

Juliana Santos Fialho Reis

**Implantes dentários em pacientes transplantados**

**Universidade Fernando Pessoa**

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2020



Juliana Santos Fialho Reis

**Implantes dentários em pacientes transplantados**

**Universidade Fernando Pessoa**

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2020

Juliana Santos Fialho Reis

## **Implantes dentários em pacientes transplantados**

Trabalho apresentado à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária.

---

Juliana Santos Fialho Reis

## **Resumo**

Devido ao aumento da taxa de sobrevivência dos doentes transplantados, pelo uso de medicamentos imunossuppressores, a procura de tratamentos dentários em busca de uma melhor qualidade de vida é uma realidade. O uso de implantes dentários revela-se uma opção, melhorando significativamente a componente estética, a função oral e devolvendo a autoestima pessoal. Ainda não há consenso entre os dentistas no que diz respeito à aplicação de implantes em pacientes transplantados submetidos a imunossupressão, porque tais terapias atuam no sistema imunitário, nomeadamente em células da imunidade adaptativa, para que não haja rejeição do órgão transplantado. Assim, o paciente é mais suscetível a infeções e à diminuição da cicatrização óssea e do tecido. Estes pacientes representam um grupo com maior risco de complicações e falhas no tratamento com implantes e procedimentos envolvendo cirurgias. É necessário um maior conhecimento por parte do Dentista para cuidar destes doentes, com maior atenção aos cuidados pré-cirúrgicos e pós-cirúrgicos de forma a otimizar o tratamento realizado. Apesar do sucesso aparente, há uma escassez de estudos a longo prazo que avaliam o sucesso da colocação de implantes em pacientes transplantados.

**Palavras-chave:** Implante dentário; Transplantes e Implantes dentários; Osseointegração de implantes dentários; Paciente imunossuprimido.

## **Abstract**

Due to the increased survival of transplanted patients, through the use of immunosuppressive medications, the search for dental treatments allowing a better life quality is a reality. The use of dental implants is an option to improve the aesthetic component, oral function and restore patient's self-esteem. There is still no consensus among dentists about the use of dental implants when it comes to transplanted patients undergoing immunosuppressive therapy. Indeed, such therapy acts on the immune system, namely on cells of the adaptive response, so that there is no rejection of the transplanted organ. Thus, the patient is more prone to infections, as well as to decreased bone and tissue healing. These patients represent a group with a higher risk of complications and failures in the treatment with implants and procedures that involve surgery. Greater knowledge is required so dentists can assist these patients, with greater attention to pre-surgical and post-surgical care, to optimize the treatment performed. Despite the apparent success, there is a dearth of long-term studies that evaluate the success of implant placement in transplanted patients.

**Keywords:** Dental implants; transplants AND dental implants; dental implants osseointegration; Immunosuppressed patients.

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho ao meu filho Victor e meu marido Valério que não mediram esforços ao embarcar comigo nesta aventura...

## **Agradecimentos**

Aos meus pais e meu irmão pelo apoio e incentivo de sempre lutar pelos meus sonhos.

Ao Valério e Victor que mudaram a vida para estarem ao meu lado em busca deste sonho.

Aos novos amigos que fiz na UFP, fazendo com que este processo tenha sido um pouco menos difícil pela troca de experiências e momentos de descontração.

À orientadora professora Dra. Amélia Assunção e coorientadora professora Dra. Sandra Soares por me ter aceitado como orientada e ter disponibilidade e paciência para me guiar e ajudar neste trabalho.

## Índice Geral

Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Dedicatória.....	vii
Agradecimentos.....	viii
Índice Geral.....	ix
Índice de tabelas.....	x
Índice de Abreviaturas.....	xi
I. Introdução.....	1
II. Desenvolvimento.....	3
1. A aplicação de implantes dentários.....	3
1.1. Objetivos.....	3
1.2. Técnicas utilizadas.....	4
2. Os pacientes transplantados.....	6
2.1. Imunologia da transplantação.....	6
2.2. Terapêutica para controlo da rejeição.....	8
3. Impacto da terapêutica de pacientes transplantados no sucesso dos implantes dentários.....	10
III. Discussão.....	13
IV. Conclusão.....	15
V. Bibliografia.....	16

## **Índice de tabelas**

<b>Tabela 1</b> – Passos da sinalização intracelular na ativação dos linfócitos T e farmacodinâmica da imunossupressão.....	9
---	---

## **Índice de Abreviaturas e Siglas**

**CsA** – Ciclosporina

**MHC** – “Major histocompatibility complex”

**HLA** – “Human leukocyte antigen”

**APCs** – Células apresentadoras de antígenos

**CTLs** – Linfócitos T citotóxicos

**TAC** – Tacrolimus

**BAS** – Basiliximabe

**DAC**– Daclizumabe

**IL-2** – Interleucina 2

**IL-2R** – Recetor de interleucina 2

**SRL** – Sirolimus

**EVL** – Everolimus

**AZA** – Azatioprina

**MMF** – Micofenolato de Mofetil

**BIC** – “Bone implant contact”

**RTPG** – Grupo pacientes transplantados renais

## I. INTRODUÇÃO

A reabilitação oral utilizando implantes dentários em doentes transplantados ainda é considerada um desafio na medicina dentária. O uso de implantes dentários tem demonstrado ser uma opção para melhorar significativamente a componente estética e a função oral (mastigação, deglutição e fala) do paciente. Oferece qualidade de vida aos pacientes, mas ainda há um receio entre alguns profissionais sobre a aplicação de implantes dentários quando se trata de pacientes transplantados submetidos a imunossupressão, porque ainda há poucos artigos para provar o sucesso clínico da sua aplicação (Gu *et al.*, 2011).

