

Ana Luísa Melo Dias Pereira

Lesões Orais em Doentes Transplantados

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015



Ana Luísa Melo Dias Pereira

Lesões Orais em Doentes Transplantados

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015

Ana Luísa Melo Dias Pereira

Lesões Orais em Doentes Transplantados

A aluna

---

(Ana Luísa Pereira)

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do  
grau de Mestre em Medicina Dentária”

## **RESUMO**

Os doentes transplantados são pacientes que cada vez mais nos surgem no consultório dentário e tal deve-se aos grandes avanços que se tem desenvolvido nesta última década quer nas técnicas cirúrgicas, quer nas terapêuticas medicamentosas usadas para evitar uma eventual rejeição do transplante. E é devido ao aumento da sua afluência, mas também por ser um tema pouco referido e no qual ainda é necessário realizar mais estudos, que neste trabalho se pretende retratar quais as lesões orais associadas aos transplantes realizados mais comumente, podendo eles ser do tipo cardíaco, hepático, renal ou de células hematopoiéticas.

Tem ainda como objetivo descrever quais as manifestações clínicas das diferentes lesões, quais os sintomas que o paciente apresenta e como as tratar, mas também quais os melhores métodos para ajudar na prevenção destas mesmas. Contudo existe uma carência de protocolos definidos, por isso esta monografia pretende também sugerir alguns, com base em diferentes e variadas propostas feitas por vários autores ao longo desta última década.

Este trabalho resume-se à ideia de que é necessário intervir na saúde oral dos pacientes com transplantes, não só para lhes melhorar o dia-a-dia e diminuir as suas comorbilidades, mas também para prevenir e evitar que se iniciem tais transtornos.

**Palavras-chave:** Transplante de órgãos; transplante cardíaco; transplante hepático; transplante renal; transplante de células hematopoiéticas; lesões orais; cuidados dentários.

## **ABSTRACT**

Transplant patients are patients who increasingly emerge in the dental office and this is due to the great progress that has been developed over the last decade both in surgical techniques and in drug therapies used to prevent a possible rejection of the transplant. It is due to their increased affluence - and with this being a rarely mentioned issue still needing further studies - that this work is intended to portray what oral lesions associated with transplants performed more commonly, them being from the heart, liver, kidney or hematopoietic cells.

It is also my goal to describe the clinical manifestations of different lesions and the symptoms of the patient and how to treat them, but also what are the best methods to help prevent them. However, there is a lack of defined protocols, so this monograph also aims to suggest some, based on different proposals made by several authors over the last decade.

This work comes down to the idea that it is necessary to interfere in the oral health of patients with transplants, not only for their everyday lives and decrease their comorbidities, but also to prevent and avoid the start of such disorders

**Keywords:** Organ transplants; cardiac transplant; liver transplant; renal transplant; hematopoietic cells transplant; oral lesions; dental care.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho e todo o esforço ao longo do curso, aos meus pais e irmão que sempre estiveram presentes para me dar uma palavra amiga, e um braço ao invés de uma mão.

À minha mãe por me ensinar a ter força e coragem.

Ao meu irmão pela sua preocupação, carinho e amizade para comigo.

E em especial dedico ao meu pai, que não pude ter presente a ver-me concluir esta etapa importante, que me passou o gosto pelas ciências, pelas artes, pela história e pela natureza.

## **AGRADECIMENTOS**

O meu profundo reconhecimento a todos os meus professores pelos conhecimentos científicos, médicos e humanos que me transmitiram ao longo do curso.

Ao meu orientador, Ex. <sup>mo</sup> Sr. Dr. Carlos Palmeira manifesto também o meu agradecimento pela sua perseverança e apoio ao me esclarecer todas as dúvidas e sempre da melhor forma.

Quero também agradecer a todos os meus amigos pelo seu companheirismo, preocupação e amizade que demonstraram ao longo desta fase, permitindo fazer deste curso uma experiência a recordar.

## **ÍNDICE**

<b>Índice de figuras</b>	<b>XII</b>
<b>Índice de tabelas</b>	<b>XIV</b>
<b>Siglas e abreviaturas</b>	<b>XV</b>
<b>I. Introdução</b>	<b>1</b>
<b>II. Desenvolvimento</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Metodologia</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Estatísticas dos transplantes em Portugal</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Imunologia de transplantação</b>	<b>3</b>
<b>2.4 Mecanismo geral da terapia imunossupressora</b>	<b>5</b>
<b>2.5 Transplante cardíaco</b>	<b>7</b>
<b>i. Indicações para transplante do coração</b>	<b>7</b>
<b>ii. Lesões orais no paciente com transplante de coração</b>	<b>7</b>
<b>2.6 Transplante hepático</b>	<b>13</b>
<b>i. Indicações para transplante do fígado</b>	<b>13</b>
<b>ii. Lesões orais no paciente com transplante do fígado</b>	<b>13</b>

<b>iii. Considerações no tratamento dentário</b>	<b>17</b>
<b>iv. Considerações da coagulopatia e tratamento</b>	<b>18</b>
<b>v. Hemóstase local</b>	<b>19</b>
<b>vi. Cobertura antibiótica profilática</b>	<b>19</b>
<b>vii. Analgesia pós-procedimento</b>	<b>20</b>
<b>viii. Proposta de protocolo de atuação no transplante do fígado</b>	<b>20</b>
<b>2.7 Transplante renal</b>	<b>23</b>
<b>i. Indicações para transplante do rim</b>	<b>23</b>
<b>ii. Lesões orais no paciente com transplante do rim</b>	<b>23</b>
<b>iii. Cuidados prévios ao transplante</b>	<b>28</b>
<b>iv. Cuidados após o transplante</b>	<b>30</b>
<b>2.8 Transplante de células hematopoiéticas</b>	<b>33</b>
<b>i. Indicações para transplante de células hematopoiéticas</b>	<b>33</b>
<b>ii. Lesões orais no paciente com transplante de células hematopoiéticas</b>	<b>33</b>
<b>iii. Doença do enxerto contra o hospedeiro</b>	<b>36</b>
<b>iv. Rejeição aguda do enxerto contra o hospedeiro</b>	<b>37</b>

<b>v. Rejeição crónica do enxerto contra o hospedeiro</b>	<b>40</b>
<b>III. Conclusão</b>	<b>54</b>
<b>IV. Bibliografia</b>	<b>57</b>
<b>Anexos</b>	<b>64</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Candidíase Pseudomembranosa	8
Figura 2. Hiperplasia gengival	9
Figura 3. Paciente transplantado com história de cGVHD.	12
Figura 4. Patologias da língua	14
Figura 5. Petéquias no palato mole	15
Figura 6. Leucoedema da mucosa jugal	24
Figura 7. Hiperplasia gengival	25
Figura 8. Estomatite protética, Queilite angular e Candidíase	26
Figura 9. Carcinoma na cavidade oral	27
Figura 10. Hipoplasia de esmalte, Amelogênese imperfeita e Microdontia.	35
Figura 11. Herpes simples e citomegalovírus.	36
Figura 12. Úlcera e eritema generalizado	38
Figura 13. aGVHD na cavidade oral	39
Figura 14. cGVHD na cavidade oral	40
Figura 15. Síndrome de Sjögren	42

Figura 16. Fotomicrografia de uma glândula salivar	43
Figura 17. Candidíase oral em pacientes com cGVHD	45
Figura 18. Mucocelos	47
Figura 19. Presença de trismus severo	48
Figura 20. Cáries dentárias cervicais rompantes	49
Figura 21. Carcinoma células escamosas	50
Figura 22. Diagnósticos diferenciais	52

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Cuidados a ter com a medicação metabolizada no fígado	16
Tabela 2. Controlo dentário em pacientes com falência renal	31
Tabela 3. Manifestações clínicas na rejeição cGVHD	41
Tabela 4. Métodos sugeridos para controlar uma possível hemorragia	63
Tabela 5. Indicações de extração antes do transplante	63
Tabela 6. Critérios de diagnóstico para a doença aGVHD na cavidade oral	64
Tabela 7. Sinais e sintomas comuns na cavidade oral na doença cGVHD	65
Tabela 8. Efeitos orais indiretos da rejeição cGVHD	66
Tabela 9. Escala da NIH para a severidade da rejeição cGVHD	67
Tabela 10. Controlo dentário geral antes do transplante	68
Tabela 11. Controlo dentário geral após o transplante	69

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

aGVHD: *Acute Graft versus Host Disease*

AINE: Anti-inflamatórios Não Esteróides

APC: *Antigen Presenting Cell*

APTT: *Activated Partial Thromboplastin Time*

ASST: Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação

CBC: *Complete Blood Count*

cGVHD: *Chronic Graft versus Host Disease*

CsA: Ciclosporina A

EUA: Estados Unidos da América

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

IgA: Imunoglobulina A

IL-2: Interleucina - 2

INR: *International Normalised Ratio*

MHC: *Major Histocompatibility Complex*

NIH: *National Institutes of Health*

PTT: Tempo de Tromboplastina Parcial

TCR: *T Cell Receptor*

TP: Tempo de Protrombina

VHB: Vírus da Hepatite B

VHC: Vírus da Hepatite C

## **I. INTRODUÇÃO**

O tema deste trabalho pretende retratar quais as lesões orais que se encontram associadas nos pacientes que realizaram num dado momento da sua vida um transplante de órgãos ou células. Os tipos de transplante abordados são os do coração, do fígado, do rim e das células hematopoiéticas.

