

Sabrina Fatma Ghisslane

**TRATAMENTOS E CUIDADOS NA CONSULTA DE MEDICINA
DENTÁRIA EM PACIENTES COM TRANSPLANTE RENAL
- REVISÃO NARRATIVA**

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade da Ciências da Saúde
Porto, 2022**

Sabrina Fatma Ghisslane

**TRATAMENTOS E CUIDADOS NA CONSULTA DE MEDICINA
DENTÁRIA EM PACIENTES COM TRANSPLANTE RENAL
- REVISÃO NARRATIVA**

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade da Ciências da Saúde
Porto, 2022**

Sabrina Fatma Ghisslane

**TRATAMENTOS E CUIDADOS NA CONSULTA DE MEDICINA DENTÁRIA EM
PACIENTES COM TRANSPLANTE RENAL
- REVISÃO NARRATIVA**

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária,*

(Sabrina Fatma Ghisslane)

Porto 2022

RESUMO

O Médico dentista prepara o paciente a operação, procurar ao seguimento para afastar os fontes de infecções e fazer prevenção para uma melhor sobrevivência do transplante. Uma correlação existe entre o sucesso da transplantação e a Saúde Oral. O Médico Dentista deve antecipar as necessidades e as manifestações orais em relação a este tipo de paciente. Estabelecer uma relação entre o Nefrologista e o Médico Dentista fica uma prioridade para tratar nos melhores condições o paciente

Esta revisão narrativa foi executada com uma bibliográfica de 39 artigos incluídos. Pretende-se tratar dos todos parâmetros que o Médico Dentista deve considerar para fornecer aos pacientes os melhores tratamentos e seguimento possível.

Os estudos indicam que os pacientes com transplante renal constituem um nicho de pacientes de alto risco e o Médico dentista desempenha um papel importante e essencial para o sucesso do transplante.

Palavra-chave : « *Kidney Transplantation* », « *Oral Health* », « *Solid Organ Transplantation* », « *Intubation* », « *Immunosuppression* », « *Chronic Kidney Disease* »

ABSTRACT

The dentist prepares the patient for the operation, follows up to remove sources of infections and does prevention for a better survival of the transplant. A correlation exists between transplant success and oral health. The dentist must anticipate the needs and the oral manifestations in relation to this type of patient. Establishing a relationship between the Nephrologist and the Dentist is a priority in order to treat the patient under the best conditions.

This narrative review was performed with a bibliographic of 39 articles included. It aims to address all parameters that the dentist should consider to provide patients with the best possible treatment and follow-up.

Studies indicate that kidney transplant patients constitute a niche of high-risk corresponding to one of the most fragile populations and the dentist has a main role in the transplant success.

Key Words : « *Kidney Transplantation* », « *Oral Health* », « *Solid Organ Transplantation* », « *Intubation* », « *Immunosuppression* », « *Chronic Kidney Disease* »

AGRADECIMENTOS

Tout a été possible grâce à Dieu, الله ربكأ

Un merci ne suffirait pas à la femme qui m'a mise au monde, éduqué, protégé, donné autant d'amour que la terre puisse en contenir. Elle est le modèle de ma vie et c'est un honneur d'évolué auprès d'une femme aussi dévoué et aimante. Cette réussite **Khadija Ghisslane** c'est avant tout, la tienne. Tu es chaque jour que Dieu fait mon inspiration, tu as su croire en moi quand j'ai pu en douter, tu as toujours été d'un soutien indéfectible. Je te dois tout. Je t'aime Tu as su me prioriser et faire tout les sacrifices possible pour m'apporter tout ce dont j'avais besoin, il est tant pour toi de te reposer un peu.

À ma grande tante, **Fatna Bouiba**, الله كمحرو , qui m'a élevé comme sa propre fille et qui a su veillé sur moi et apporté beaucoup d'amour tout au long de mon enfance, je t'aimerai à jamais, pas un jour ne passe sans que je ne pense à toi

Mon Grand-père, **Akka Ghisslane**, l'homme de ma vie, mon modèle de force et de courage.

À ma marraine, **Belita Leitao**, qui est et a toujours été d'un soutien et d'une écoute inégalable, qui a pleinement contribué à la femme que je suis aujourd'hui me montrant le chemin de la paix. Qui a su m'apporter énormément et que je n'arriverai jamais a remercié assez.

À mes tantes, **Hanane** et **Jamila**, mon cousin, ma cousine, **Reyad** et **Kahina** qui ont su m'encourager et m'accompagner dans cette aventure.

À ces personnes qu'on ne connaît pas, qui deviennent des camarades, puis des amis pour finir en famille. La famille que j'ai choisi, **Dr Antoine Cicala**, **Dr Clementine Raguét**, **Dr Fadil Hebbar**, **Dr Farah Nasri** et **Dr Samy Arif**, vous m'avez énormément appris au cours de ces années, avez été d'un soutien incroyable, je vous remercie infiniment pour tous les fou rire, l'amitié et l'amour apporté.

Um muito obrigado particular ao Hospital São João de Porto;
Especialmente a **Nelson e sua Equipa** do centro de Hemodialise do Hospital Conde Ferreira,
que cuidou de mim mas que poderia sonhado. Estarás sempre no meu coração.

À toi **L.C** , pour cette deuxième chance.

Un grand merci, à mes professeurs Jose Frias Bulhosa, Sandra Gavinha, Liliana Gavinha,
Claudia Barbossa, Tiago Reis et tout les autres
Ainsi qu'à mes camarades qui m'ont accompagné tout au long de ces années.

À mon père, Madani Ayadi

دمحلا

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE	ix
INDICE DE TABELAS	x
ÍNDICE DAS ABREVIATURAS	xi
I) INTRODUÇÃO	1
1- Objectivos	2
2- Material e Metodos	2
II) DESENVOLVIMENTO	3
1- Operação	3
i) Generalidades	3
ii) Intubação	3
2- Terapia Imunossupressora	4
i) Indução	4
ii) Manutenção	5
iii) Rejeição	6
3- Manifestações orais em pacientes com transplantação renal	7
i) Hiperplasia Gengival	7
ii) Leucoplasia Pilosa	7
iii) Ulcerações orais	8
iv) Estomatite necrosante	8
v) Sarcoma de Kaposi	8
vi) Cancro dos Lábios	9
vii) Candidíase:	9
viii) Doença Periodontal	9
4- Gestão do tratamento	10
i) Pré-transplantação	10
ii) Pós-transplantação	10
iii) Mulher grávida com transplantação renal	11
iv) COVID-19	11
5- Relações interdisciplinares	12
i) O Nefrologista	12
ii) O Medico Dentista	12
III) DISSCUSÃO	13
IV) CONCLUSÃO.....	15
V) BIBLIOGRAFIA	16