Nos últimos 30 anos, os implantes dentários têm sido usados para tratar rotineiramente o edentulismo parcial e completo dos pacientes em Medicina Dentária. O sucesso clínico dos implantes dentários depende da osseointegração, definida por Brånemark como "uma ligação direta entre o osso vivo e um implante de carga endoóssea ao nível do microscópio óptico" (Brånemark, 1983). Diz-se agora que um implante é considerado osseointegrado quando não há movimento entre o implante e o osso com o qual está em contacto direto (Guglielmotti *et al.*, 2019). A taxa de sucesso dos implantes dentários é elevada, com taxas que reportam 90 - 95% de sucesso. Quaisquer condições que possam alterar as reparações ósseas podem, por sua vez, alterar a osseointegração bem-sucedida e levar à perda prematura do implante ou a complicações do peri-implante. Embora o uso crónico de vários fármacos sistémicos como ciclosporina, glucocorticoides, anti-inflamatórios não esteroides, bisfosfonatos e agentes quimioterápicos possa afetar a cicatrização e a reparação óssea, os potenciais efeitos da prescrição a longo prazo destes fármacos sobre a osseointegração de implantes dentários não foram devidamente investigados (Ouanounou *et al.*, 2016). Há publicações na literatura científica que reportam altas taxas de sucesso de implantes dentários em doentes clinicamente comprometidos, tais como doenças sistémicas como diabetes, doenças ósseas e imunodeficiência (Hernández *et al.*, 2019).

Transplantação de órgãos é o tratamento de eleição para doentes com doença de órgão em fase final, alcançando um aumento na sobrevivência do paciente e melhoria da sua qualidade de vida (Van Der Net *et al.*, 2016). No final de 2011, de acordo com o Relatório Anual da Rede de Recolha e Transplantação de Órgãos dos EUA e do Registo Científico de Recetores de Transplante, mais de 70.000 candidatos estavam em lista de espera para transplante de órgãos sendo 75% rim, 18% fígado, 3% coração, 2% pulmão, 2% outros (Reske *et al.*, 2015). Em 2016, o Registo Mundial de Transplantes informou que foram realizados 135.860 transplantes de

órgãos em todo o mundo (Hernández *et al.*, 2019). De acordo com os dados do Registo de Transplante hepático da China (CLTR) em março de 2009, pacientes com doenças hepáticas benignas e malignas que receberam transplantes hepáticos tinham uma taxa de sobrevivência de cinco anos em 76,1% e 49,2%, respetivamente. Os recetores de transplantes têm vindo a crescer em número e a viver mais tempo, e vivendo mais tempo, há um aumento nos pedidos de tratamento dentário especializado por estes pacientes, uma vez que com o aumento da sua vida esperada, procuram uma melhor qualidade de vida com reabilitação oral (Gu *et al.*, 2011). O maior sucesso na aceitação do transplante nestes doentes, permite considerar recorrer à terapia com implantes dentários quando necessário, uma vez recuperado do procedimento cirúrgico (Hernández *et al.*, 2019). No entanto, a medicação imunossupressora, embora necessária, torna os pacientes mais suscetíveis a determinadas patologias, tais como infeções (Paredes *et al.*, 2018). Assim, em doentes submetidos a terapias de imunossupressão, os dentistas sentem alguma insegurança na realização de cirurgias de instalação de implantes. Imunossupressores como a ciclosporina (CsA) podem levar a alterações no metabolismo ósseo, prejudicando a cicatrização em torno de potenciais implantes osseointegrados. Os efeitos da ciclosporina no metabolismo ósseo foram descritos em estudos pré-clínicos e *in vitro* (Molon *et al.*, 2017). Efeitos anti anabólicos nos osteoblastos e aumento da reabsorção óssea em ratos foram relatados (Movsowitz *et al.*, 1988). CsA pode, assim, levar à osteoporose pós-transplante, que pode estar diretamente relacionada com uma maior probabilidade de fraturas (Rodino e Shane, 1998). A CsA também pode levar a perda de minerais nos ossos (Molon *et al.*, 2017). Estes efeitos podem contribuir para a falha do implante (Paredes *et al.*, 2018), o tratamento com implantes dentários é questionado por dentistas nestes pacientes.

Existem, no entanto, relatórios de casos e estudos clínicos que mostram tratamentos bem-sucedidos de implantes dentários em pacientes submetidos a transplantes de órgãos que usam o medicamento imunossupressor. Eles afirmam que os implantes dentários podem ser um tratamento válido, desde que os procedimentos cirúrgicos adequados e condições higiénicas sejam garantidos. (Segneanu *et al.*, 2013). Os autores sugerem que, em doentes imunocomprometidos, o tratamento com implantes é viável quando são tomadas as devidas precauções, especialmente a profilaxia antibiótica e a modificação imunossupressora do fármaco para obter a dose ideal com a toxicidade mínima para o paciente (Vissink *et al.*, 2018).

Este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão narrativa sobre a aplicação de implantes dentários em doentes submetidos a transplante de órgãos, de forma a permitir ao dentista uma maior segurança na decisão e desempenho dessa reabilitação oral com uso do implante dentário.

Para esta revisão narrativa foi efetuada uma pesquisa bibliográfica online, na base de dados *PubMed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “Dental implants”; “transplants AND dental implants”; “dental implants osseointegration”; “Immunosuppressed patients”. Foram selecionados 29 artigos para esta revisão com base nas datas das publicações e na relevância para o tema, 8 dos quais são estudos de caso em doentes transplantados medicados com imunossupressores e os 21 restantes apresentam bases teóricas para redação deste trabalho. Foram referenciados mais 18 artigos que estavam presentes nos 29 artigos já descritos acima, pois também foram citados na redação deste trabalho. Assim sendo obteve-se 39 referências bibliográficas. A seleção foi feita entre janeiro e abril de 2020, incluindo artigos dos últimos 10 anos. Não há uma grande variedade de relatórios clínicos sobre implantes colocados em pacientes transplantados.

## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **1. A aplicação de implantes dentários**

#### **1.1. Objetivos**

A terapia com o uso de implantes dentários tem como objetivo a substituição de dentes naturais ausentes nas arcadas. Um tratamento é bem-sucedido quando apresenta um bom resultado sob o ponto de vista funcional, estético e fonético com elevada previsibilidade e boa estabilidade a longo prazo. Deve ter um baixo risco de complicações durante a cirurgia e a cura. Os resultados do tratamento são medidos avaliando as taxas de sobrevivência e sucesso dos implantes dentários, e também de acordo com os resultados centrados na satisfação reportada pelo paciente (Bruyn *et al.*, 2015). O objetivo é realizar o mínimo possível de intervenções cirúrgicas, ter baixas dor e morbidade durante período de cicatrização, ter um curto tempo de tratamento geral e uma eficácia aceitável. Esta terapia oferece vantagens funcionais e biológicas para muitos pacientes em comparação com próteses fixas ou removíveis convencionais, pois é o tratamento que se assemelha mais ao conforto oferecido quando se tem dentes naturais saudáveis. Produz excelentes resultados a longo prazo, com taxas de sucesso e sobrevivência acima de 95% (Buser *et al.*, 2017).

Os implantes osseointegrados apareceram aproximadamente na década de 1960 pelo Professor P. I. Brånemark da Universidade de Gotemburgo (Suécia) (Branemark *et al.*, 1969). Seria o início de um novo tipo de implante que para a função clínica dependia de uma fixação direta

no osso. O implante dentário é um material aloplástico, biocompatível e tipicamente em forma de parafuso, colocado de forma endóssea ou subperiosteal na mandíbula / maxila em contacto com os tecidos ósseos e destinado a garantir a retenção e estabilização de uma prótese dentária. O metal mais utilizado na fabricação do implante dentário atualmente é o titânio puro (99% pureza) ou ligas de titânio (titânio-vanádio). A alternativa aos implantes de titânio tem vindo a crescer nos últimos 40 anos devido à hipersensibilidade causada pelo titânio em 0.6% dos casos, de acordo com estudo realizado entre os anos de 2001 a 2004 na Clínica Sicília, Oviedo, Espanha (Sicília *et al.*, 2008). O facto de a cor dos implantes de titânio ser cinza, pode também ter implicações estéticas, podendo por vezes notar-se essa cor nos tecidos peri-implantares. Assim, foram testadas alternativas *in vitro* e *in vivo*, observando que a zircónia pode ser considerada como uma alternativa valiosa ao titânio porque tem cor branca, mas são necessários mais estudos para provar a sua utilização com segurança (Cionca *et al.*, 2017).

O implante é colocado cirurgicamente dentro do osso maxilar / mandibular e atua como uma raiz artificial do dente fixando uma coroa dentária, uma ponte (quando faltam vários dentes) ou próteses totais (quando faltam todos os dentes naturais).

O sucesso dos implantes osseointegrados depende de vários fatores, como quantidade e qualidade óssea, condições gerais e orais do paciente, e do seguimento do correto protocolo cirúrgico.

Um estudo realizado nos EUA, conduzido pelo National Center for Health Statistics (Centers for Disease Control and Prevention 2017) através dos dados retirados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), mostraram que a prevalência de implantes dentários entre adultos entre 1999 e 2016 aumentou substancialmente, de 0,7% entre 1999 e 2000 para 5,7% em 2015 a 2016. Verificou-se um aumento médio ajustado da prevalência do implante dentário em 14% ao ano. Estimativas de projeção sugerem que a prevalência de implantes dentários pode chegar aos 23% até 2026 (Elani *et al.*, 2018).

## **1.2. Técnicas utilizadas**

Para uma correta osseointegração, o osso deve apresentar qualidade óssea e quantidade para que não haja compromisso da sua resistência por processos infecciosos e tenha densidade para promover a estabilidade inicial do implante (Smeets *et al.*, 2016). O desenho do implante é um dos fatores que contribuem para obter a osseointegração, sendo essencial que no período de

cicatrização o implante permaneça parado para que o tecido fibroso não ocorra na interface óssea do implante. Os implantes com desenho tipo parafuso são mais vantajosos, proporcionando uma estabilidade inicial maior e melhor dissipação de cargas para o tecido ósseo. A texturização da superfície do implante também tem a função de melhorar a qualidade da interface óssea do implante aumentando a superfície de contato. Dessa forma há uma melhor adesão do implante ao osso, maior proliferação celular local contribuindo na osseointegração do implante ao osso. As superfícies do implante dentário podem ser caracterizadas por micro-rugosidade e nano-rugosidade, por composição química superficial e por parâmetros físicos e mecânicos (Malmqvist, 1990). Uma superfície de implante isotrópica e moderadamente áspera, mostrou melhores resultados clínicos em comparação com os anteriormente usados minimamente ásperos ou ásperos (Albrektsson e Wennerberg, 2019). No entanto, são necessários mais estudos para reforçar estes achados.

A técnica cirúrgica de colocação do implante dentário tem estado em constante mudança nos últimos anos. Para minimizar a natureza invasiva do procedimento já existem técnicas que consistem em cirurgia “flapless”. O protocolo cirúrgico original proposto por Brånemark envolve incisões no vestíbulo oral e mucosa. Numa tentativa de prevenir a infecção, faz-se as incisões longe do local da fixação do implante. Um retalho muco-periosteal é então levantado para expor e visualizar o osso subjacente para colocação do implante, e depois fechado, enterrando o implante por um período para permitir a osseointegração. No entanto, a elevação de um retalho muco-periosteal tem sido associada a um grau de morbidade e desconforto ao paciente. A cirurgia de implante “flapless” alivia estas questões e envolve a colocação do implante sem elevação do epitélio, tecido conjuntivo ou periosteal que cobre o osso alveolar. Esta técnica é utilizada para colocar implantes individuais ou múltiplos, com colocação imediata, precoce e tardia do implante e protocolos de carregamento variados (Lavery *et al.*, 2018). A utilização de guias cirúrgicos para colocação de implantes dentários é cada vez mais utilizada. O guia aliado à cirurgia sem retalho torna a cirurgia minimamente invasiva e ajuda num pós-cirúrgico mais confortável para o paciente.