Este tema surgiu pela necessidade de compreender e saber que atitudes tomar perante a presença de uma determinada lesão na cavidade oral, mas também de como as prevenir. Através da anamnese, do estudo das interações imunológicas e do conhecimento dos efeitos laterais de um transplante, o médico dentista estará melhor preparado para diagnosticar a etiologia de uma dada lesão e assim estabelecer um correto plano de tratamento. Podendo ainda ajudar a preveni-la, caso esteja ao corrente da situação clínica geral do seu paciente. Sendo um tema muito específico e pouco abordado ao longo da formação académica deste profissional de saúde, uma atualização do estado da arte sobre esta questão, proporcionará conhecimentos para o seu futuro profissional.

Esta dissertação pretende responder a dois objetivos, são eles:

- Descrever as lesões orais mais frequentes em resultado ou em associação com um dado transplante, sendo este do tipo hepático, cardíaco, renal ou de células hematopoiéticas;
- Compilar as recomendações mais recentes sobre a forma de quais os cuidados a ter para prevenir e tratar as lesões de forma a manter uma cavidade oral saudável, contribuindo para uma melhor qualidade de vida no transplantado.

## II. DESENVOLVIMENTO

### 2.1. Metodologia

Esta revisão bibliográfica tem como base de análise livros relacionados com a medicina oral e a imunologia e também publicações científicas que consistem em estudos de campo, bem como de revisões de literatura. Os vários artigos foram recolhidos de diferentes bases de dados, são elas: Pubmed/Medline; b-on e Scielo, com o limite de 10 anos (portanto de 2005 a 2015). No entanto pelo seu valor científico e por falta de artigos mais recentes em determinados temas, foram também usados artigos mais antigos. As palavras-chave utilizadas foram as seguintes, de acordo com o controlo de vocabulário (MeSH): *“Organ transplants; cardiac transplant; liver transplant; renal transplant; hematopoietic stem cell transplant; oral lesions; dental care.”*

### 2.2. Estatísticas dos transplantes em Portugal

O transplante é um processo no qual há uma recolha de células, tecidos ou órgãos de um dador para os implantar num determinado recetor (o mesmo indivíduo ou outro). Ao longo das décadas tem-se dado um desenvolvimento das técnicas cirúrgicas, bem como da terapia imunossupressora, sendo que o transplante é utilizado na maior parte das vezes como terapêutica de órgãos em fase terminal (Guggenheimer *et al.*, 2005). Devido à frequência com que os transplantes são feitos hoje em dia, torna-se comum encontrar estes pacientes nas clínicas dentárias, e com eles encontrar achados clínicos resultantes da terapia que podem influenciar no plano de tratamento dentário. Há assim uma necessidade crescente de o médico dentista se encontrar apto para estabelecer as causas e planos de tratamento para estes sinais e sintomas resultantes da terapêutica.

Inicialmente em Portugal os dados eram retirados da Organização Portuguesa de Transplantação, mas esta foi extinta em 31 de Maio de 2007, sendo as suas funções assumidas pela Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação (ASST). A colheita e o armazenamento dos órgãos, tecidos e células encontra-se a cargo da ASST e é a partir desta que é possível obter a informação estatística de todos os transplantes realizados. Conforme o relatório estatístico de 2010 da ASST, os três transplantes de

Órgãos realizados com mais frequência em Portugal são os renais (até 2010 foram feitos 9.287 transplantes, e só em 2010 realizaram-se 418), em seguida o hepático (que até 2010 concretizaram-se 3.074, e em 2010 foram feitos 245 transplantes) e por fim o cardíaco (onde 558 foram realizados até o ano de 2010, e 50 só no ano de 2010). Quanto aos transplantes de células hematopoiéticas, também estes têm sofrido um aumento significativo nos últimos anos (até o ano de 2010 realizaram-se 4.881, e só em 2010 foram 418) (ASST, 2010), e por isso é igualmente alvo de estudo no presente trabalho. É importante realçar que segundo as estatísticas apresentadas em 2011, Portugal mantém-se entre os primeiros lugares da Europa na transplantação hepática e renal (ASST, 2010).

Dados mais recentes encontram-se disponíveis na última *Newsletter Transplant* publicada em 2014 pela *Council of European Committee on Organ Transplantation* que apresenta todos os dados referentes a 2013 pelos vários países no mundo. Pode-se analisar que em Portugal o número de transplantes renais foi de 450, já nos transplantes hepáticos realizaram-se 241, quanto aos cardíacos apenas 55 e no transplante de células hematopoiéticas do tipo autólogo foram realizados 323 e no tipo alogénico 147 (Newsletter Transplant, 2014).

### **2.3. Imunologia de transplantação**

Quando se fala da imunologia presente num transplante é importante perceber o seu mecanismo para se compreender de que forma se pode dar uma rejeição do órgão/células transplantadas e entender em que fases a terapia medicamentosa atua. A resposta imune do corpo a um órgão transplantado alogénico é então dependente de células T que são os principais efetores da imunidade celular (Arosa et al., 2007).

Os órgãos transplantados possuem moléculas que são reconhecidas como estranhas e são chamadas de aloantígenos, estes últimos compreendem o Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) que no ser humano são conhecidos como Antígenos de Leucócitos Humanos (HLA). Estes antígenos fixam-se na membrana celular e têm uma região variável que se pode ligar a auto antígenos ou a antígenos estranhos (Arosa *et al.*, 2007).

O termo histocompatibilidade representa a capacidade dos tecidos coexistirem, quando são transplantados de um indivíduo para outro, desta forma o sistema imunitário distingue as células próprias das estranhas, pois ambas estão marcadas com HLAs, levando à rejeição de um tecido transplantado que possui HLAs estranhos. É raro dois indivíduos terem o mesmo conjunto de genes HLA (exceto gêmeos idênticos), logo quanto mais próximo o parentesco do dador e do recetor, maior a probabilidade de partilharem os mesmos genes HLA (Seeley *et al.*, 2007).

O primeiro passo na resposta contra o antigénio estranho é o seu reconhecimento pelos Recetores das Células T (TCR) e a sua ativação. Estas células T ativadas diferenciam-se em células efectoras, tornando-se responsáveis pela preparação da resposta imune dirigida ao antigénio alvo. Algumas células T diferenciam-se em células de memória, permitindo uma nova resposta contra o antigénio de forma rápida. Outras células T podem ter a sua função efectora silenciada ou terminada por anergia, apoptose, ou supressão, depois de interações com outras células reguladoras (Nappalli e Lingappa, 2015).

As células T apenas conseguem reconhecer o antigénio se este se encontrar na superfície das Células Apresentadoras de Antígenos (APC) e o aloreconhecimento pode ser de dois tipos, o direto e o indireto. Na via de aloreconhecimento direto, as APC migram do aloenxerto para os órgãos linfoides secundários, encontrando-se diretamente com os recetores das células T que são capazes de identificar as moléculas de MHC nas células APC do doador. No aloreconhecimento indireto, as células APC do recetor podem também migrar para o aloenxerto, fagocitando as moléculas de MHC e estimulando as células T indiretamente (Nappalli e Lingappa, 2015).

A resposta imune ao aloantigénio é descrita como uma sequência de três sinais. O primeiro sinal é uma apresentação do antigénio através do MHC às células T. Esta interação é altamente específica, mas tem baixa afinidade e requer um segundo sinal (co-estimulação) antes da ativação das células T poder ocorrer. O segundo sinal é fornecido por ligandos na APC. Quando estes dois sinais são fornecidos, a célula T segrega concentrações ótimas de interleucina-2 (IL-2) (Nappalli e Lingappa, 2015). A estimulação do recetor de células T sem o segundo sinal resulta na anergia, ou seja há

uma ausência de resposta a estímulos externos, sendo necessário o envolvimento de outros sinais denominados acessórios (Arosa et al., 2007). O terceiro sinal na ativação de células T é a interação da IL-2 com o seu recetor nas células T. A IL-2 resulta numa série de eventos intracelulares que conduzem à síntese de ADN, bem como à diferenciação de células T (Nappalli e Lingappa, 2015).

Quando no transplante de órgãos se dá a rejeição, esta pode ser classificada de acordo com o tempo que demora a ocorrer. Pode ser considerada uma rejeição hiperaguda se ocorrer dentro das primeiras 24 horas e é causada geralmente por anticorpos presentes no recetor no momento do transplante. Pode ser uma rejeição aguda se demora dias, semanas ou meses a surgir após o transplante e é causada por anticorpos produzidos após o transplante. Se a rejeição ocorre meses ou anos após o transplante é chamada de rejeição crónica, que é causada por inflamações/lesões repetidas devido a causas imunomediadas e não imunomediadas (Nappalli e Lingappa, 2015).