INDICE DE TABELAS

Tabela 1 Interações medicamentosas com ICNs.....	p5
Tabela 2 Correlações entre terapia imunossupressora e MO em PTRs	p13
Tabela 3 Interação e efeitos adversos da terapia imunossupressiva de manutenção	p15

ÍNDICE DAS ABREVIATURAS

AA	Agentes anti-proliferativos
AMF	Acido Micofenolico
AP	Antibioterapia profilática
ATBM	Antibióticos Macrolideo
AZ	Azatioprina
CHX	Clorexidina
CL	Cancro dos Lábios
DP	Dialise péritonéal
DPD	Doença Periodontal
DRC	Doença renal crônica
EBV	Vírus Epstein-Barr
EN	Estomatite Necrosante
FA	Factores associados
GAT	Globulina Antimitocito
HD	Hemodiálise

HG	Hiperplasia Gengival
HO	Higiene Oral
HSV	vírus Herpès Simplex
ICNs	Inibidores de Calcineurina
IL2	Interleucina-2
IV	Intravenosa
LP	Leucoplasia Pilosa
LT	Linfócitos T
MD	Médico Dentista
MM	Milhões
MMF	Micofenolato Mofetil
MS	Micofenolato de Sodio
mTOR	Rapamicina
NEF	Nefrologista
PB	placa bacteriana
PTR	Pacientes com transplante Renal

PG	População Geral
ROAG	Revised Oral Assessment Guide
SK	Sarcoma de Kaposi
SO	Saude Oral
UO	Ulcerações Orais

I) INTRODUÇÃO

A doença renal crónica (DRC) é um problema de saúde pública que está a aumentar de ano para ano. Estima-se que quase 13% da população mundial é diagnosticada com DRC, o que corresponde a 4,902 a 7,083 milhões (MM) de pacientes à espera de um transplante renal numa lista de espera que também está a crescer (Augustine, 2018) O DRC desempenha um papel importante na taxa de mortalidade e morbidade em si mesmo e porque induz riscos cardiovasculares (hipertensão), bem como o desenvolvimento de patologias associadas, como a diabetes, que são também problemas de saúde pública Em 2017 estimou-se que 1,2 MM de pessoas morreram nesse ano e estima-se que em 2040 este número aumente para 2,2 a 4,0 MM de mortes por ano. (Shiraishi *et al.*, 2021)

O DRC é definido como um síndrome persistente definida por estruturas ou funções renais anormais durante mais de 3 meses, que pode ter repercussões sobre a saúde do indivíduo. Os rins são órgãos silenciosos, o que torna o diagnóstico de DRC mais difícil, pois os sintomas só aparecem quando a condição é avançada ou grave (Lv e Zhang, 2019). Estes sintomas são variados e podem ser fadiga grave, dores de cabeça recorrentes devido à tensão arterial elevada, edema, etc. Em geral, a idade média dos pacientes diagnosticados é de 65 anos. A questão da prevenção é uma preocupação real com um desejo real de sensibilização para os diferentes factores de risco conhecidos como a obesidade (que pode agravar a nefropatia), hipertensão mal controlada e nomeadamente diferentes infecções como o VIH e a hepatite, diabetes tipo 1 e 2, e sobreconsumo de Sódio também (Romagnani *et al.*, 2017).

Existem relações diferentes entre a saúde oral (SO) e o DRC ou transplante renal e que estão intimamente relacionadas, com diferentes impactos presentes em cada fase da progressão do DRC. É possível avaliar a relação entre a função renal e a saúde oral utilizando o «Revised Oral Assessment Guide» (ROAG), que se subdivide em subcategorias que permitem destacar as alterações orais (Shiraishi *et al.*, 2021) e, sobretudo, as correlações ou associações, sendo a mais importante delas a higiene oral e os problemas periodontais (Schmalz *et al.*, 2020).

Como estudante de medicina dentária e tendo eu própria sido transplantada, após um DRC terminal, pude ver que os meus pares não estavam familiarizados com o mundo da nefrologia e a transversalidade que ela incluía, bem como as patologias associadas, agravando ou despoletando sequelas.

1- Objectivos

Os diferentes objectivos desta revisão narrativa são sensibilizar o Médico Dentista (MD) para este tipo de pacientes e respetivos tratamentos, mas também destacar as manifestações orais devido ao facto da sua terapia imunossupressora. Os diferentes tratamentos dentários e sua adequação e a sua temporalidade de acordo com a fase de vida e fase de evolução da doença da paciente (pré/pós transplante, grávida...) para terminar com a importância das relações interdisciplinares na gestão deste tipo de paciente.

2- Material e Metodos

A realização deste estudo narrativo exigiu o recurso à combinação de diferentes descritores MeSH: *"Oral Health" and/or "Intubation" and/or « Solid Organ Transplant »*, *"Oral Health" and/or "Kidney Transplantation", "Kidney Transplantation" and/or "immunosuppression", "Oral Health" e/ou "immunosuppression" e/ou "Kidney Transplantation", " Oral Health" and/or "Chronic Kidney Disease" and/or « Solid Organ Transplant »* utilizadas em bases de dados como *PubMed Elsevier, Google Scholar* permitindo a identificação de 39 Artigos.

Colecção de artigos principalmente ingleses, com alguns franceses foram publicados nos últimos 7 anos (entre 2015 e 2022).

Os diferentes factores para a inclusão de artigos foram relevância para o estudo, temporalidade de publicação, artigos publicados em inglês e francês, diferentes tipos de estudos (sistémico, coorte, estudo clínico...)

Embora os factores de exclusão fossem artigos mais antigos do que 2015, línguas diferentes das especificadas (por exemplo, grego), não relacionadas com o tema. Assim, foram analisados 85 artigos.