A cirurgia do implante guiado pode ser classificada como dinâmica ou estática. Cirurgias guiadas dinâmicas envolvem o uso de um sistema de navegação assistido por computador para permitir a cirurgia do implante em tempo real. A principal vantagem é a capacidade de ajustar o posicionamento do implante planejado durante o trans-operatório. Os guias estáticos continuam a ser o método mais utilizado, baseia-se nos dados tridimensionais (3D) obtidos a partir de tomografia computadorizada cone beam e digitalização por scanner de superfície, e de

conceção por computador (CAD/CAM) para planeamento de implantes virtuais e fabricação de guias. O guia cirúrgico fabricado pode ser suportado por dente, mucosa ou osso. O protocolo de perfuração pode incluir a utilização do guia apenas para a broca piloto, ou um protocolo de perfuração parcial ou totalmente guiado. A inserção do implante pode ser executada sem o guia cirúrgico ou através do guia através de uma abordagem totalmente guiada. A seleção e o planeamento adequados de casos em todo o fluxo de trabalho digital permitem uma execução precisa. Sabe-se que a cirurgia guiada é precisa em comparação com a cirurgia mãos-livres, mas podem ocorrer distorções durante o planeamento, uma vez que há vários passos a seguir (Al Yafi *et al.*, 2019).

## **2. Os pacientes transplantados**

De acordo com Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST) Um transplante de órgãos é a transferência de órgãos vivos de uma pessoa (o dador) para outra (o recetor) com a finalidade de repor uma função perdida. O transplante traz enormes benefícios às pessoas afetadas por patologia degenerativa. Depois que é realizado o transplante a prescrição de medicamentos imunossupressores (que atuam no sistema imunológico) é obrigatória de forma permanente para que não ocorra a rejeição do órgão transplantado. Os órgãos que podem ser doados são rins, fígado, coração, pâncreas e pulmões.

Em Portugal, de acordo com dados do Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST) só no ano de 2019, foram realizados 647 cirurgias de órgãos transplantados de janeiro até setembro, mais 64 órgãos transplantados do que em 2018 (11%) sendo 20 cardíacos, 398 renal, 181 hepáticos 27 pulmonar e 21 pancreática . De 2011 a setembro de 2019 foram realizados cerca de de 6000 transplantes de órgãos (Doação e transplantação de órgãos, Atividade Nacional, Janeiro a Setembro de 2019 <em linha>)

### **2.1. Imunologia da transplantação de órgão**

Transplantação de células ou tecidos, de um indivíduo para um indivíduo geneticamente não idêntico, leva à rejeição do transplante. Neste mecanismo é importante o papel da resposta imunitária adaptativa, de acordo com estudos que demonstraram que o processo tinha características de memória e especificidade, características de uma resposta mediada por linfócitos. Na realidade, um indivíduo que rejeitar o primeiro transplante rejeitará o segundo transplante do mesmo dador mais rapidamente do que a primeira vez, mas não se for de um

dador diferente, provando que a rejeição é imunologicamente específica. Esta evidência pode ser observada pela descoberta de que a capacidade de rejeitar rapidamente um transplante pode ser transferida com linfócitos de um hospedeiro sensibilizado para um hospedeiro imaturo (Lichtman, 2015).

Existem 4 tipos de transplantes. O autoenxerto é quando um tecido é transferido de um local do corpo para outro no mesmo indivíduo. Isoenxerto é tecido transferido entre indivíduos geneticamente idênticos. O aloenxerto é tecido transferido entre membros geneticamente diferentes da mesma espécie e o xenoenxerto é tecido transferido entre indivíduos de diferentes espécies.

Os autoenxertos e os isoenxertos são geralmente aceites devido à identidade genética entre dador e recetor. Como um aloenxerto é geneticamente diferente do hospedeiro e, portanto, expressa antígenos únicos, é muitas vezes reconhecido como estranho pelo sistema imunitário e, portanto, é rejeitado. Os xenoenxertos exibem a maior disparidade genética e antigénica, gerando uma resposta vigorosa de rejeição de enxerto.

Os antígenos que estimulam a resposta imunológica adaptativa contra aloenxertos são proteínas de histocompatibilidade, codificadas por genes polimórficos que diferem entre os indivíduos.

A função normal das moléculas do complexo major de histocompatibilidade (MHC – “Major Histocompatibility Complex”) consiste em apresentar peptídeos derivados de antígenos proteicos numa forma que pode ser reconhecida por células T. O papel das moléculas de MHC como antígenos que causam a rejeição do enxerto, é uma consequência da natureza do reconhecimento de antígenos das células T. As moléculas humanas de MHC são denominados antígenos de leucócitos humanos (HLA – “Human Leukocyte Antigens”).

Quando um transplante do tipo aloenxerto é realizado, há também diferentes antígenos polimórficos que induzem reações mais lentas de rejeição, que pertencem ao complexo menor de histocompatibilidade. Estes antígenos proteicos são processados e apresentados a células T em associação com moléculas de MHC pelas células apresentadoras de antígenos (APCs – “Antigen-Presenting Cells”).

As células T do recetor de enxerto podem reconhecer diretamente as moléculas intactas do MHC presentes no aloenxerto (reconhecimento direto). Este tipo de reconhecimento leva a uma reação de rejeição mais intensa e rápida. Reconhecimento indireto é quando as células T do

recetor de enxerto reconhecem antígenos proteicos do dador processados e apresentados pelas APC do recetor, expressando MHC do próprio sendo reconhecidos pelas células T como antígenos estranhos convencionais. Este tipo de reconhecimento leva a reações de rejeição menos intensas e mais lentas. O reconhecimento de aloantígenos pelas células T, direta ou indiretamente, é o início da rejeição do aloenxerto.

