. Em caso de dúvidas, o responsável pelo paciente será esclarecido em qualquer momento da pesquisa. Caso o responsável não desejar que o paciente pediátrico participe dessa pesquisa ou desejar retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, poderá fazê-lo em qualquer momento sem qualquer prejuízo ou punição. A participação nesta pesquisa não implicará em qualquer despesa ao paciente pediátrico ou ao seu responsável.

Eu, _____, RG número _____, responsável legal pelo menor _____, RG número _____, abaixo assinado, declaro que consinto a participação do paciente no trabalho intitulado “ESTUDO PROSPECTIVO DAS ALTERAÇÕES BUCAIS PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS”, declaro que fui satisfatoriamente esclarecido que estou livre para, a qualquer momento, vetar a participação do menor, por mim, responsável, na pesquisa sem que isso implique em prejuízo ao seu tratamento clínico e odontológico e que não preciso apresentar justificativas para isso. Qualquer dúvida contatará um dos pesquisadores envolvidos na pesquisa, Fábio de Abreu Alves pelo telefone (11) 2189-5129 ou Ana Paula Molina Vivas pelo telefone (11) 985791789 e e-mail apaulamolina@yahoo.com.br para questões relacionadas à pesquisa. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center/SP R. Professor Antônio Prudente 211 São Paulo - SP - Liberdade - CEP 01509-900 ou pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020. De segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas. Assim, concordo quanto à participação do menor, por mim responsável, na pesquisa em questão. Declaro ainda que uma via do presente Termo de Consentimento me foi entregue.

Nome Completo do Participante: _____

Endereço: _____

Cidade/Estado: _____ RG: _____

Sexo: F / M Data de Nascimento: ____/____/____

São Paulo/SP, ____ de _____ de _____

Assinatura do responsável pelo menor: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Este formulário foi lido enquanto eu estava presente.

Nome da testemunha _____

Assinatura _____

Apêndice 2 – Ficha Clínica

DATA: / /

1. Nome: _____

2. Identificação no estudo.....

3. Registro Hospitalar.....

4. Data de nascimento.....|_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

5. Sexo (1) feminino (2) masculino.....|

6. Cor da pele (1) negra (2) branca (3) parda (4) amarela.....|

7. Doença de base: (1) Atresia de vias biliares (2) Síndrome de Budd-Chiari (3) Hepatite fulminante (4) Colestase

familiar (5) Deficiência de Alfa-1-antitripsina (6) Tirosinemia (7) Colangite esclerosante primária (8) Cirrose biliar

secundária (9) Cirrose criptogênica (10) Hiperoxalúria (11) Glicogenose (12) Hepatoblastoma (13) Hepatite auto-

imune (14) Cisto de colédoco (15) Fibrose hepática congênita (16) Hepatocarcinoma (17) Síndrome de Alagille (18)

Doença de Wilson (19) Doença de Caroli (20) Síndrome de Crigler Najjar (21) Hepatite neonatal (22) Cirrose

hepática.....

8. Data do transplante.....|_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

9. Doador (1) vivo (2) cadáver.....|

10. Retransplante? (0) não (1) sim.....|

11. Data do retransplante.....|_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

12. Doador do retransplante (1) vivo (2) cadáver.....

13. Data de alta do transplante.....|_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

14. Cirurgia de Kasai prévia (0) não (1) sim |__|.....Data:|__|_|-|__|_|-|__|_|_|_|

15. Drogas empregadas Peso: _____ Estatura: _____

(A) **Prednisona** Períodos de uso e dose _____

(B) **Prednisolona** Períodos de uso e dose_____

(C) Tacrolimus	Períodos de uso e dose	Nível sérico
-----------------------	------------------------	--------------

(D) **Micofenolato mofetil (Cellcept)** Períodos de uso e dose

(E) **Micofenolato de sódio (Myfortic)** Períodos de uso e dose

(F) Ciclosporina Períodos de uso e dose	Nível sérico
--	--------------

(G) **Sirolimus.** Períodos de uso e dose

(H) **Adtil.** Períodos de uso e dose

(I) **Omeprazol** Períodos de uso e dose

(I) **Ranitidina** Períodos de uso e dose

(K) **Solução Fosfatada** Períodos de uso e dose

(I) **Nistatina** Períodos de uso e dose

(M) **Nifedipina** Períodos de uso e dose

(N) **Anlodipina** Períodos de uso e dose

(O) **Cantopril** Períodos de uso e dose

(D) **Bromopride** Períodos de uso e dose

(Q) Ácido acetoacetílico. Períodos de uso e dose: _____

(D) Carbonato de cálcio. Períodos de uso e descarte.

(C) **Reatrim** Períodos de uso e dose _____

(T) **Óxido de magnésio** Períodos de uso e doses _____

(1) **Oxido de magnesio** 1 enodos de uso e dose _____

(G) Outras _____ Períodos de uso e dose _____

16. Infecções pós-transplante (0) não (1) sim.....

Tipo, data, localização, antibiótico

Período _____

18. Rejeição? (0) não (1) sim _____ Datas: _____, _____, _____

19. Doença linfoproliferativa (0) não (1) sim _____

Localização e data do diagnóstico _____

20. Tumores (0) não (1) sim _____

Tipo, localização e data do diagnóstico _____

21. Alterações orais (0) não (1) sim _____

Quais? _____

(1) Doença da papila lingual gigante

(2) Fissuras linguais

(3) Edema labial

(4) Fissuras labiais

(5) Queilite angular

(6) Mucosa com aspecto de pedra de calçamento _____

(7) Hipertrofia de pregas franjadas da língua

(8) Hipertrofia de freio labial _____

(9) Úlceras orais _____

(10) Hiperplasia gengival _____ Grau: _____

(11) Papilomas-Verrugas/HPV _____

(12) Doença linfoproliferativa _____

(13) Sarcoma de Kaposi _____

(14) Leucoplasia pilosa _____

(15) Candidose _____

(16) Herpes simples _____

(17) Doença mão-pé-boca

(18) Língua despapilada

(19) Lábios ressecados

Obs: Descrever lesões e respectivas localizações.

22. Manchas enegrecidas em mucosa oral? (0) não (1) sim _____

Localização _____

23. Alergias alimentares (0) não (1) sim _____

24. Alimentos identificados como desencadeadores da reação alérgica:

25. Reações alérgicas (1) angioedema (2) rash/urticária (3) sintomas respiratórios (4) sintomas gastrointestinais (5) sintomas anafiláticos (6) não especificada _____

26. Eosinófilos e data do exame: _____

27. Estado atual: (1) Vivo (2) Morto por complicações pós-operatórias (3) Morto por complicações tardias ao transplante (4) Morto por outras causas _____

28. Data do óbito _____