II) DESENVOLVIMENTO

1- Operação

i) Generalidades

O transplante renal é uma das operações mais comuns na medicina moderna, com cerca de 90.000 a serem realizadas anualmente em todo o mundo (Outmani *et al.*, 2020). É realizado após uma falha renal em fase terminal que requer uma terapia de substituição (transplante o diálise). Ao longo dos anos, as técnicas evoluíram enormemente para proporcionar uma hipótese real de sobrevivência do enxerto em pacientes com transplante renal (PTR). Onde nos anos 1960 e 1980 a taxa de sobrevivência dos enxertos era de apenas 50%, décadas mais tarde a taxa subiu para 90% com apenas menos de 10% de rejeição após um ano (Jasiak and Park, 2016). Um aumento significativo dos resultados a longo prazo, permitindo-lhes viver melhor. Contudo, existem contra-indicações para o transplante, especialmente para fumadores, uma vez que fumar aumenta para metade o risco de morte nos primeiros 10 anos. Por conseguinte, antes do transplante, a equipa médica faz todos os esforços para educar e encorajar a cessação do tabagismo. (Augustine, 2018)

ii) Intubação

A intubação é realizada durante a operação no bloco operatório para permitir a ventilação com um respirador artificial durante a operação que permitirá às vias respiratórias manter uma vedação. Na sequência deste procedimento técnico, podem ocorrer várias complicações orais, nomeadamente a nível labial, lingual, gengival, mucoso e dentário. Geralmente, estas complicações ocorrem como resultado de um procedimento traumático ou após uma intubação prolongada. As complicações orais e dentárias são avaliadas previamente durante as entrevistas pré-operatórias com o anestesista e o MD. Tem em conta e mede a abertura da boca e a distância da tiróide, a mobilidade cervical e a visão endobucal da cavidade oral e da orofaringe (pontuação de Mallampati). A língua também desempenha um papel no sucesso do procedimento, pois quanto maior for a língua, mais difícil será a intubação. A presença de cárie dentária, grandes restaurações, tratamento endodôntico, necrose dentária, um historial de traumatismo dentário ou uma glândula parótida enfraquecida também aumenta o risco de complicações. Os sectores que estão no caminho são os de maior risco, nomeadamente os sextantes 2 e 5, razão pela qual os dentes mais afectados são os incisivos superiores (os mais afectados são os 21 e 22) e ao nível dos quadrantes são os 2 e 3 devido à maioria das pessoas

dextra que praticam a intubação.(Derrien *et al*,2017) O traumatismo dentário é a implicação mais comum, avulsão representa 4,3% dos pacientes (Galvao *e al*,2020) enquanto que numa monitorização de 474 pacientes 94 pacientes (20%) apresenta um dano dentário (Komasawa *et al.*, 2017). Para evitar qualquer tipo de complicações o MD tem de restaurar uma SO óptima, pode ser-lhe fornecido goteiras protectores de silicone, e finalmente dar o seu acordo para atestar as boas condições presentes para a intubação (Derrien *et al.*, 2017).

2- Terapia Imunossupressora

O sistema imunitário e a sua supressão visará os linfócitos T (LT) a fim de os inactivar, reduzir ou mesmo destruir a sua proliferação.

Sabendo que estas células precisam de 3 sinais para permitir a sua activação e/ou proliferação, para compreender a acção do tratamento é necessário localizar estes sinais a fim de os poder inactivar.

O primeiro sinal permitirá a transcrição da Interleucina-2 (IL2) pela passagem da calcineurina do meio extracelular para o meio intracelular e permitirá ao LT adquirir os seus factores de crescimento, no entanto, se apenas este sinal for activado, então a activação do LT não será feita porque a presença de um co-estimulador é essencial (Sinal 2). Este co-estimulador, sinal 2, facilitará a expressão de IL-2 bem como a expressão de outras citocinas e só com estes dois sinais ligados é que ocorrerá a activação de LT. Se uma for ligada e não a outra, levará à apoptose da célula. Nomeadamente, a estimulação IL2 desencadeará o sinal 3 que é a activação direccionada de Rapamycin (mTOR) que só então permitirá a proliferação de LT.(Voora and Adey, 2019)

Em pacientes transplantados, a terapia imunossupressora contém 3 fases: indução, manutenção e rejeição.

i) Indução

Isto segue-se imediatamente após o transplante para evitar a rejeição ou o desenvolvimento de anticorpos específicos do doador que levariam à perda do enxerto.

Globulina Antitimocito (GAT): GAT de coelho e GAT equino

Os GATs são anticorpos policlonais anti-histamínicos derivados de animais e interagem com antigénios na superfície dos LTs. O objectivo deste anticorpo é reduzir a circulação de LT.

Existem dois tipos: a Timoglobulina (coelho) e o Atgram (equino) podem ter os mesmos efeitos adversos (leucopenia, trombocitopenia...). Contudo, é necessária a pré-medicação com Acetaminofen, Difenidramina e Corticosteróides. Atgram tem um efeito linfopénico menor e é portanto menos utilizado, mas aqueles com uma alergia à timoglobulina terão Atgram. Durante a administração intravenosa (IV) de GAT, a monitorização de sinais vitais é essencial e indispensável para prevenir sintomas como febre, arrepios, dispneia, náuseas, vómitos, hipotensão que possam ocorrer. (Jasiak and Park, 2016)

Inibidor da Interleucina (IL2): Basiliximab

Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico que se liga especificamente às cadeias receptoras da IL2. Por conseguinte, inibe a activação da LT. O IV é geralmente bem tolerado e não representa qualquer risco particular, excepto no que diz respeito à hipersensibilidade. Contudo, se ocorrer um choque anafilático, a transfusão deve ser imediatamente interrompida sem nova tentativa. O Basiliximab tem uma baixa taxa de rejeição. (Jasiak and Park, 2016)

ii) Manutenção

Esta é uma fase que começa no hospital e continua e dura até ao fim da vida do

enxerto Inibidores de calcineurina (ICNs): Tacolimus/ Cyclosporine

Actuam no sinal 1 para inibir a activação e proliferação de LT, pois ligam o seu receptor citoplasmático, o que inibe a calcineurina e conseqüentemente a expressão de citocinas essenciais para a proliferação de LT e suprime a síntese de IL2 para tornar impossível a activação de LT. Nos últimos anos, estudos científicos demonstraram que o tacrolimus pode ser administrado em libertação prolongada, permitindo aos doentes tomar uma dose única de manhã (Banas *et al.*, 2020) Para a ciclosporina, os efeitos adversos ou secundários das ICNs serão manifestações orais, e para o tacrolimus o início da diabetes. No entanto, os ICNs apresentam numerosas interações medicamentosas com prescrições que podem ser feitas pelo o MD. (Jasiak and Park, 2016) (Voora and Adey, 2019)

Aumenta o nível de ICNs

MAtb* : Eritromicina, Claritromicina,

Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol

Medicamentos cardiovasculares

Reduz o nível de ICNs

Rifampin

Rifabutin

Carbamazepina, Fenobarbital

Tabela 1: Interações medicamentosas com ICNs. *Matb: Antibiótico macrolídeo,

Os corticostereóides : Methylprednisolona e Prednisona

É o jogador mais antigo nesta tri-terapia e é administrado em doses muito grandes ao paciente na indução como metilprednisolona e depois à medida que o tratamento progride a dose é progressivamente reduzida como Prednisona. A sua actividade imunossupressora não é específica e por isso pode intervir a diferentes níveis de activação imunitária. (Voorra and Adey, 2019)