O reconhecimento indireto vai resultar na ativação de células T CD4+, porque como o aloantígeno é internalizado por fagocitose pelas APCs do hospedeiro, é por isso, apresentado por moléculas do MHC classe II. Alguns antígenos de células do enxerto fagocitadas por APC entram na via de apresentação MHC de classe I e são reconhecidos por células T CD8+. Quando os linfócitos reconhecem aloantígenos, eles são ativados para proliferar, diferenciar-se e executar funções efetoras que danificam os enxertos.

Após reconhecimento antígeno e ativação, as células T CD4+ diferenciam-se em Th (“helper”), células efetoras produtoras de citocinas pró-inflamatórias que vão promover uma reação inflamatória danificando o tecido enxertado. As células T CD8+ alorreáticas diferenciam-se em linfócitos T citotóxicos (CTLs), que induzem a apoptose nas células do enxerto que expressam as moléculas do MHC de classe I do dador. Os CTLs também secretam citocinas inflamatórias, que podem contribuir para danos no enxerto.

Os anticorpos contra os antígenos do enxerto também contribuem para a rejeição. A maioria dos aloanticorpos de alta afinidade é produzida por células B alorreáticas dependentes da ativação de células Th. Os antígenos mais frequentemente reconhecidos por aloanticorpos são as moléculas de HLA do dador, incluindo tanto as proteínas do MHC de classe I e de classe II (Lichtman, 2015).

## **2.2. Terapêutica em pacientes transplantados**

A imunossupressão é a terapia de eleição para prevenir a rejeição do transplante, diminuindo a proliferação ou ativação linfocitária.

As diferentes etapas da cascata de ativação e proliferação das células T, que levam à rejeição do transplante, podem ser bloqueadas por diferentes fármacos imunossupressores, como descrito na Tabela 1.

**Tabela 1.** Passos da sinalização intracelular na ativação dos linfócitos T e farmacodinâmica da imunossupressão (adaptado de Reske *et al.*, 2015).

Cascata	Fármacos
Ativação de receptores da célula T ↪	Corticoides (inibição da expressão do gene da IL-2) – Atuam em diferentes fases
Ativação calcineurina ↪	Inibidores de calcineurina (CSA e TAC) (inibição da transcrição de IL-2)
Transcrição de IL-2 ↪	
Ligação da IL-2 ao IL-2R (subunidade CD25) ↪	Anticorpos anti-CD25 (BAS e DAC) (inibição da estimulação por IL-2)
Proliferação e diferenciação das células T	Inibidores de proliferação (SRL e EVL) (inibição da cascata de transdução de sinal) Antimetabolitos AZA e MMF (inibição da síntese de ácidos nucleicos)

CsA: ciclosporina; TAC: tacrolimus; BAS: basiliximabe; DAC: daclizumabe; IL-2: interleucina 2; IL-2R: receptor de interleucina 2; SRL: sirolimus; EVL: everolimus; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato de mofetil.

Os corticosteroides podem ser usados como terapia de primeira escolha e evitam a rejeição aguda, causando vários efeitos imunossupressores. Bloqueiam a expressão de citocinas, a síntese e ações de várias substâncias quimiotáticas e a produção de imunoglobulinas. Inibem o sistema de complemento, a liberação de histamina e adesão de leucócitos evitando a resposta inflamatória (Holt, 2017).

Entre os inibidores da calcineurina, a ciclosporina (CsA) é a base de protocolos imunossupressores em todo o mundo há mais de 35 anos. O Tacrolimus (TAC) foi introduzido cerca de 20 anos depois. Liga-se a outra imunofilina chamada proteína de ligação à FK-12, que, de modo semelhante à CsA, inibe a calcineurina. O TAC apresenta menos efeitos secundários do que a CsA (Holt 2017).

É comum a utilização de uma combinação de três fármacos que inclui o TAC, o agente anti-proliferativo micofenolato de mofetil (MMF) e um corticosteroide. São selecionados com base no tipo de órgão, sendo as dosagens determinadas individualmente para evitar a rejeição, evitando efeitos adversos (Holt, 2017).

Anticorpos monoclonais anti-IL-2R (anti-recetor da IL-2) podem ser utilizados como terapia de primeira escolha de imunossupressão. São geralmente coadministrados com inibidores da calcineurina. O antimetabolito azatioprina (AZA) é usado apenas em protocolos de manutenção e como prevenção de rejeição aguda. Interfere com a biossíntese das purinas e afeta fortemente todas as células em proliferação, incluindo as células T e B. Os efeitos secundários mais comuns são a supressão da proliferação celular na medula óssea e efeitos gastrointestinais, seguidos por queda de cabelo e hepatite. O MMF também um antimetabolito, inibe reversivelmente a inosina monofosfato desidrogenase e a biossíntese das purinas. Como outros tipos de células (por exemplo eritrócitos e leucócitos) têm vias alternativas para a síntese de purina, são menos afetadas. O MMF substituiu a AZA em muitos centros de transplante.

Inibidores de mTOR, como a Sirolimus (SRL), inibem a proliferação de células T interferindo com a via de sinalização intracelular após ligação de citocinas (Reske *et al.*, 2015).

As consequências a longo prazo da imunossupressão são uma maior incidência de malignidades (especialmente tumores da pele) e de infecções oportunistas. Devem ser realizados rastreios regulares de tumores. Recomenda-se igualmente a atualização do estado da vacinação e da vacinação anual contra a gripe para as pessoas em contacto para proteger os doentes imunossupressores. Devido a um risco aumentado de infeção nos primeiros meses após o transplante, a indicação para a terapia antimicrobiana profilática deve ser considerada (Bürger *et al.*, 2016) (Gruttadauria *et al.*, 2018)(Shi *et al.*, 2017).

É sempre aconselhável esperar pela estabilização do sistema imunitário antes da terapia com implantes dentários, o que deve ser avaliado pelo médico através de consultas regulares de acompanhamento (Duttenhoefer *et al.*, 2019).