#### **2.4. Mecanismo geral da terapia imunossupressora**

É importante ter em mente que os pacientes transplantados se encontram sob terapêutica imunossupressora para o resto da sua vida, sendo os medicamentos mais utilizados a ciclosporina, a azatioprina e tacrolimus, estando frequentemente associados a glucocorticoides como a prednisolona (Cota *et al.*, 2010) (Philipone *et al.*, 2014). O objetivo desta terapêutica é evitar a rejeição aguda/crónica, permitindo assim a aceitação do órgão pelo organismo e preservar a imunidade do paciente sem grandes alterações (Fabuel *et al.*, 2011).

As drogas imunossupressoras podem-se dividir em dois grupos, sendo o primeiro os inibidores da calcineurina, onde se incluem a ciclosporina A e o tacrolimus. Estes medicamentos atuam inibindo a expressão da IL-2, e como consequência não se dá a co-estimulação das células B e T, nem a ativação dos macrófagos e das células *natural killer* (Arosa *et al.*, 2007). No outro grupo incluem-se os antiproliferativos, como exemplos tem-se a azatioprina, o micofenolato mofetil, o sirolimus (também denominado de rapamicina) e o everolímus. A sua forma de ação é diferente pois atua

numa fase mais tardia e consiste na inibição da proliferação celular, em particular dos linfócitos T, em resposta à IL-2. (Arosa *et al.*, 2007)

Contudo devido à utilização prolongada dos imunossupressores, a resposta imune nestes doentes fica comprometida o que os torna mais suscetíveis a desenvolverem infeções, que podem ser fúngicas, víricas ou bacterianas. Tem-se observado um aumento da prevalência da Candidíase Oral (espécie mais frequente é a *Candida albicans*) e a infeção pelo citomegalovírus é comum nos primeiros meses após o transplante. Também se tem encontrado infeções pelo Herpes Simples e Varicela-Zóster (Dongari-Bagtzoglou *et al.*, 2009; Zuckerman *et al.*, 2009; Razonable *et al.*, 2013; Silveira e Kusne, 2013).

Para além deste efeito imunossupressor comum às drogas utilizadas, alguns agentes causam efeitos particulares, é o caso da ciclosporina que provoca hiperplasia gengival, que trará complicações a nível da higienização oral pelos pacientes (Cota *et al.*, 2010). O surgimento de hipossalivação/xerostomia também se encontra associado (Yuan e Woo, 2015) e um outro efeito é o desenvolvimento de lesões orais malignas, como o carcinoma das células escamosas (Shah *et al.*, 2013).

Em seguida serão referidas quais as lesões orais associadas para os quatro tipos de transplantes estudados nesta dissertação, são eles o cardíaco, o hepático, o renal e o de células hematopoiéticas.

## 2.5. Transplante cardíaco

### i. Indicações para transplante do coração

O transplante cardíaco é o tratamento de escolha para muitos pacientes com insuficiência cardíaca em fase terminal e que continuam sintomáticos mesmo com a terapêutica administrada. O transplante oferece uma melhor qualidade de vida e aumenta a sobrevivência do paciente cerca de 50% ao fim de 12 anos. A cardiomiopatia não isquêmica (53%) e isquêmica (38%), doença cardíaca valvular (3%), retransplantação (3%) entre outras (<1%) são indicações para realizar esta cirurgia (Alraies e Eckman, 2014).

### ii. Lesões orais no paciente com transplante de coração

Os pacientes de transplante cardíaco estão sob terapia imunossupressora (ciclosporina, azatioprina, prednisolona, tacrolímus, rapamicina entre outros) e complicações infecciosas são das maiores causas de morbidade e mortalidade no período pós-transplante. A incidência de infecções fúngicas é de 10 a 25% e encontra-se mais frequentemente associada à espécie *Candida albicans* (Ribeiro *et al.*, 2011). Vários estudos indicam que o número de leveduras das várias espécies de *Candida*, é significativamente maior em pacientes com transplantes cardíacos ortotópicos. Já a segunda espécie mais frequente é a *Candida glabrata* (Ribeiro *et al.*, 2011; Silveira e Kusne, 2013)

A infecção por este fungo tende a surgir nos primeiros 30 dias após o transplante e tem como fatores de risco o uso de antibióticos de largo espectro, a duração da terapêutica antibiótica, a presença de cateteres venosos centrais e a necessidade de terapia de substituição renal (Silveira e Kusne, 2013).

A candidíase pode-se apresentar sob diversas formas conforme o seu tipo, desde placas brancas a manchas vermelhas, e até mesmo manchas brancas com margens vermelhas. O tipo pseudomembranoso (ver Figura 1) é típico nos imunodeprimidos (Gandolfo *et al.*, 2006).

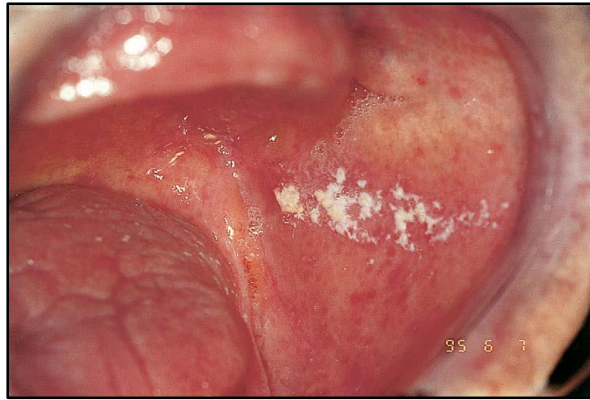


Figura 1. *Candidíase Pseudomembranosa. Presença de manchas brancas na mucosa jugal. Adaptado de (Gandolfo et al., 2006).*

Um estudo realizado por Dongari-Bagtzoglou e colaboradores (2009) demonstra que há um maior número de espécies de *Candida* em simultâneo no grupo de pacientes com transplante do que no grupo controlo. A explicação dada é que várias espécies que normalmente são mais suscetíveis ao sistema imune do hospedeiro, são agora capazes de prosperar num ambiente imunossuprimido. São características o facto de serem mais persistentes e mais difíceis de tratar (Dongari-Bagtzoglou *et al.*, 2009).

Siahi-Benlarbi e colaboradores realizaram um estudo para determinar a incidência da colonização por *Candida* em crianças imunossuprimidas após um transplante cardíaco, demonstrando a importância dos cuidados dentários, pois os antimicóticos e/ou imunossuppressores desequilibram muito rapidamente a flora oral. Mostraram também a existência de uma relação entre a colonização pela *Candida* e o estado dentário da criança (presença de cáries) (Siahi-Benlarbi *et al.*, 2010).

Apesar do acima exposto, a infeção pela *Candida* neste tipo de transplante é menos comum que nos outros tipos e, por isso, a profilaxia antifúngica não é aplicada como rotina. A manutenção da saúde oral antes e após o transplante é o pré-requisito essencial para prevenir a infeção (Silveira e Kusne, 2013). Não existem estudos randomizados quanto ao tratamento nos doentes transplantados, mas são utilizados os protocolos aplicados nos pacientes sem transplante que apresentam bons resultados. O uso de antifúngico tópico ou sistémico durante 2 semanas é indicado, como por exemplo o fluconazol (Silveira e Kusne, 2013).

A hiperplasia gengival está descrita como sendo um efeito lateral frequente em pacientes com transplante cardíaco sob a terapêutica imunossupressora com ciclosporina A (Montebugnoli *et al.*, 2000). Normalmente é generalizada mas surge mais intensamente nas zonas vestibulares dos dentes anteriores. Começa por surgir nas papilas interdentárias, podendo chegar a cobrir uma grande parte das coroas que leva a limitações na mastigação e estética. Este crescimento adota uma forma firme, granulosa, de cor rosada/avermelhada que pode sangrar facilmente (ver Figura 2) (Gandolfo *et al.*, 2006).



*Figura 2. Hiperplasia gengival cobrindo parte da coroa. Ausência de placa ou cálculo (homem de 25 anos, transplante cardíaco e terapia com ciclosporina). Adaptado de (Rojas et al., 2012).*

Ainda não é clara qual a relação entre a ciclosporina A e a hiperplasia gengival, mas é evidente que fatores como o grau de higiene oral, a duração da terapia ou o uso de outros medicamentos podem influenciar. A terapia cirúrgica deve ser o tratamento de escolha quando não se consegue resolver por outros métodos menos invasivos, mas tem-se demonstrado falível no que se refere à prevenção da sua recorrência (Montebugnoli *et al.*, 2002).

Montebugnoli e colaboradores (2000) realizaram um estudo em pacientes com transplante cardíaco que sugere que o aumento gengival pode diminuir espontaneamente com o tempo na maioria dos pacientes que estão sob programas de controlo da placa bacteriana (Montebugnoli *et al.*, 2000).