Agentes anti-proliferativos (AA)

São utilizadas duas famílias, derivados da Azatioprina (AZ) e Acido Micofenólica (AMF). AZ é a geração mais antiga de AA e actua na inativação de LT, contudo algumas indicações são-lhe específicas, tais como artrite reumatóide, o planeamento da gravidez é possível devido às suas capacidades não-teratogénicas e também se os doentes apresentarem demasiados problemas gastrointestinais após a ingestão de AMF, então AZ será privilegiado. Para as AMFs existem dois tipos: Micofenolato Mofetil (MMF) e Micofenolato de Sódio (MS) que diferem no seu local de libertação para as MMF a libertação é no estômago o que causa dificuldades gastrointestinais que por vezes são mal toleradas pelos doentes enquanto que a MS é libertada no intestino delgado o que permite uma melhor tolerabilidade. A AMF actua como um inibidor enzimático que inibirá especificamente a proliferação de LT.(Jasiak and Park, 2016)

Inibidor de mTOR: Everolimus e Sirolimus

Esta medicação bloqueia o sinal 3 do LT , o que evitará a sua proliferação. É frequentemente substituída por ICNs, pois tem efeitos como úlceras orais dolorosas, lesões cutâneas e trombose arterial hepática mais grave, o que aumenta a mortalidade (Voorra and Adey, 2019)

Co-stimulador bloqueador: Belacept

Este medicamento é debatido devido ao seu impacto no risco agudo de rejeição, e também contra-indicado em caso de vírus Epstein-Barr (EBV) seronegativo ou simplesmente se o estatuto EBV não for conhecido para evitar qualquer risco (Jasiak and Park, 2016)

iii) Rejeição

Rejeição Celular

Esta é a rejeição que se segue ao transplante até alguns meses após a cirurgia, ocorre geralmente após uma doença aguda, é descrita como assintomática e o tratamento dependerá do seu grau de severidade. Corticosteróides, bem como AA, encontram-se na grande maioria destes tipos de tratamento hospitalar.(Jasiak and Park, 2016)

Rejeição humoral

A rejeição humoral ocorre com menos frequência, mas pode ocorrer até anos após a transplantação. O tratamento é menos eficaz porque os anticorpos do receptor atacam os antígenos do doador. A Plasmaferese pode ser realizada para produzir novos anticorpos mas a eficácia não é ótima. O Rituximab pode ser utilizado para inibir os anticorpos do doador mas a taxa de complicações infecciosas nos doentes é de 48% (Jasiak and Park, 2016).

3- Manifestações orais em pacientes com transplantação renal

A terapia imunossupressora que leva à imunodepressão do paciente causa algumas alterações no biofilme subgengival e, conseqüentemente, na cavidade oral e perioral. (Schmalz *et al.*, 2018) As mais importantes são :

i) Hiperplasia Gengival (HG): esta é uma manifestação muito conhecida de ciclosporina (ICNs), que ocorre como resultado de um mecanismo multifactorial que pode ser explicado pela alteração do fluxo de íons de cálcio que, influenciando a colagenase, altera a produção de colagénio nos fibroblastos gengivais. (Voorra and Adey, 2019) resultando na produção de colagénio em tecidos gengivais (Waring and Villa, 2017) HG ocorre em 8-85% dos PTR, (Levarda-Hudolin *et al.*, 2016) apoiado por um estudo em que 57% dos PTR tinham HG em comparação com 0% do grupo de controlo (Schönfeld *et al.*, 2019). Existem, no entanto, diferentes graus de severidade do HG. Muitas vezes a inflamação gengival e a placa bacteriana (PB) estão fortemente associadas ao HG. O tratamento de escolha para HG seria a gengivectomia, que para PTR deve ser evitada. O que é recomendado para PTR com HG é uma mudança de tratamento de ICNs para apenas Tacrolimus ou prescrever Metronidazol para resolução completa. (Levarda-Hudolin *et al.*, 2016)

ii) Leucoplasia Pilosa (LP): manifesta-se como manchas brancas que pode ser un ou bilateral sobre a mucosa oral. As áreas mais afectadas são os bordos da língua, o palato e podem estender-se até à região labial. Ocorre em cerca de 8-11% das PTR (Krajewska (Wojciechowska) *et al.*, 2020), é geralmente uma manifestação assintomática e pode ser devida à reactivação de vírus como o EBV ou Candidíase. O LP é frequentemente encontrado em PTR que utilizam ciclosporina. O tratamento pode não ser necessário devido à falta de malignidade potencial, e especialmente devido à recorrência devido a imunodeficiência. No entanto, a administração de antivirais como Aciclovir ou Ganciclovir ,

ou a versão tópica Podofilina pode ser prescrita e, nos casos mais extensos, a excisão cirúrgica pode ser realizada (Levarda-Hudolin *et al.*, 2016)

iii) Ulcerações orais (UO): pode diferir em forma, tamanho, bordos, número e pode ser doloroso ou coberto com fibrina. Foi demonstrado que os MMFs têm uma toxicidade que afecta directamente o revestimento da mucosa, também uma associação com o uso de Everolimus (Sarmiento, *et al.*, 2020). Podem também ser devidos ao vírus Herpes Simplex (HSV) ou Candidíase. O médico pode encontrá-los em diferentes lugares, como o dorso da língua no palato mole e outros. O médico pode encomendar uma análise ao sangue para descobrir a causa exacta e excluir o HSV. Se a causa for MMF, então a interrupção do tratamento pode ser solicitada ao Nefrologista, visto ter sido demonstrado que entre 9 e 12 dias após a mudança de medicação foi observada uma melhoria significativa sem qualquer intervenção em particular. (Stoopler, 2021) (Tenório *et al.*, 2020)

iv) Estomatite necrosante (EN): geralmente começa com um necrose papilar com uma forma progressiva que pode levar a uma desfiguração facial. A desnutrição pode também desempenhar um papel na forma progressiva bem como na imunodeficiência (que é a causa principal). Outros factores agravantes podem ser acrescentados, tais como o tabagismo e a má higiene oral (HO). Também não é raro encontrar espécies associadas tais como *Fusobacterium*, *Prevotella* e *Treponema*. O tratamento deve ser realizado o mais rapidamente possível para parar a evolução da condição, e isto pode ser conseguido através da realização de um desbridamento local acompanhado de irrigação com clorexidina (CHX) a 0,12% ou peróxido de hidrogénio, que actuam como antimicrobianos. (Fatahzadeh, 2018)