### **3. Impacto da terapêutica de pacientes transplantados no sucesso dos implantes**

Estudo realizado em ratinhos concluiu que a imunossupressão com uso de TAC (FK-506) prejudicou a relação de “Bone implant contact” (BIC). O efeito negativo do TAC na osseointegração dos implantes dentários pode ser o resultado da inibição das células T. O mecanismo preciso ainda precisa de uma investigação mais aprofundada (Zheng *et al.*, 2017).

No entanto, casos clínicos reportados na literatura sugerem ausência de efeito do TAC na rejeição de implantes dentários. Num estudo realizado em 2005, um homem de 45 anos, que tinha sido submetido a um transplante hepático em 2004, fez colocação de 11 implantes

dentários. O paciente estava a ser tratado com TAC para imunossupressão. Foi seguido durante cinco anos e não se observou a perda dos implantes. Após um exame cuidadoso, uma administração adequada dos antibióticos e o procedimento minimamente invasivo do implante dentário, o paciente relatou satisfação e função mastigatória satisfatória. O caso de sucesso provou a viabilidade de múltiplos implantes em pacientes transplantados (Gu *et al.*, 2011). Uma paciente submetida a um transplante pulmonar bilateral em 2000, foi submetida a colocação de implante dentário na mandíbula inferior. Durante o período de oito anos, nem o implante nem a prótese revelaram complicações. Em 2008, a paciente foi submetida a um novo transplante pulmonar bilateral. Foi tratada com uma combinação imunossupressora de TAC e prednisolona. O seguimento durou três anos. Todos os parâmetros testados permaneceram estáveis durante o período de seguimento e não mostraram desvio dos valores normais (Nakagawa *et al.*, 2014).

Os linfócitos T são o principal alvo da administração da CsA. A supressão de células T leva a um estado de metabolismo elevado, em que a rotatividade óssea é aumentada, resultando numa taxa elevada de reabsorção óssea em comparação com a formação óssea. Consequentemente, a terapia com CsA resulta numa percentagem inferior de volume e desenvolvimento do osso trabecular (Molon *et al.*, 2017).

Coelhos albinos da Nova Zelândia foram sujeitos à aplicação de implante na tíbia direita. Um grupo recebeu tratamento com CsA, outro com soro e um terceiro grupo não recebeu tratamento. A evolução do implante foi comparada nos três grupos. O grupo que recebeu soro apresentou um BIC mais elevado do que o grupo que recebeu CsA. Neste estudo, a administração de CSA afetou negativamente a cura óssea em torno dos implantes de titânio (Molon *et al.*, 2017).

Apesar destes resultados relativos à terapia com CsA, outros estudos apresentam resultado diverso. Um paciente transplantado de 71 anos recebeu dois implantes na mandíbula 6 meses depois do transplante. O paciente estava sob terapia imunossupressora com CsA e prednisolona. Dez anos após a implantação, foi observada apenas uma pequena perda óssea (valor médio de 3,2 mm), que não teve qualquer impacto na estabilidade do implante. (Heckmann *et al.*, 2004). Um estudo clínico prospetivo foi realizado em 29 doentes que tinham sido transplantados pelo menos dois anos antes e os resultados comparados com 28 indivíduos controlo. Os doentes transplantados estavam em regime imunossupressor com CsA ou TAC. O grupo de controlo incluía treze indivíduos saudáveis não transplantados. Um ano após, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no sucesso do implante entre os dois grupos

(Montebugnoli *et al.*, 2015) . Num outro estudo que incluiu 10 recetores de transplante de órgãos e 10 indivíduos controlo foi realizada a colocação de 22 implantes dentários no total. Os doentes transplantados estavam medicados com TAC ou CsA. Nas conclusões da fase preliminar do estudo, os autores relataram que não existem diferenças substanciais no processo de saucerização dos implantes dentários entre pacientes de controlo e doentes transplantados imunocomprometidos (Montebugnoli *et al.*, 2012). Foi também publicado um estudo em que foram aplicados implantes a 13 pacientes transplantados (11 tratados com CsA e 2 com TAC) e 13 indivíduos controlo, tendo sido acompanhados durante um ano. Foram realizados testes microbiológicos da microbiota subgingival dos implantes na região peri implantar. Nem a perda óssea nem os testes periodontais mostraram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo recetor de transplante e o grupo controlo. Em nenhum dos grupos, os testes microbiológicos revelaram um número maior de patógenos. (Montebugnoli *et al.*,2015)

Estudos têm demonstrado que quando a profilaxia antibiótica é realizada em pacientes imunocomprometidos, há sucesso na colocação do implante dentário. (Vissink *et al.*, 2018).

Foi realizada uma meta-análise, incluindo um total de seis estudos com 107 implantes colocados em 39 doentes transplantados, dos quais dois (Montebugnoli e Venturi, 2012) (Montebugnoli *et al.*, 2015) foram estudos prospetivos sem controlo e quatro relatórios de casos (Gu *et al.*, 2011) (Heckmann *et al.*, 2004) (Nakagawa *et al.*, 2014) (Gu , 2011). Os autores não encontraram correlações significativas entre a imunossupressão após o transplante de órgãos e a falha do implante. Todos os estudos e relatórios de caso descrevem uma taxa de sobrevivência do implante de 100%. TAC, SRL, CsA e MMF foram usados como drogas imunossupressoras e foi aplicada prednisolona. Vinte e sete doentes receberam antibioterapia profilática, com moxifloxacina, durante seis dias ou amoxicilina com ácido clavulânico durante cinco a seis dias (Duttenhoefer *et al.*, 2019).