Em 1996, foi colocada a hipótese de haver uma reversão da hiperplasia gengival após a análise da descontinuação da ciclosporina A num paciente com transplante cardíaco com nefrotoxicidade (Somacarrera *et al.*, 1996).

Um outro estudo foi realizado por Montebugnoli e colaboradores (2002) para determinar qual a eficácia do metronidazol sob a forma de gel na redução da hiperplasia gengival induzida pela CsA em pacientes com transplante cardíaco. Foi demonstrada a sua eficácia a longo prazo no controlo da inflamação bem como na profundidade das bolsas, no entanto sendo usado apenas como um procedimento adicional à terapia convencional (Montebugnoli *et al.*, 2002).

É de extrema importância controlar a inflamação gengival para que se evite a indução de uma bacteriemia, já que o paciente se encontra imunossuprimido, o que poderá trazer graves consequências (Montebugnoli *et al.*, 2002).

Pode-se ainda recorrer à azitromicina, que como Strachan e colaboradores indicam, pode ser considerada uma opção de tratamento de sucesso, aliando o seu custo relativamente baixo e a segurança no seu uso. A sua posologia é a seguinte: 250 a 500 mg/dia durante 3 a 5 dias (Strachan *et al.*, 2003).

Outra forma de tratamento é descontinuando a terapia com ciclosporina, no entanto se o paciente se encontrar estável e os efeitos laterais estiverem controlados, o cardiologista pode negar o pedido de alteração do regime terapêutico. Já a destartarização juntamente com a raspagem mostram também ser efetivas na redução da gengivite e hiperplasia gengival (Committee, 2004).

Para além das comorbilidades já mencionadas, o desenvolvimento de uma neoplasia na cabeça ou pescoço nos recetores de transplantes está igualmente descrita. A taxa de formação de um tumor sólido em qualquer parte do organismo após o transplante varia entre 6,4 a 8,3%, onde 6,5% destes correspondem a cancros orais (Shah *et al.*, 2013).

Pollard e colaboradores afirmam que os tipos mais frequentes são o carcinoma das células escamosas e o carcinoma das células basais, numa proporção que pode variar

entre 2:1 a 5:1. A explicação para o aumento do risco de cancro após o transplante refere que a terapia imunossupressora prejudica o mecanismo de vigilância do tumor pelas células do sistema imunitário, nomeadamente os linfócitos. Tal leva a uma perturbação no equilíbrio entre a formação do tumor e a sua destruição no organismo. Descrevem ainda que os tumores observados nestes pacientes apresentam um comportamento mais agressivo comparativamente com os doentes não transplantados (Pollard *et al.*, 2000).

Fatores de risco como o tabaco, o álcool e a radiação ultravioleta aumentam o risco de transformação maligna neste grupo de transplantados, por isso os pacientes devem ser avisados para cessar os seus hábitos e para se protegerem da exposição solar (Pollard *et al.*, 2000). Outros fatores como a radioterapia/quimioterapia, infeção pelo vírus do papiloma humano, género e idade do paciente podem igualmente contribuir para este processo de carcinogénese (Shah *et al.*, 2013).

Considerando todos os tipos de cancro, Yagdi e colaboradores (2009) afirmaram que o cancro da pele é a mais comum das malignidades que ocorre nos recetores de transplante do coração e que a sua recorrência é um problema relativamente comum com uma incidência de 26%. Os autores dizem-nos ainda que há um risco cumulativo da neoplasia com o aumento do tempo desde o transplante (Yagdi *et al.*, 2009).

Segunda Shah e colaboradores as lesões podem surgir com uma aparência tipo entrelaçado, tipo placas num reticulado branco semelhantes ao líquen plano. Podem ocorrer na língua, na mucosa jugal, lábios e palato e podem estar associadas a xerostomia e odinofagia. Devido ao historial do transplante e às suas características clínicas, as lesões podem ser confundidas com a doença crónica do enxerto contra o hospedeiro (cGVHD) (ver Figura 3) (Shah *et al.*, 2013).



*Figura 3. A - Paciente transplantado com história de cGVHD, demonstrando carcinoma de células escamosas na face dorsal da língua. Presença de placas brancas multifocais. B - Paciente transplantado com cGVHD e com carcinoma das células escamosas na face ventral da língua e no pavimento da boca. Presença de lesões ulceroproliferativas. Adaptado de (Shah et al., 2013).*

Estas lesões são geralmente tratadas no início com corticosteroides tópicos e anestésicos, e incentivando uma boa higiene oral. Nas lesões que persistirem, apesar do tratamento inicial ser conservador deve-se efetuar uma biópsia (Shah *et al.*, 2013).

Adicionalmente a estas lesões é importante referir que o médico dentista deve ter presente que existe uma alta suscetibilidade a hemorragias, devido à neutropenia, anemia e trombocitopenia presente nos pacientes com transplantes cardíacos. Geralmente encontram-se sob medicação anticoagulante e antiplaquetária. É assim recomendado uma contagem do sangue e a aplicação de agentes hemostáticos. É recomendado também o uso de anestésico sem vasoconstritor, visto que tem uma maior sensibilidade à epinefrina (Fabuel *et al.*, 2011).

## **2.6. Transplante hepático**

### **i. Indicações para transplante do fígado**

São várias as causas que provocam inflamações crónicas do fígado e que podem levar a um estado terminal deste mesmo, são exemplos: a hepatite viral crónica B e C; a doença do fígado relacionada com o álcool; a hepatite autoimune; entre outras. Normalmente estas estão relacionadas com um estilo de vida e comportamentos que contribuem também para uma negligência dos cuidados dentários. Os pacientes são indicados para o transplante do fígado assim que começam a surgir sinais de descompensação.

### **ii. Lesões orais no paciente com transplante do fígado**

Os cuidados dentários tornam-se importantes na fase pré-transplante para reduzir potenciais fontes de infeção na fase de imunossupressão derivada da medicação, que poderiam comprometer a sobrevivência do recetor do órgão. Apesar de estar estimado que cerca de 60% a 80% dos recetores desenvolvem algum tipo de infeção, as fontes dentárias são raramente implicadas (Guggenheimer *et al.*, 2007).

Num estudo realizado por Santos e colaboradores em vários centros de transplantes de órgãos nos EUA observou-se que 9% dos centros reportaram 1 ou mais incidentes de sépsis com origem dentária. Averiguaram ainda que 11% dos centros experienciaram um ou mais episódios de uma infeção dentária prévia ao transplante, levando ao seu cancelamento ou adiamento (Santos *et al.*, 2012).

As manifestações orais mais frequentes são a hiperplasia gengival, xerostomia, candidíase e leucoplasia pilosa. Há uma elevada prevalência de patologias na língua, são elas: língua fissurada, língua saburrosa, língua despapilada, língua geográfica e língua pilosa. Estas são assintomáticas, no entanto se estiverem associadas à *Candida* tornam-se sintomáticas (ver Figura 4) (Fabuel *et al.*, 2011).



Figura 4. A: *Leucoplasia Pilosa*. B: *Língua Fissurada*. C: *Língua Pilosa*. D: *Língua Geográfica*. Adaptado de (Langlais et al., 2009).

Num estudo realizado por Lins e colaboradores a prevalência de lesões orais e de fontes de infecção em pacientes com cirrose foi a seguinte: lesões na mucosa (13%); estomatite protética (7%); lesões periapicais (48%); abscessos (49%); e fragmentos de raízes (45%) (Lins *et al.*, 2011).

Outro estudo realizado por Santos e colaboradores concluiu que existe uma maior incidência de manifestações orais no grupo de estudo comparando com o grupo controlo ( $p=0.0327$ ) e que todos os elementos do primeiro grupo apresentavam no mínimo uma manifestação oral com necessidade de tratamento antes do transplante. As manifestações diagnosticadas, por ordem decrescente foram: cáries; doença periodontal; petéquias; candidíase oral; hiperplasia gengival; ulcerações provocadas pelo citomegalovírus; xerostomia; e queilite angular (Santos *et al.*, 2012).

Num estudo de Guggenheimer e colaboradores as manifestações de redução salivar foram encontradas em 56% dos candidatos a transplante do fígado, pois as doenças avançadas encontram-se associadas a uma diminuição da quantidade salivar o que vai promover a deposição e retenção da placa bacteriana. Outra razão para esta diminuição

é também o uso de agentes diuréticos para o controlo das complicações da cirrose (como exemplo a ascite e edema) (Guggenheimer *et al.*, 2007). É de realçar que se existir uma hipossalivação constante, para além de se desenvolverem candidíases, também podem desenvolver-se sialoadenites (Yuan e Woo, 2015).