v) Sarcoma de Kaposi (SK): Esta lesão maligna é encontrada em PTR devido a A sua imunidade suprimida aumenta o risco de malignidade e cada ano este risco aumenta (primeiro ano de risco de malignidade inferior ao 10º ano). SK pode assemelhar-se a HG ao ponto de imitar, e é por isso que o diagnóstico é crucial na gestão do PTR. Tal como no HG há uma correlação com a terapia de ciclosporina bem como MMF, a substituição por um inibidor mTOR parece melhorar a condição oral mas o tratamento permanece cirúrgico (Exerese), a radiação e a quimioterapia podem ser apropriadas para a recuperação total (Levarda-Hudolin *et al.*, 2016). O aumento da malignidade deve-se à terapia imunossupressora, uma vez que o mecanismo de reparação do ADN é afectado levando a defeitos irreversíveis e estima-se que o risco de desenvolvimento de cancro é 2,5 vezes maior do que na população geral (PG). Após

estudos histológicos e microscópicos verificou-se que muitas alterações citológicas após a transplantação renal (Keles *et al.*, 2015)

vi) Cancro dos Lábios (CL): representa cerca de 5 a 22,9% dos cancros presente nos PTRs com predominância de machos. Está igualmente presente porque o risco em comparação com a PG é 15 vezes maior nas PTR. A causa do CL deve-se a um carcinoma espinocelular invasivo presente no lábio inferior, frequentemente. E a correlação com as PTR é devida à terapia imunossupressora porque quanto maior for a dosagem, maior é o risco de CL. As PTR têm uma maior incidência de CL, mas não ignoram factores como o tabagismo e a exposição solar que necessariamente aumentam o risco de tais condições. (Krajewska (Wojciechowska) *et al.*, 2020) Todos os 203 doentes diagnosticados com CL tinham células escamosas (Keles *et al.*, 2015)

vii) Candidíase: *Candida albicans* que está presente em cerca de 20-30% dos indivíduos não contudo, em indivíduos imunocomprometido a candidíase orofaríngea pode ocorrer após terapia com antibióticos ou hipossalivação e também após o uso de medicamentos imunossupressores (AA) como AZ (Sarmiento, Aires Antunes, *et al.*, 2020). Existem diferentes manifestações causadas por *Candida albicans*: candidíase hiperplasia, eritromatosa, pseudomembranosa (a forma mais comum) e queilite angular. (Waring and Villa, 2017) A fim de fazer o diagnóstico o médico deve ser capaz de reconhecer os diferentes tipos de infecção e as suas manifestações clínicas. O tratamento de escolha seria a prescrição de um medicamento sistémico anti-fúngico como o Fluconazol ou o Itraconazol (ver Tabela 1) mas a prescrição do MD provocaria um aumento até 80% do nível de ICNs na corrente sanguínea, perturbando a imunossupressão estabelecida. Neste tipo de doentes seria aconselhável que o MD se voltasse mais para o hipoclorito ou para a lavagem com CHX (Levarda-Hudolin *et al.*, 2016) (Jasiak and Park, 2016)

viii) Doença Periodontal (DPD): vários factores podem levar à presença do DPD ou deterioração do tecido periodontal. Durante a transplantação, a compatibilidade ABO ou melhor, a incompatibilidade pode desencadear o DPD devido ao risco acrescido de infecção. A HO é também um factor de risco, pois o HO pós-transplantação é melhor do que o pré-transplantação (diálise). A influência do tratamento é também um factor a ter em conta na evolução da doença porque, como explicado acima, a terapia imunossupressora como o tacrolimus é bem conhecido por desencadear a diabetes. No caso da diabetes induzida por drogas, é de esperar uma deterioração do DPD ou vice-versa (Two Hit). (Kitamura *et al.*, 2019)

O DPD é uma preocupação real uma vez que o DPD grave pode aumentar o risco de rejeição aguda de enxertos (Min *et al.*, 2022)

4- Gestão do tratamento

i) Pré-transplantação

Antes da transplantação, o corpo deve estar o mais preparado possível para a operação. Muitas vezes, os pacientes são dialisado. A diálise é um sistema mecânico de filtração do sangue que permite aos pacientes eliminar toxinas do sangue e assim remover o excesso de fluido que já não é filtrado pelos rins. Existem dois tipos de diálise, a hemodiálise (HD) e a diálise peritoneal (DP), cada uma com as suas próprias vantagens e desvantagens. Mas é um tumulto na vida do paciente. Os doentes com HD na maioria dos casos apresentam xerostomia, inflamação gengival frequente, disguesia, gengiva pálida, candidíase e halitose (Krajewska (Wojciechowska) *et al.*, 2020) e má HO (Pereira-Lopes *et al.*, 2019). ¼ de doentes com HD admitidos nunca escovando os dentes e apenas 11% com fio dental (Patton, 2019) e apenas 50% consultaram o MD (Kesmez *et al.*, 2020). O objectivo do acompanhamento pré-transplante é eliminar todas as fontes de infecções ou potenciais fontes de infecção antes do transplante (Kwak *et al.*, 2020). Nestes pacientes, a prevalência da doença periodontal até à necrose inclusive é mais elevada do que na PG e, portanto, a redução da inflamação gengival é muito importante na prepara para o transplantação. (Schmalz *et al.*, 2016) É recomendado estabelecer um acompanhamento regular nestes pacientes, respeitando as sessões de diálise, especialmente a HD, onde o uso de Heparina é frequente. A redução das fontes de infecção demonstrou ter um efeito positivo no sucesso da transplantação. (Kwak *et al.*, 2020) As estratégias que o MD pode adoptar nestes pacientes incluem educação em SO, HO, organização de acompanhamento regular até a transplantação (Fatahzadeh, 2018) e realização de « Dental Clearance » como parte integrante do programa de transplantação. (Patton, 2019)

ii) Pós-transplantação

O reinício da monitorização dentária após uma transplantação começa 3 a 6 meses após a operação para respeitar o tempo de estabilização do enxerto e para ter um tratamento equilibrado. É de notar que antes do transplante em HD ou DP, foi demonstrada uma HO deficiente num estudo com a presença de cálculos dentários com hemorragia a partir do 60º dia após a transplantação (Sarmiento, *et al.*, 2020). No jovem receptor de transplante, a motivação para a HO é essencial, sendo indispensável um acompanhamento regular e recorrente

para garantir a manutenção oral. Geralmente, tal como na pré-transplantação, o objectivo é eliminar qualquer infecção presente (Fatahzadeh, 2018). Entre os doentes com HD e as PTR, a presença de DPD continua a ser uma prioridade, uma vez que o risco crescente de diabetes pode agravar o DPD pré-transplantação (Gomes *et al.*, 2022). Nas PTR, os procedimentos invasivos serão limitados e envolverão especialmente a antibioticoterapia profiláctica (PA). Os procedimentos a evitar nas PTR serão os que permitem o trânsito bacteriano e é necessário o diálogo com o nefrologista (NEF) (Caliento *et al.*, 2018).