Entre 1999 e 2008, foi realizado um estudo incluindo 16 doentes com transplante hepático que receberam tratamento imunossupressor e 16 doentes como grupo de controlo. Cada paciente em ambos os grupos, recebeu entre um e oito implantes dentários. Os protocolos de imunossupressão dos 16 doentes com transplante hepático incluem: dois dos pacientes (Prednisolona + CsA + AZA), cinco dos pacientes (Prednisolona + CsA + MMF), oito dos pacientes (Prednisolona + TAC + MMF) e um paciente (Prednisolona + CsA). A sobrevivência dos implantes em ambos os grupos foi de 100% e 98,15%, respetivamente. Os resultados deste estudo prospetivo demonstraram uma excelente taxa de sobrevivência do implante quer no

grupo de pacientes transplantados quer no grupo controle (Paredes *et al.*, 2018). Também num outro estudo foram colocados 24 implantes em 21 doentes submetidos a imunossupressão de manutenção, após cirurgia de transplante realizada há pelo menos um ano. O protocolo de imunossupressão incluiu TAC, CsA, SRL, MMF ou prednisolona. O grupo de controle incluiu a aplicação de 15 implantes em 15 indivíduos. A osseointegração foi bem sucedida (100% dos implantes) em ambos os grupos (Radzewski e Osmola, 2019).

Treze pacientes de transplante hepático receberam 45 implantes dentários. Os pacientes estavam a ser tratados com vários fármacos imunossupressores: TAC (Prograf) e MMF ou CsA e prednisolona. Foram acompanhados durante três anos. Os autores revelaram que a mudança no regime da terapia imunossupressora, que ocorreu no momento que o estudo estava em curso (substituindo a combinação CsA/prednisolona por TAC/MMF), pode ter tido um impacto crucial na melhoria do prognóstico relacionado com o processo de cicatrização do implante. O medicamento foi trocado para diminuir a toxicidade presente no paciente pelo uso da CsA. (Gu *et al.*, 2011).

Por último, 28 doentes de transplante renal parcialmente desdentados e 28 indivíduos controle foram incluídos num estudo clínico prospetivo. Foram colocados 84 implantes no grupo de transplantados e 86 implantes no grupo controle. A taxa de sucesso dos implantes foi superior a 98% em ambos os grupos (Hernández *et al.*, 2019). Porém este estudo não refere o tipo de terapia imunossupressora.

### **III. DISCUSSÃO**

Os pacientes transplantados necessitam de terapêutica imunossupressora para o resto da vida, para que o órgão transplantado não seja rejeitado pelo paciente. O tratamento com a aplicação de implantes dentários é muitas vezes contraindicado pela falta de conhecimento e até por receio dos efeitos da terapia a que estes pacientes estão sujeitos. Fármacos como CsA e TAC diminuem a imunidade do paciente por serem inibidores da calcenínúria, uma proteína plasmática presente em células como o linfócito, minimizando assim a ação dos linfócitos que comprometem a função imunitária do organismo, tornando-o mais suscetível a infeções e levando a uma diminuição da reparação óssea, uma vez que a CsA pode levar à perda de minerais nos ossos, como observado em estudos realizados em modelo animal. Estes efeitos

podem contribuir para a falha do implante. No entanto, vários estudos em doentes transplantados que receberam implantes dentários mostraram que, apesar de todos os possíveis efeitos colaterais causados pelos fármacos usados pelos recetores de transplante, com uma abordagem correta, os implantes dentários podem ser uma solução segura. Dos estudos relatados, ficou provado que o sucesso clínico foi obtido em estudos em que os pacientes foram cuidadosamente preparados pré-cirurgicamente, submetidos a análises clínicas para contagem de células e avaliação do estado de saúde anterior pelo médico. A não colocação de implantes dentários quando necessário dificulta a melhoria da qualidade de vida, uma vez que o paciente transplantado tem uma taxa de sobrevivência crescente após o transplante. A cada ano que passa, há um aumento de transplantes em todo o mundo, proporcionando mais pacientes à procura de melhores situações orais.

As cirurgias de colocação do implante devem ser minimamente invasivas, o que é atualmente cada vez mais possível, com a melhoria das técnicas cirúrgicas em Medicina Dentária, que permitem melhorar o período pós-operatório dos doentes, com menos complicações. A profilaxia antibiótica foi usada em todos os casos relatados, o que interpreto como obrigatório quando se trata de pacientes imunossupressores. A higiene oral é extremamente importante, e este doente deve ser um contribuinte para esta questão, com uma higiene oral correta e a utilização de meios antissépticos adequados.

É evidente que para realizar a colocação do implante dentário, é necessário solicitar testes laboratoriais para, juntamente com o médico, possa ser avaliada a contagem de leucócitos do paciente, a glicose em jejum, a função hepática, a função renal e a concentração sanguínea do fármaco imunossupressor, de modo a obter uma dose ideal que não cause neurotoxicidade e nefrotoxicidade. Estando em equilíbrio, o dentista pode realizar procedimentos cirúrgicos, tais como colocar implantes dentários com segurança.

#### **IV. CONCLUSÃO**

A colocação de implantes dentários não foi contraindicada em doentes submetidos a transplante de órgãos e imunossupressão, mas é evidente que estes doentes devem ser acompanhados de perto pelo seu Médico para análise clínica dos seus parâmetros fisiológicos. A cirurgia realizada deve ser minimamente invasiva em medicação profilática, a fim de reduzir o risco de infecção. Estudos a mais longo prazo e populações maiores são de grande importância, uma vez que até agora existem poucos estudos nesta área.

## V. BIBLIOGRAFIA

Albrektsson, T. e Wennerberg, A. (2019). On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(S1), pp. 4–7.

Brånemark. (1983). Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.*, 50(3), pp. 399–410.

Brinemark, P. *et al.* (1969). Intra-osseous anchorage of dental protheses, pp. 81–100.

Bruyn, H. *et al.* (2015). The current use of patient-centered/reported outcomes in implant dentistry: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 26(1), pp. 45–56.

Bürger, C. *et al.* (2016). Langzeitbetreuung nach Organtransplantation, 4, pp. 927–932.

Buser, D. *et al.* (2017). Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontology 2000*, 73(1), pp. 7–21.

Cionca, N. *et al.* (2017). Zirconia dental implants : where are we now , and where are we heading ? *Periodontology 2000*, 73, pp. 241–258.