As petéquias (ver Figura 5) bem como outros sinais não especificados anteriormente, tais como hematomas, mudanças hemorrágicas, sangramento gengival e/ou mudanças ictéricas na mucosa são evidências da disfunção hepática. Geralmente surgem em combinação com sinais e sintomas gerais de doenças do fígado, são eles: fadiga; mal-estar; confusão; perda de peso; náuseas; vômitos; hepatomegalia; mudanças hemorrágicas; angiomas aracneiformes; edemas; ascites; colúria; e fezes claras/argilosas (Golla *et al.*, 2004).



Figura 5. Petéquias no palato mole. Adaptado de (Langlais *et al.*, 2009).

Quanto à candidíase oral os fatores que influenciam o seu surgimento são a xerostomia, a terapêutica diurética, o tabaco, o uso de prótese e a presença de diabetes. O tabaco ajuda também a acelerar a progressão da doença periodontal e a consequente perda dentária. Este hábito encontra-se ainda associado ao surgimento de carcinoma de células escamosas na parte superior do trato aerodigestivo. Mas a presença deste cancro encontra-se em parte também relacionado com o estado imunossuprimido do recetor e com a sua idade avançada (Guggenheimer *et al.*, 2007).

A hiperplasia gengival e a estomatite associadas ao uso da medicação imunossupressora, como por exemplo a ciclosporina A, tacrolimus, everolímus e micofenolato de mofetil, também aqui se encontram presentes (Lins e Bastos, 2014).

É também de realçar que fatores que influenciam o estado oral do paciente encontram-se relacionados com a sua situação psicológica, o seu comportamento e comorbilidades sociais, são eles: idade avançada; falta de motivação; ansiedade e/ou depressão; e a inabilidade em cumprir com os regimes de saúde obrigatórios (Guggenheimer *et al.*, 2005).

Antes e depois do transplante há que ter especial atenção com a medicação que é metabolizada no fígado. Na Tabela 1, descreve-se os cuidados a este nível.

*Tabela 1. Cuidados a ter com a medicação metabolizada no fígado. Adaptado de (Fabuel et al., 2011).*

- 
- *Anestésicos locais* (lidocaína, prilocaína, mepivacaína e bupivacaína) não exceder a dose de 7 mg/kg e combinar com epinefrina.
  - *Analgésicos* (paracetamol) não exceder 4 g diários. Ibuprofeno e aspirina evitar devido ao seu metabolismo hepático significativo. É preferível utilizar morfina, meperidina e codeína.
  - *Antibióticos* (clindamicina, metronidazol, vancomicina) ao invés destes deve-se utilizar antibióticos  $\beta$ -lactâmicos.
  - *Sedativos* (diazepam, lorazepam, midazolam) diminuir a dose e aumentar os intervalos.
- 

O facto de existir uma grande lista de espera na qual dependem fatores como a história natural da doença, a sua taxa de progressão, qual o tipo sanguíneo e se há um dador disponível, faz com que os médicos dentistas possam atender pacientes que eventualmente receberão o transplante passado apenas alguns dias ou mesmo alguns meses. Atualmente a sobrevivência pós-transplante do fígado ronda os 88% ao fim de um ano e de 72% ao fim de cinco anos (Radmand *et al.*, 2013). Fatores que aumentam o sucesso deste procedimento são as melhorias na terapia imunossupressora, nas técnicas cirúrgicas e o melhor controlo das complicações.

Relativamente a este tipo de transplante, encontram-se descritas na literatura, um conjunto de recomendações a ter neste tipo de pacientes para prevenir potenciais lesões durante o tratamento dentário, mas também para prevenir futuros riscos após o transplante:

### **iii. Considerações no tratamento dentário:**

A principal preocupação aquando o tratamento dentário é a ocorrência de alterações no processo de coagulação, e práticas diárias como profilaxia dentária, extrações, pequenas cirurgias periodontais, e até mesmo a administração de anestésicos locais para restaurações podem levar a complicações bastante sérias (Santos *et al.*, 2012).

É aceite que determinadas práticas menos invasivas, tais como restaurações simples, profilaxia supra-gengival e procedimentos protodônticos não envolvem um risco tão elevado de sangramento como nas práticas mais invasivas. Exemplos são as cirurgias periodontais e as extrações múltiplas. Mas a dificuldade está em determinar qual o risco de sangramento nas execuções com um moderado nível de invasão (raspagem subgengival na presença de doença periodontal severa) e restaurações extensas (subgengivais). Torna-se essencial tentar minimizar os traumas nos tecidos moles durante os procedimentos dentários (Santos *et al.*, 2012).

Começa-se por realizar uma consulta inicial para diagnosticar e eliminar qualquer fonte de infeção ativa ou potencial. Se o tratamento cirúrgico oral for bem-sucedido e atraumático, ou seja com ausência de qualquer complicação pós-cirúrgica, o paciente pode realizar o transplante nas 24-48 horas seguintes. Caso o risco de surgirem complicações seja maior e se sobrepor aos benefícios do tratamento, este último deve ser adiado até a coagulopatia se reverter (tipicamente 1 a 2 semanas após o transplante ser realizado com sucesso). A avaliação da coagulopatia deve conter uma contagem de sangue completa (plaquetas), Tempo de Protrombina (PT)/ Razão Normalizada Internacional (INR) e Tempo de Tromboplastina Parcial (PTT). Se se for usar sedação intravenosa ou anestesia geral, testes à função do fígado e aos eletrólitos devem ser realizados. Em suma o médico deve ter em conta três aspetos importantes: uma hemóstase adequada, controlo da infeção e manutenção da dor (Radmand *et al.*, 2013).

#### **iv. Considerações da coagulopatia e tratamento:**

Os pacientes podem apresentar um sangramento gengival espontâneo durante procedimentos invasivos (devido a alterações nos fatores de coagulação) sendo necessário aplicar medidas hemostáticas. É importante ressaltar que em consequência do risco de sangramento os procedimentos podem ter de ser adiados ou cancelados. Se houver sangramento na cavidade oral, este pode precipitar o coma hepático. É importante manter uma boa aspiração para evitar a sua deglutição e manter uma boa monitorização no final (Fabuel *et al.*, 2011).

Vários estudos demonstram que para se fazer qualquer procedimento invasivo, a contagem de plaquetas deve ser igual ou superior a 50,000 células/  $\mu\text{L}$ , com muito baixo risco de sangramento e  $\text{INR} \leq 3,0$  (Radmand *et al.*, 2013).

Com base no tipo de tratamento que se vai realizar (são exemplos: alveoloplastias, manipulação de retalhos gengivais) pode ser necessário uma transfusão pré-cirúrgica de produtos sanguíneos (plaquetas; plasma fresco congelado; células vermelhas sanguíneas; fator recombinante VII; ácido tranexâmico; ácido épsilon-aminocapróico; desmopressina) com uma rápida contagem das plaquetas e do INR o mais perto possível do procedimento cirúrgico (Radmand *et al.*, 2013).

Alternativas como as anestésias locais (infiltrativa e intra-ligamentar) devem ser indicadas, pois o bloqueio do nervo alveolar inferior pode acarretar um elevado risco de hematoma submucoso no espaço pterigomandibular, em pacientes com desordens sanguíneas (Radmand *et al.*, 2013). No entanto devem ser usadas com cuidado pois muitas das amidas são primeiramente metabolizadas no fígado e podem atingir níveis tóxicos com uma menor dose. A articaína e prilocaína têm outros locais onde são metabolizadas, no plasma e parcialmente nos pulmões, respetivamente (Golla *et al.*, 2004).

#### **v. Hemóstase local:**

Para evitar que haja problemas na coagulação pode-se recorrer a técnicas de hemóstase local, permitindo realizar os procedimentos dentários com adequada segurança. Muitas vezes a compressão com uma gaze é suficiente. Mas pode-se recorrer a agentes hemostáticos locais nas exodontias e cirurgia de tecidos moles e em pacientes com coagulopatias. Estes são colocados nos alvéolos dentários e usam-se suturas reabsorvíveis.

Uma elevada atividade fibrinolítica sugere um papel para anti-fibrinolíticos, especialmente o ácido épsilon-aminocapróico 25% sob a forma de xarope oral, pois possui uma maior eficácia que o comprimido (Radmand *et al.*, 2013). Ao uso de um agente anti-fibrinolítico pode-se adicionar uma esponja de colagénio absorvível que ajuda a manter a hemostasia local devido ao seu efeito mecânico no alvéolo dentário (Perdigao *et al.*, 2012). Após uma extração pode-se enxaguar com ácido tranexâmico, mas a não utilização do ácido parece aceitável e reduz os custos do procedimento. Mas é importante ter-se consciência de que estes materiais reabsorvíveis apesar de ajudarem na formação e estabilização do coágulo acarretam um risco de infeção que pode atrasar a cicatrização. Como tal, deve-se evitar o seu uso em pacientes imunossuprimidos (Perdigao *et al.*, 2012).

#### **vi. Cobertura antibiótica profilática:**

Apesar de não existirem *guidelines* estabelecidas, deve ser considerado o seu uso para diminuir a incidência de infeções pós-operatórias, com base na extensão do procedimento a realizar e na severidade da doença do fígado.