iii) Mulher grávida com transplantação renal

A gravidez é contra-indicada em PTR desde que seja planeada com o NEF, a fim de se proceder a uma mudança de terapia (Kovač *et al.*, 2021). Os medicamentos prescritos para estes pacientes são teratogénicos e têm consequências graves para um possível feto. As receptoras de transplantes grávidas representam uma complexidade médica e recomenda-se esperar pelo menos 1 ano após a transplantação antes de planear uma gravidez (Voora and Adey, 2019) Contudo, quando a gravidez é bem monitorizada pelo NEF e ginecologista, não há risco adicional de rejeição renal como seria de esperar. As complicações destas gravidezes de alto risco são a hipertensão gestacional, a diabetes gestacional e a preclampsia (Gleeson *et al.*, 2021). O tratamento da especialidade de medicina dentária é equivalente ao dos pacientes sem transplante para condição da gravidez pero sempre ter conta da imunossupressão e com o objectivo de eliminar quaisquer infecções que possam tornar-se sistémicas.

iv) COVID-19

O impacto da pandemia virou o mundo da transplantação de rim na sua cabeça. (Alasfar and Avery, 2020) Interrompeu todo o sistema de saúde e os pacientes à espera de transplantes (renais ou não) são considerados como tendo sido as duas vítimas desta crise (Khairallah *et al.*, 2021) Os PTR têm um risco de mortalidade mais elevado do que a PG, e desde os primeiros sintomas é vital que sejam geridos, embora estudos tenham demonstrado que a presença de febre é mais suave nos PTR do que na PG, mas a progressão dos sintomas e a sua gravidade é maior (Montefiore, 2020) É importante proteger estes pacientes que, devido à imunossupressão, não puderam beneficiar de transplantes devido à pandemia. Em França, 90% das transplantações foram cancelados, com consequências como um aumento de 2,2 vezes do número de pacientes em listas de espera, o que aumenta a taxa de mortalidade dos pacientes à espera de um transplantação renal. (Khairallah *et al.*, 2021)

5- Relações interdisciplinares

i) O Nefrologista

O NEF é central para a vida do doente renal (DRC, DRC terminal, PTR) e deverá ser o responsável pela articulação do processo terapêutico entre várias especialidades médicas cuja intervenção gravita em torno doente (Romagnani *et al.* 2017) . Em caso de transplantação, o NEF supervisionará as equipas de pré e pós-transplantação compostas por: o anestesista, a equipa cirúrgica, o MD, o ginecologista, o cardiologista, o dermatologista, o psicólogo, o angiologista, o enfermeiro e a(s) especialidade(s) específica(s) da(s) patologia(s) associada(s) (por exemplo, artrite). Tem um papel educativo e pedagógico com o paciente, devido à transversalidade e complexidade da especialidade, para que o fluxo de informação seja claro, pois é essencial ter em conta a ansiedade e depressão que subsiste nestes pacientes que têm uma vida pontuada por consultas médicas. A depressão é predominante em 33% dos pacientes à espera de transplante (em lista de espera), enquanto que nos pacientes de diálise é mais elevada do que nos PTRs (prevalência de 22%) (Veater and East, 2016). O doente renal representa um desafio médico e científico em todos os momentos da sua vida: durante a DRC com os seus distúrbios electrolíticos (creatinina, albumemia, proteinúria), na fase terminal da DRC (hipertensão, edema) durante a HD (noção de peso seco, sangue carregado com toxina urémica), no transplante (rejeição celular e humoral, infecções) e pós-transplantação (mulheres grávidas), o acompanhamento é essencial. (Gleeson *et al.*, 2021). O desejo de melhorar a qualidade de vida é predominante, sendo o transplante o melhor tratamento para isso, e é praticado o aproximadamente 19,085 vezes por ano na Europa. (Schmalz *et al.*, 2016) (Veater and East, 2016)

ii) O Medico Dentista

A SO desempenha um papel essencial no sucesso do acompanhamento pré e pós-transplante. A literacia para a SO assumirá um papel importante, pois segundo alguns estudos mostram SO deficiente em doentes de DRC, HD, DP com uma ligeira melhoria no PTR. Durante a consulta dentária, a comunicação com o NEF é essencial para acordar em conjunto possíveis alterações de tratamento (por exemplo, HL ou UO), ou manifestações orais diagnosticadas (por exemplo, SK ou CL), uma vez que o médico desempenha um papel real na manutenção da saúde geral das PTR. O objectivo é reduzir qualquer invasão bacteriana por AP, excluindo os macrolídeos (tabela 1) que representam um perigo real para a sobrevivência do enxerto e podem pôr em risco o transplante realizado. (Caliento *et al.*, 2018) (Fatahzadeh, 2018)

III) DISSCUSÃO

Os PTR representam um desafio para todas as especialidades médicas, devido à terapia imunossupressora e aos avanços técnicos e científicos que tornaram possível o transplante renal, ao ponto de serem considerados como um dos maiores feitos da medicina moderna (Veater e Oriente, 2016). A condição de imunodeficiência devida à terapia imunossupressora causa, em cerca de 2/3 das PTR, diferentes manifestações (Levarda-huolin e al, 2016), o que exige que o MD tenha em conta e compreenda os diferentes factores que as causam: (Levarda-Hudolin *et al.*, 2016), (Waring and Villa, 2017) (Fatahzadeh, 2018), (Schönfeld *et al.*, 2019) (Krajewska (Wojciechowska) *et al.*, 2020)