Doação e transplantação de órgãos. (2019) *Atividade Nacional. Coordenação Nacional da Transplantação*. [em linha]. Disponível em [http://ipst.pt/files/TRANSPLANTACAO/DOACAOETRANSPLANTACAO/Colheita\\_e\\_Transplantaao\\_Setembro\\_2019\\_3.pdf](http://ipst.pt/files/TRANSPLANTACAO/DOACAOETRANSPLANTACAO/Colheita_e_Transplantaao_Setembro_2019_3.pdf) [Consultado em 06/03/2020].

Duttenhoefer, F. *et al.* (2019). Dental implants in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Implant Dentistry*. International Journal of Implant Dentistry, 5(1).

Elani, H. *et al.* (2018). Trends in Dental Implant Use in the U.S., 1999–2016, and Projections to 2026. *Journal of Dental Research*, 97(13), pp. 1424–1430.

Gruttadauria, M. *et al.* (2018). Patients Expectations for Longevity of Kidney Transplant, pp. 1–6.

Gu, L. *et al.* (2011). Eleven dental implants placed in a liver transplantation patient: A case report and 5-year clinical evaluation. *Chinese Medical Journal*, 124(3), pp. 472–475.

Gu L. *et al.* (2011). Clinical outcome of dental implants placed in liver transplant recipients after 3 years: a case series. *Transplant Proc*, (43(7)), pp. 2678–82.

Guglielmotti, M. *et al.* (2019). Research on implants and osseointegration. *Periodontology* 2000, 79(1), pp. 178–189.

Heckmann ,SM. *et al.* (2004). Implant therapy following liver transplantation: clinical and microbiological results after 10 years. *J Periodontol*, (75(6)), pp. 909–13.

Hernández, G. *et al.* (2019). Implant treatment in immunosuppressed renal transplant patients: A prospective case-controlled study. *Clinical Oral Implants Research*, 30(6), pp. 524–530.

Holt, C. D. (2017). Overview of immunosuppressive therapy in solid organ transplantation. *Anesthesiology Clinics*. Elsevier Inc, 35(3), pp. 365–380.

Laverty, D. P. *et al.* (2018). Flapless dental implant surgery and use of cone beam computer tomography guided surgery. *Nature Publishing Group*. Nature Publishing Group, pp. 1–12.

Lichtman, A. H. (2015). *Imunologia Celular e Molecular* Shiv Pillai , MBBS , PHD. in *Imunologia celular e molecular*. 8º, pp. 823 –860.

Malmqvist JP, S. L. (1990). Clinical report on the success of 47 consec- utively placed Core-Vent implants followed from 3 months to 4 years. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 5(1), pp. 53–60.

Molon, R. S. *et al.* (2017). Effect of the long-term administration of Cyclosporine A on bone healing around osseointegrated titanium implants: A histomorphometric study in the rabbit tibia. *Microscopy Research and Technique*, 80(9), pp. 1000–1008.

Montebugnoli L e Venturi M, C. F. (2012). Bone response to submerged implants in organ transplant patients: a prospective controlled study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 27(6), pp. 1494–500.

Montebugnoli, L. *et al.* (2015). Peri-Implant Response and Microflora in Organ Transplant Patients 1 Year after Prosthetic Loading: A Prospective Controlled Study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 17(5), pp. 972–982.

Movsowitz, C. *et al.* (1988). Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: Effect of dose and duration of administration. *Endocrinology*, 123(5), pp. 2571–2577.

Nakagawa, A. *et al.* (2014). Implant treatment followed by living donor lung transplant: a follow-up case report. *J Prosthodont Res*, 58(2), pp. 127–31.

Van Der Net, J. B. *et al.* (2016). Regulatory T cells: First steps of clinical application in solid organ transplantation. *Transplant International*, 29(1), pp. 3–11.

Ouanounou, A. *et al.* (2016). The influence of systemic medications on osseointegration of dental implants. *Journal of the Canadian Dental Association*, 82, pp. 1–8.

Paredes, V. *et al.* (2018). Implant treatment in pharmacologically immunosuppressed liver transplant patients: A prospective-controlled study. *Clinical Oral Implants Research*, 29(1), pp. 28–35.

Radzewski, R. e Osmola, K. (2016). The use of dental implants in organ transplant patients undergoing immunosuppressive therapy: An overview of publications. *Implant Dentistry*, 25(4), pp. 541–546.

Radzewski, R. e Osmola, K. (2019). Osseointegration of Dental Implants in Organ Transplant Patients Undergoing Chronic Immunosuppressive Therapy. *Implant dentistry*, 28(5), pp. 447–454.

Reske, A. P. *et al.* (2015). Complications of immunosuppressive Agents therapy in transplant patients. *Minerva Anestesiologica*, 81(11), pp. 1244–1261.

Rodino, M. A. e Shane, E. (1998). Osteoporosis after organ transplantation. *The American Journal of Medicine*, 104(5) pp.459-469.

Segneanu, A. E. *et al.* (2013). We are IntechOpen , the first native scientific publisher of Open Access books TOP 1 % Waste Water Treatment Methods. *Web of science*, p. 29.

Shi, M. *et al.* (2017). A Pilot Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Acute Liver Allograft Rejection. *Stem Cells Translational Medicine*, 6(12), pp. 2053–2061.

Sicilia A. *et al.* (2008). Titanium allergy in dental implant patients a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res*, 19, pp. 823–835.

Smeets, R. *et al.* (2016). Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration, 2016, pp. 1-16

Vissink, A. *et al.* (2018). The medically compromised patient: Are dental implants a feasible option? *Oral Diseases*, 24(1–2), pp. 253–260.

Al Yafi, F. *et al.* (2019). Is Digital Guided Implant Surgery Accurate and Reliable? *Dental Clinics of North America*. Elsevier Inc, 63(3), pp. 381–397.

Zheng, X. *et al.* (2017). Effect of FK-506 (tacrolimus) therapy on bone healing of titanium implants: a histometric and biomechanical study in mice. *European Journal of Oral Sciences*, 125(1), pp. 28–33.