Ampicilina ou amoxicilina mais ácido clavulânico ou cefalosporinas da 3ª geração são exemplos que podem ser usados, sendo principalmente recomendados em pacientes com ascites refratárias e hipoalbuminemia/ disfunção sintética severa. Estas são complicações que surgem em pacientes com cirrose, que podem ser a razão pela qual o paciente necessita do transplante hepático (Radmand *et al.*, 2013).

Num estudo feito em 2005 aos centros de transplante nos EUA, 83% requeriam uma profilaxia antibiótica como rotina antes do tratamento dentário, sugerindo a importância deste procedimento para a eliminação de fontes de infeção na fase de imunossupressão induzida pela medicação (Guggenheimer *et al.*, 2005).

#### **vii. Analgesia pós-procedimento:**

A maior parte dos analgésicos mais comuns são metabolizados no fígado, e nos pacientes com doença hepática a sua capacidade para eliminar a medicação é menor. É necessário fazer ajustes nas doses (diminuir) e/ou nos intervalos (aumentar).

O acetaminofeno deve ser a primeira linha de analgesia nestes pacientes, pois se a dose diária for menor que 2 a 4 g, quer seja administrado de forma aguda ou crónica, é segura a sua toma. Em pacientes com dor mais severa pode ser considerado o uso de narcóticos, mas estes podem precipitar uma encefalopatia hepática. Como alternativa existem os opioides agonistas sintéticos como exemplo o tramadol. O paciente deve ser avisado de que não deve ingerir álcool (Radmand *et al.*, 2013).

É necessário ter cuidado ao prescrever analgésicos narcóticos (por exemplo a morfina) e sedativos (como exemplo o diazepam) pois a sua duração de ação torna-se mais longa em pacientes com doenças do fígado descompensadas (Santos *et al.*, 2012).

O uso de AINE's é geralmente contraindicado devido ao seu potencial hemorrágico a nível gastrointestinal e às complicações renais em pacientes com cirrose (Radmand *et al.*, 2013).

#### **viii. Proposta de protocolo de atuação no transplante do fígado**

Santos e colaboradores em 2012 propuseram um protocolo de atuação de forma a que o médico dentista esteja a par de todos os pontos importantes para estabelecer um plano de tratamento adequado ao seu paciente. O protocolo divide-se nas seguintes fases:

- *1º Exame:* história médica e dentária, história de lesão na mucosa oral, efeitos adversos da medicação, xerostomia, hábitos orais, e uso de colutórios e pastas de dentes.
- *2º Exame extra e intraoral:* No exame extraoral deve ser avaliada a simetria, desordens da articulação temporomandibular, palpação de nódulos linfáticos dolorosos. No intraoral deve-se explorar a mucosa jugal, gengiva, palato duro e mole e seios maxilares.
- *3º Exame periodontal e cáries dentárias:* perda de inserção clínica, profundidade de sondagem das bolsas, mobilidade dentária e número de dentes em falta. As cáries superficiais e sem envolvimento pulpar devem ser tratadas imediatamente. Quando a polpa está afetada deve-se ver se existe doença periodontal associada para se poder determinar se o tratamento é a endodontia ou a extração.
- *4º Raios-X de diagnóstico:* Realizar radiografia panorâmica para se poder avaliar a presença de lesões intra ósseas e outras ocorrências assintomáticas não identificadas à palpação.
- *5º Identificar redução do fluxo salivar e patologias relacionadas:* se estiver entre 1 e 3 mL/min é considerado normal, caso seja inferior a 1 mL/min o fluxo está reduzido. Pode levar a uma conseqüente diminuição das funções salivares (capacidade de remineralização, capacidade antimicrobiana, limpeza da cavidade oral e capacidade tampão do pH) e a dificuldades na mastigação, deglutição e alteração do paladar. Para o controlo da xerostomia pode-se usar substitutos salivares ou medicação sialagoga sistémica. É necessário uma adequada hidratação e evitar produtos que sejam irritantes para a mucosa. Na presença de lesões orais estas devem ser diagnosticadas e considerar a possibilidade de trauma associado. Considerar infeções pelo citomegalovírus e Epstein-Barr vírus e tratá-las. Caso haja infeção pelo Herpes vírus simples administrar aciclovir.
- *6º Risco de hemorragia e infeção relacionados com cirurgia oral:* Os danos no fígado levam a uma diminuição na produção de fatores de coagulação e aumento do risco de sangramento. Deve-se identificar quais os fatores que se encontram deficientes e substituí-los por plasma fresco congelado e plaquetas. Se houver necessidade realizar a cirurgia em meio hospitalar. As investigações laboratoriais a realizar são as seguintes:

- Hemograma completo com diferencial (contagem de eritrócitos, de leucócitos, hemoglobina, hematócrito e plaquetas)
- Tempo protrombina
- Tempo parcial de protrombina
- Razão normalizada internacional
- Tempo de hemorragia
- Testes de função hepática
- *7º Uso criterioso ou evitar medicamentos que são metabolizados no fígado e/ou prejudicam a hemostasia:*
  - Analgésicos (acetaminofeno, AINE's, opioides)
  - Anestésicos
    - Locais (amidas)
    - Gerais (halotanos)
  - Antibióticos (ampicilina, tetraciclina)
  - Antiplaquetários (aspirina)
  - Sedativos (benzodiazepinas de longa-duração, barbitúricos)

Nota: Considerar a hospitalização para procedimentos cirúrgicos avançados ou em pacientes com coagulopatias severas.

Pelos dados acima referidos, constata-se que uma atenção cuidada ao estado da cavidade oral, permite evitar não só infeções como também é essencial para um melhor prognóstico e para uma boa qualidade de vida do paciente.

## **2.7. Transplante renal**

### **i. Indicações para transplante do rim**

Muitos dos pacientes com doença renal crónica de estágio final, necessitam de fazer diálise, o que diminui a sua qualidade de vida. A hipótese de obter um transplante representa uma melhoria no seu dia-a-dia. As principais causas que levam a esta falência são os diabetes, a hipertensão, a glomerulonefrite entre outras. Com o desenvolvimento dos serviços médicos e do aumento do número de transplante realizados, o médico dentista começa também a ter uma maior afluência deste tipo de pacientes no seu consultório. É importante realçar que o dentista representa um papel ativo ao preparar o doente para o transplante, bem como no prestar de serviços após o mesmo (Georgakopoulou *et al.*, 2011).

É necessário existir uma boa comunicação entre o dentista e o nefrologista, para que o primeiro consiga saber qual a fase da doença e qual o tipo de tratamento que está definido. Desta forma consegue-se determinar qual a melhor altura para realizar os tratamentos necessários, para que as complicações advindas consigam ser limitadas (Georgakopoulou *et al.*, 2011).

### **ii. Lesões orais no paciente com transplante do rim**

Tal como nos outros transplantes a hiperplasia gengival está presente, devido à mesma terapêutica imunossupressora. Inicialmente começa nas papilas interdentárias e regiões labiais anteriores, ou seja no 2º e 5º sextante (Ghafari *et al.*, 2010). Usualmente é limitada à gengiva aderida, mas pode-se estender para coronal e interferir com a oclusão, mastigação e fala (Mansourian *et al.*, 2013).

O mecanismo de ação dos bloqueadores de canais de cálcio faz com que haja uma redução do cálcio livre no citoplasma, ao bloquear os tais canais. A síntese e libertação do processo de colagenase e metaloproteínases dos fibroblastos gengivais são fases dependentes deste cálcio que já não se encontra disponível. E é com este desequilíbrio

na produção e destruição do colagénio, que pode ser explicado o desenvolvimento da hiperplasia gengival (Mansourian *et al.*, 2013).

Num estudo realizado por Rezvani e colaboradores, observou-se que as mulheres tem mais frequentemente leucoplasia pilosa e os homens leucoedema. E que as mulheres tem maior incidência de ocorrência de duas lesões em simultâneo. Contudo não foi estatisticamente significativo (Rezvani *et al.*, 2014). O leucoedema geralmente é bilateral na mucosa jugal, e às vezes é observado nos bordos da língua. Normalmente sai após esticar a mucosa, mas reaparece mais tarde (ver Figura 6). Aumenta com a idade, mas não tem relação com o género e não é necessário tratamento (Gandolfo *et al.*, 2006).