MO	Causa	Características	FA *	Tratamento
HG	Ciclosporina	Grau 0 normal, grau 1 ligeiro (57,72%) recobrimento, grau 2 moderado até 1/2 da coroa (42%), grau 3 severo até 2/3 em 5% à 85% des PTRs	PB Inflamação gengival	Alteração da terapia para tacrolimus (com NEF) Excisão com o laser para minimizar a invasão bacteriana Metronidazol azitromicina CHX
LP	Ciclosporina	Manchas brancas	EBV Candidase	Antiviral : Aciclovir, Ganciclovir, Podofilina, Excision
UO	AMF, Everolimus	Présente em maioria post operação	VHS Candidase	Mudança de terapia (com NEF) , Teste de sangue para excluir VHS
E/EN**	Sirolimus, Everolimus	Clinicamente aphtoso Aparecimento 10 dias depois tomadas de mTOR	HO Candidiase Desnutrição, Tabacco	Irrigação CHX 0,12% Antimicrobiano Possível desbridamento local
KS	Ciclosporina, AMF	Manifestação como uma macula, placa ou nódulo	HO Tabacco	Substituição por inibidor de mTOR (com NEF) Excisão, Radiação, Quimioterapia
CL	Imunocompromisso	Entre 9 e 46 vezes maior risco em PTR	Tabacco Exposição ao UV	Radiação / quimioterapia
Candidiase	Imunocompromisso	Presente em 37% dos PTRs Desenvolve-se em candidiase esofágica	tratamento ATB recente, hipposalivação	Sistémico :flucanidazole, itraconazole *** Topica Nystatine 0,1% hipoclorito, CHX
Xerostomia	Imunocompromisso	Em pacientes pré transplantação Reduz post transplantatação		

*FA: Factores associados, ** Estomatites/ Estomatite Necrosante *** contraindicações para PTR

Tabela 2: Correlação entre terapia imunossupressora e manifestação oral em PTRs

O DPD em PTR pode estar associado ao estado pré-transplante, à espera de transplante com um sistema de substituição renal, HD ou DP com HO deficiente. Existe uma correlação positiva entre a DRC e a inflamação gengival (DPD), devido a alterações etiológicas tais como : a hipertensão e a diabetes. (Kitamura et al, 2019).

Uma deficiente HO conduz à DPD e ao potencial desenvolvimento de doenças sistémicas na DRC e demonstrou estar associada a uma taxa de mortalidade e morbidade mais elevada em comparação com um doente sem DPD (Min *et al*, 2021).

No entanto, muitos aspectos contraditórios permanecem na questão do DPD para os PTR.

Para Min *et al*,(2021) identifica-se uma correlação num estudo de coorte de 136 PTR (entre Junho de 2012 e Agosto de 2016) no Hospital Universitário de Seoul e 167 PTR (entre Abril de 2008 e Outubro de 2018) no Hospital Universitário Nacional de Seoul. A associação de DPD com uma situação de rejeição poderia ocorrer devido ao estado pré-transplante (com DPD) que, a longo prazo, apresentaria um efeito negativo sobre a sobrevivência do enxerto.

Os vários transplantes realizados neste estudo foram feitos por dador vivo, uma vez que existem dois tipos de transplantes : com origem em dador morto ou em dador vivo, um membro da família, um amigo, uma pessoa com vontade de doar o seu rim.

Para Kwak *et al* (2020) o estudo mostra que nos PTR as infecções como o DPD representam um maior risco devido à susceptibilidade à colonização microbiana resultando numa maior perda de osso alveolar levando a um aumento do risco de infecção.

O estudo de coorte de Sarmiento *et al*, (2020) em pacientes recentemente transplantados com HO pré-transplante deficiente nenhum dos 74 participantes mostrou sinais de rejeição, mas as hospitalizações pós-transplante de 32% do PTR ficaram a dever-se a razões infecciosas. Isto confirma a hipótese de uma correlação entre o DPD e a sobrevivência do enxerto. No entanto Dos Santos *et al*, (2019) no seu estudo sistemático mostraram que havia uma correlação directa entre DPD e a diminuição da função renal, o que acabaria por aumentar o risco de mortalidade nos PTR. Tendo em conta as provas científicas, o estudo sistemático mostra uma correlação questionável.

A NEF e o MD têm de criar esta relação, bem como toda a equipa médica, a fim de manter o paciente nas melhores condições gerais de saúde e preservar o rim transplantado da melhor forma possível, razão pela qual é importante que a equipa médica seja educada sobre a terapia imunossupressora, especialmente durante a fase de manutenção, porque, como explicado em II-2, a fase de indução e rejeição é feita de uma forma muito supervisionada, muitas vezes no hospital, a fim de ser o mais cuidadosa possível. Durante as consultas dentárias, os PTRs estão em fase de manutenção

	Tacrolimus	Ciclosporina	AMF	Prednisone
<i>Objectivo</i>	Imunosupressão	Imunosupressão	Imunosupressão	Imunosupressão
<i>Efeito adverso</i>	Disfunção renal, diabetes, hipertensão arterial, cefalalgia, alopecia	Disfunção renal, colesterol elevado, tensão arterial elevada, dor de cabeça, tremor, inflamação da gengiva	Náuseas, vômitos, redução do número de células sanguíneas	Osteoporose, alterações de humor, visão deficiente, aumento de peso, retenção de água, tensão arterial elevada, colesterol elevado, envelhecimento cutâneo,
<i>Interações gerais</i>	Toranjas (fruta ou sumo) AINEs*, suplementos alimentares	Toranjas (fruta ou sumo) AINEs*, suplementos alimentares, medicamentos com ervas	Alumínio, magnésio, Gravidez (teratogénica)	Nunca interromper abruptamente o tratamento - risco de falha adrenal
<i>Interação relacionada com a medicina dentária</i>	Clarithromicina, Eritromicina, AINEs* ibuprofene, naproxen, azole antifungico	Clarithromicina, Eritromicina, AINEs* ibuprofene, naproxen, azole antifungico	AINEs*	AINEs*

Tabela 3: Interação e efeitos adversos da terapia imunossupressora de manutenção

*AINEs em qualquer doença renal e contra-indicado

IV) CONCLUSÃO

Os estudos indicam que PTR constituem um nicho de pacientes de alto risco devido ao seu sistema imunitário alterado, correspondendo a uma das populações mais frágeis. Durante a consulta de medicina dentária, quanto mais familiarizado estiver o MD com a DRC e a via médica e cirúrgica que constitui um PTR, incluindo os riscos associados, melhor será a gestão de modo a permitir ao paciente a melhor qualidade de vida possível.

A formação e treino em terapia imunossupressora permite ao MD antecipar as possíveis manifestações orais presentes nos PTR a fim de proporcionar o melhor tratamento, tendo em conta as interações medicamentosas, bem como, a limitação da exposição bacteriana durante as práticas invasivas. O paciente com DRC é um desafio médico para toda a vida e cada fase da vida contém um tratamento adequado, daí a importância de fornecer o tratamento certo na fase certa da vida entre DRC, DRC terminal, HD, PD, PTR, PTR grávida, rejeitando PTR.

A falta de relação pode realmente comprometer o sucesso da transplantação porque o MD desempenha um papel essencial para o sucesso do transplante.