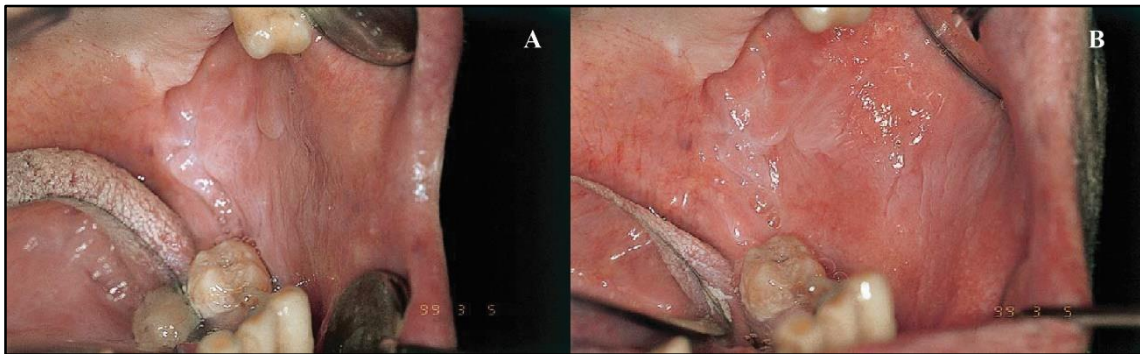


Figura 6. A: Leucoedema da mucosa jugal. B: Sua dissipação após esticar a mucosa. Adaptado de (Langlais *et al.*, 2009).

A ciclosporina e o tacrolimus aumentam o colagénio e os componentes extracelulares nos tecidos gengivais (ver Figura 7). Após descontinuar a CsA a hiperplasia gengival pára de crescer e por vezes ao substituir o medicamento pode ser benéfico. Os fatores da CsA que influenciam o desenvolvimento e agravamento da hiperplasia gengival são a dose, a duração, o estado oral e dentário, fatores genéticos e possivelmente a formulação química do medicamento (Rezvani *et al.*, 2014).

Se a medicação é obrigatória, é necessário realizar uma limpeza pelo profissional e um exame. O paciente deve também controlar no seu domicílio ao usar agentes anti-placa como a clorexidina que pode ser eficaz na prevenção da formação da placa e hiperplasia gengival. Em alguns casos o uso sistémico de ácido fólico também é eficaz. Ao usar metronidazol e azitromicina há uma diminuição da hiperplasia provocada pela

ciclosporina, pois estes antibióticos previnem a reprodução das fibras de colagénio aliado as suas características antimicrobianas. A hiperplasia começa 1 a 3 meses após o início da terapêutica com ciclosporina A (Rezvani *et al.*, 2014).



*Figura 7. Hiperplasia Gengival devido à Cs A em pacientes com transplante renal. A: Mulher de 60 anos, CsA durante 48 meses. B: Mulher de 65 anos, CsA durante 15 meses. C: Homem de 39 anos, CsA durante 62 meses. Adaptado de (Jiang *et al.*, 2013).*

A prevalência de hiperplasia gengival induzida pela CsA é descrita como 25% a 30%. Quanto mais alta a concentração de CsA sérica, mais severa a hiperplasia. Quando é dada em combinação com a prednisolona e micofenolato parece haver um efeito protetor na ocorrência e severidade, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e anti-proliferativas (Jiang *et al.*, 2013).

Doentes de transplante renal sofrem hipertensão (que a própria ciclosporina ajuda a aumentar) e por isso são prescritos bloqueadores de canais de cálcio, que por sua vez também influenciam na ocorrência e severidade da hiperplasia (Jiang *et al.*, 2013).

Num estudo realizado por Cota e colaboradores, conclui-se que a prevalência e severidade da hiperplasia é maior nos regimes à base de CsA, que tacrolimus e sirolimus e que é maior só no tacrolimus que só no sirolimus. O uso concomitante de bloqueadores dos canais de cálcio e a presença de inflamação gengival são variáveis fortemente associadas com a hiperplasia (Cota *et al.*, 2010).

A prevalência da candidíase oral nestes pacientes é de 9,4% a 46,7%. Os fatores sistémicos que promovem a candidíase são a dose dos imunossupressores, a diabetes mellitus, o retransplante, o uso prolongado de antibiótico, a leucopenia, os medicamentos xerostomizantes, já ter tido citomegalovírus, o vírus do herpes 6 e idade

avançada. Os fatores locais são a alteração da barreira da mucosa ou diminuição da qualidade/quantidade da saliva, uma higiene oral pobre e condição oral/dentária pobre, a presença de próteses sujas ou inadequadas, tratamentos com antibióticos ou corticosteroides locais, o fumar e trauma físico/químico (Silva-rocha *et al.*, 2014).

O tabaco influencia devido à diminuição salivar e na consequente alteração das propriedades antibacterianas, o que leva a um aumento da colonização oral pela *Candida albicans*. Geralmente é assintomática por isso é importante fazer exames constantes, no entanto pode ser mais severa no período pós-transplante (Lopez-Pintor *et al.*, 2013).

Os tipos de candidíase mais comuns por ordem decrescente são a estomatite protética, (5,4%), queilite angular (1,6%) e candidíase pseudomembranosa (0,4%). (ver Figura 8) (Lopez-Pintor *et al.*, 2013).



Figura 8. A: Estomatite protética. B: Queilite angular. C: Candidíase pseudomembranosa aguda. Adaptado de (Langlais *et al.*, 2009).

Os recetores do transplante encontram-se imunodeprimidos e assim suscetíveis a infeções virais, bacterianas e fúngicas, mas também a neoplasmas malignos. Adicionalmente a medicação imunossupressora pode promover independentemente lesões orais secundárias à toxicidade da mucosa, podendo ser sequelas do tacrolimus e do micofenolato mofetil (Philipone *et al.*, 2014).

A incidência do cancro do lábio nestes pacientes é de 5% a 22,9% e o carcinoma das células escamosas é mais frequente do que o carcinoma das células basais, numa razão de 1,8:1 (ver Figura 9). A ocorrência do carcinoma das células escamosas no lábio inferior está também descrita como sendo maior que na população saudável. O

desenvolvimento do cancro pode dever-se ao estado imunossuprimido mas também ao coexistirem fatores como o tabaco, o álcool e a exposição solar. Está definido que o risco aumenta com a exposição ao sol, e que certos imunossuppressores podem potenciar diretamente os danos da radiação UV. O cancro do lábio usualmente surge na camada epitelial do vermelhão, uma zona de transição entre o interior da mucosa labial e o exterior da pele do lábio (Lopez-Pintor *et al.*, 2011).



Figura 9. A: Carcinoma das células escamosas na comissura labial. B: Carcinoma das células basais no lábio inferior. Adaptado de (Langlais *et al.*, 2009).

O estudo de Lopez-Pintor e colaboradores demonstrou que a incidência de cancro nos pacientes com transplante renal está diretamente associado com o tipo de terapia imunossupressora, com a dose, e a duração do tratamento pós transplante. E demonstrou que o cancro do lábio é mais frequente nos regimes de CsA. No entanto o *European and the US Multicenter Trial* fez uma comparação entre a incidência com a CsA e o tacrolimus, não demonstrando diferenças. Tal como ocorre no resto da população é mais frequente nos homens. Mas ocorre em pacientes mais jovens, e os tumores do lábio e pele surgem em múltiplos *foci* (Lopez-Pintor *et al.*, 2011).

O uso dos mTOR como tratamento imunossupressor demonstrou-se capaz de reduzir a incidência de *novo* malignidades após o transplante. O uso de inibidores mTOR tem um potencial papel na prevenção e tratamento de cancro, pois podem atrasar o desenvolvimento de pré-malignidades, induzir regressão de lesões pré existentes e desacelerar a incidência de novos cancros (Lopez-Pintor *et al.*, 2011).

Como são vários os cuidados a ter neste tipo de pacientes, é importante que o dentista esteja atento em todas as fases deste processo, de forma a garantir a saúde e qualidade

de vida ao seu paciente. Ficam aqui descritos os cuidados a ter em cada uma dessas etapas:

### **iii. Cuidados prévios ao transplante**

A seguir apresenta-se de forma esquematizada quais os cuidados que o médico dentista deve ter com o seu paciente antes de se realizar o transplante:

- *História médica:* Determinar que outras patologias possam estar presentes e que necessitem de cuidados no consultório.
- *Medicação:* Pode afetar procedimentos dentários, interagir com a prescrição do dentista, bem como desenvolver manifestações orais. São eles os anticoagulantes,  $\beta$ -bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, etc. Como efeitos secundários desta medicação encontram-se a xerostomia, a hipotensão postural e a hiperglicemia. Há que ter cuidado com determinados medicamentos pois a função renal está diminuída e os seus níveis no plasma podem aumentar ou prolongarem-se. Muita da medicação usada nos procedimentos dentários é metabolizada nos rins, são exemplos os AINE's, analgésicos opioides e alguns antibióticos. Já o acetaminofeno e a codeína podem ser usados para controlo da dor no pós-operatório (Fabuel *et al.*, 2011).
- *Hemorragia/tratamento anticoagulante:* Os pacientes que são submetidos a diálise estão medicados com anticoagulantes e por isso deve-se fazer testes hematológicos (INR, PT, PTT, CBC). Ver Tabela 4 em anexo (Fabuel *et al.*, 2011).
- *Tratamento profilático com antibióticos:* Utilizado para prevenir uma infeção sistémica antes de um procedimento dentário invasivo (extrações, tratamento periodontal, tratamento endodôntico, apicectomias, colocação de componentes ortodônticos, implantes). O regime profilático para a endocardite bacteriana que está definido pela *American Heart Association's* é o seguinte: 2 g de amoxicilina via oral, uma hora antes do procedimento dentário. Se o paciente for alérgico à penicilina, a clindamicina é o antibiótico de escolha (600 mg via oral, uma hora antes). Caso o

paciente possua alguma infecção a nível periodontal ou um abscesso, o antibiótico deve ser administrado antes e depois do tratamento (Georgakopoulou *et al.*, 2011).