V) BIBLIOGRAFIA

- Alasfar, S. and Avery, R. K. (2020). The impact of COVID-19 on kidney transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, 16(10), pp. 568–569.
- Augustine, J. (2018). Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 85(2), pp. 138–144.
- Banas, B. *et al.* (2020). Long-Term Kidney Transplant Outcomes: Role of Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplantation Proceedings*, 52(1), pp. 102–110.
- Caliento, R. *et al.* (2018). Clinical outcome of dental procedures among renal transplant recipients. *Special Care in Dentistry*, 38(3), pp. 146–149.
- Derrien, A. *et al.* (2017). Complications bucco-dentaires de l'intubation trachéale: Apport des vidéolaryngoscopes. *Medecine Buccale Chirurgie Buccale*, 23(1), pp. 65–71.
- Fatahzadeh, M. (2018). The dentist's role in the prevention and management of necrotizing stomatitis in the immunosuppressed. *Quintessence International*, 49(5), pp. 399–405.
- Galvao *et al.* (2020). Tooth alvulsion accidents due to urgent and emergency orotracheal intubation. *Oral Medecine and Pathology* 1 ;25(3 : e353-e358
- Gleeson, S. *et al.* (2021). Lesson for the clinical nephrologist: Kidney transplant, COVID-19 and pregnancy. *Journal of Nephrology*, 34(2), pp. 369–371.
- Gomes, S. v. *et al.* (2022). The relationship between periodontal status and hyperglycemia after kidney transplantation. *Clinical Oral Investigations*, 26(1), pp. 397–406.
- Jasiak, N. M. and Park, J. M. (2016). Immunosuppression in solid-organ transplantation essentials and practical tips. *Critical Care Nursing Quarterly*, 39(3), pp. 227–240.
- Keles, M. *et al.* (2015). Changes in Exfoliative Cell of Oral Mucosa in Kidney Transplant Patients. *Transplantation Proceedings*, 47(5), pp. 1425–1428.
- Kesmez, Ö. *et al.* (2020). Oral symptoms and pathologies in Danish patients with chronic kidney disease- a pilot study. *Apmis*, 128(5), pp. 401–405.
- Khairallah, P. *et al.* (2021). The impact of COVID-19 on kidney transplantation and the kidney transplant recipient – One year into the pandemic. *Transplant International*, 34(4), pp. 612–621.
- Kitamura, M. *et al.* (2019). Pathological characteristics of periodontal disease in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14).
- Komasawa, N. *et al.* (2017). Lip, tooth, and pharyngeal injuries during tracheal intubation at a teaching hospital. *British Journal of Anaesthesia*, 119(1), p. 171.
- Kovač, D. *et al.* (2021). Pregnancy After Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 53(3), pp. 1080–1084.
- Krajewska (Wojciechowska), J., Krajewski, W. and Zatoński, T. (2020). Otorhinolaryngological dysfunctions induced by chronic kidney disease in pre- and post-transplant stages. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(6), pp. 1575–1591.

- Kwak, E. J. *et al.* (2020). Importance of oral health and dental treatment in organ transplant recipients. *International Dental Journal*, 70(6), pp. 477–481.
- Levarda-Hudolin, K. *et al.* (2016). Oral lesions in kidney transplant recipients. *Acta Clinica Croatica*, 55(3), pp. 459–463.
- Lv, J. C. and Zhang, L. X. (2019). *Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer ed. Singapore.
- Min, H. J. *et al.* (2022). The effect of periodontitis on recipient outcomes after kidney transplantation. *Kidney Research and Clinical Practice*, 41(1), pp. 114–123.
- Montefiore, A. (2020). Covid-19 and Kidney Transplantation, *The New England Journal of Medicine* pp. 2020– 2022.
- Nunes-dos-Santos, D. L. *et al.* (2020). Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review. *Oral Diseases*, 26(1), pp. 22–34.
- Outmani, L., IJzermans, J. N. M. and Minnee, R. C. (2020). Surgical learning curve in kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation Reviews*. 34(4), p. 100564.
- Patton, L. L. (2019). The fallacy of pre-kidney transplantation “dental clearance.” *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 128(1), pp. 1–4.
- Pereira-Lopes, O. *et al.* (2019). Influence of dialysis therapies on oral health: A pilot study. *Quintessence International*, 50(3), pp. 216–223.
- Romagnani, P. *et al.* (2017). Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3.
- Sarmiento, D. J. de S., Aires Antunes, R. S. C. C., *et al.* (2020). Oral manifestations of allograft recipients immediately before and after kidney transplantation. *Acta Odontologica Scandinavica*. 78(3), pp. 217–222.
- Sarmiento, D. J. de S., Caliento, R., *et al.* (2020). Poor oral health status and short-term outcome of kidney transplantation. *Special Care in Dentistry*, 40(6), pp. 549–554.
- Schmalz, G. *et al.* (2016). Oral behavior, dental, periodontal and microbiological findings in patients undergoing hemodialysis and after kidney transplantation. *BMC Oral Health*. 16(1), pp. 1–9.
- Schmalz, G. *et al.* (2018). Association of time under immunosuppression and different immunosuppressive medication on periodontal parameters and selected bacteria of patients after solid organ transplantation. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 23(3), pp. e326–e334.
- Schmalz, G. *et al.* (2020). Oral health-related quality of life in adult patients with end-stage kidney diseases undergoing renal replacement therapy - A systematic review. *BMC Nephrology*. 21(1), pp. 1–13.
- Schönfeld, B. *et al.* (2019). Oral Health Status of Kidney Transplant Patients. *Transplantation Proceedings*. 51(4), pp. 1248–1250.
- Shiraishi, A. *et al.* (2021). Association of impaired oral health status with chronic kidney disease in post-acute rehabilitation. *Gerodontology*, 38(3), pp. 300–307.
- Stoopler, E. T. (2021). Mycophenolate mofetil-induced oral ulcers: Another oral mucosal complication in solid organ transplantation. *Special Care in Dentistry*, 41(1), pp. 125–126.
- Tenório, J. R. *et al.* (2020). Diagnosis and management of oral ulcerations associated with mycophenolate mofetil in kidney transplantation. *Special Care in Dentistry*, 40(6), pp. 605–610.

Veater, N. L. and East, L. (2016). Exploring Depression Amongst Kidney Transplant Recipients: a Literature Review. *Journal of Renal Care*, 42(3), pp. 172–184.

Voora, S. and Adey, D. B. (2019). Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 73(6), pp. 866–879.

Waring, E. and Villa, A. (2017). Oral Manifestations of Immunodeficiencies and Transplantation Medicine. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 25(2), pp. 105–111.