Quanto ao exame oral este não deverá ser invasivo, isto é não se deve realizar o controlo periodontal. É essencial rever a história dentária, e realizar radiografias de forma a se poder determinar um plano de tratamento. São dadas instruções de higiene oral (escovagem, uso de fio dentário, mudanças de hábitos alimentares, soluções de flúor e antissépticos como a clorexidina) (Georgakopoulou *et al.*, 2011).

Todos os problemas dentários devem ser tratados antes do transplante para que o corpo não rejeite o transplante e devido ao sistema imune que se encontra suprimido, a cooperação do organismo para lidar com infeções sistémicas é menor.

O plano de tratamento deve incluir terapia para a gengivite e periodontite. Cáries com um prognóstico favorável são restauradas, tratamentos endodônticos realizados, dentes com mau prognóstico que poderão ser fontes de bacteriemias são extraídos. (ver Tabela 5 em anexo). Brackets ortodônticos são removidos e próteses parciais devem ser ajustadas caso o paciente vá tomar CsA (pois provoca hiperplasia gengival). Quanto aos implantes, estes são adiados até que o estado de saúde fique estável e o transplante seja bem aceite pelo organismo. Caso haja necessidade de os colocar antes, deve haver um período de espera que permita a sua osteointegração. Deve-se considerar a administração de um anestésico local sem vasoconstritor, pois muitos dos pacientes são hipertensos. Quanto a analgésicos o mais indicado é o paracetamol, e deve-se evitar os AINE's. É ainda sugerido que as consultas sejam realizadas pela manhã, num ambiente calmo (Georgakopoulou *et al.*, 2011).

O dentista deve ainda estar ciente de que os pacientes que fazem diálise possuem um maior risco de serem infetados pelos vírus VIH, VHB, VHC e *Mycobacterium tuberculosis* (Georgakopoulou *et al.*, 2011).

#### **iv. Cuidados após o transplante**

Como os cuidados a ter antes do transplante já foram mencionados, de seguida serão referidos quais os cuidados que o médico dentista deve ter após a realização do transplante no seu paciente.

- Primeiros 6 meses após o transplante

Nesta altura os pacientes recebem uma elevada dose de medicamentos para evitar a rejeição do órgão e complicações sérias. Por isso apenas emergências dentárias são tratadas, em ambiente hospitalar e só depois de o médico especialista ter sido avisado. Nesta fase o tratamento é essencialmente paliativo e preventivo. O paciente é informado sobre os procedimentos de higiene oral (escova macia, pasta fluoretada e colutórios antissépticos). Deve deixar de fumar, beber, e alterar hábitos alimentares (comidas moles, alimentos que causem irritação, e comidas demasiado quentes devem ser evitadas). As próteses e aparelhos ortodônticos deverão ser removidos (Georgakopoulou *et al.*, 2011).

- Depois dos primeiros 6 meses

- *Se não há sinais de rejeição:* Dar instruções de higiene oral. O dentista deve realizar de forma segura a destartarização, tratamentos endodônticos e trabalhos de prótese fixa. As raspagens radiculares devem ser feitas em várias sessões, e em poucos dentes de cada vez. Se se fizerem extrações ou implantes deve-se pedir testes hematológicos (INR, PT, APTT, CBC). Aplicar medidas para prevenir hemorragias (sutura, celulose oxidada) e o nefrologista deve ajustar as doses dos anticoagulantes para evitar hemorragias (Georgakopoulou *et al.*, 2011).

A anestesia é a mesma que para os restantes pacientes (lidocaína, mepivacaína), pois os anestésicos locais são metabolizados no fígado, podendo ser usados de forma segura nos procedimentos dentários. A única diferença é que antes de anestésiar deve-se pedir ao paciente para bochechar com clorexidina durante 1 minuto (Fabuel *et al.*, 2011).

Em cada sessão deve-se procurar por lesões orais e malignidades relacionadas com a terapêutica imunossupressora. Exemplos são as infeções como a candidíase e o herpes oral recorrente secundário, que surgem frequentemente e a hiperplasia gengival. Os pacientes tem uma maior suscetibilidade para desenvolver displasia epitelial e carcinoma das células escamosas no lábio, devido a iatrogenia provocada pela imunossupressão. O que também aumenta a suscetibilidade da mucosa oral para vírus que estão relacionados com tumores, são exemplos o Sarcoma de Kaposi e o Linfoma Não-Hodgkin (Georgakopoulou *et al.*, 2011).

- *Se há sinais de rejeição:* qualquer tratamento dentário deve ser adiado, apenas as emergências podem ser realizadas, preferencialmente em ambiente hospitalar (Georgakopoulou *et al.*, 2011).

Como no consultório o médico dentista pode atender pacientes ainda em espera para receber um transplante, segue-se na Tabela 2 quais os cuidados a ter:

*Tabela 2. Controlo dentário em pacientes com falência renal. Adaptado de (Cerveró et al., 2008).*

---

1. Consulta com o nefrologista que dá informação sobre o estágio da doença, o tipo de tratamento, a melhor altura para o tratamento dentário, ou complicações que possam surgir.
  2. Antes de qualquer tratamento dentário fazer uma contagem sanguínea completa e testes de coagulação.
  3. Eliminar o mais cedo possível qualquer infeção oral, com consideração de profilaxia antibiótica.
  4. Monitorizar a pressão sanguínea antes e durante o tratamento, e administrar sedação para diminuir a ansiedade.
  5. O metabolismo e a eliminação de certos medicamentos fica alterada na falência renal. É necessário fazer alterações nas doses e frequências. Deve-se evitar administrar antibióticos aminoglicosídeos e tetraciclina devido à nefrotoxicidade. Penicilina, clindamicina e cefalosporinas podem ser administradas nas doses habituais, mas o intervalo deve ser mais longo. Em situações de dor o paracetamol é o analgésico não opioide de escolha. A aspirina possui atividade antiplaquetária e deve ser evitada em pacientes urémicos.
-

*Continuação da tabela 2. Controlo dentário em pacientes com falência renal. Adaptado de (Cerveró et al., 2008).*

---

Nos restantes AINE's (ibuprofeno, naproxeno, diclofenac sódico) deve ser reduzida a dose ou até mesmo evitar nos estádios mais avançados da doença (pois inibem prostaglandinas e geram um efeito hipertensivo). Os analgésicos narcóticos (codeína e morfina) são metabolizados pelo fígado, e por isso não necessitam de ajustes nas doses.

---

## **2.8. Transplante de células hematopoiéticas**

### **i. Indicações para o transplante de células hematopoiéticas**

Este tipo de transplante é utilizado para tratar doenças do foro oncológico e doenças onde existe uma deficiência grave de um ou mais subtipos de células produzidas na medula óssea, sendo exemplos a leucemia mieloblástica aguda, alguns tipos de linfomas e mielomas múltiplos. Neste tipo de transplante as células podem ser provenientes da medula óssea, do sangue periférico e do cordão umbilical (Hołowiecki, 2008).

### **ii. Lesões orais no paciente com transplante de células hematopoiéticas**

As manifestações orais deste tipo de transplante encontram-se bem descritas na literatura, existindo uma maior quantidade de informação documentada ao contrário dos restantes tipos. Podemos começar por referir que existe um consenso de que lesões na cavidade oral, como a doença periodontal severa e as lesões periapicais endodônticas, são potenciais focos de infeções sistémicas.

Estão incluídos como fatores de risco presentes na doença periodontal severa e que podem levar ao choque séptico um grande número de agentes patogénicos no sulco gengival e a perda de integridade da mucosa e do tecido ósseo, que influenciam a bacteriemia (Luiz *et al.*, 2008). Num estudo de 2008, Luiz e colaboradores observaram que nos 19 pacientes com condições orais insatisfatórias, revelou-se uma alta incidência de *Streptococcus viridans* no sangue no período pós-transplante, e um deles desenvolveu um choque séptico (Luiz *et al.*, 2008).

É assim recomendado a extração dos dentes com presença da doença periodontal severa 7 a 10 dias antes do período de aplasia pós-condicionamento. Caso seja necessário extrair no período de regime mieloblático, é recomendada a transfusão de plaquetas (se a contagem for  $< 50.000$  células/mm<sup>3</sup>) para evitar sangramentos excessivos. Como prevenção é obrigatória a remoção de cálculos supra e subgengivais e da placa bacteriana (Luiz *et al.*, 2008).

Devido a processos inflamatórios com origem no tecido pulpar, pode ocorrer uma perda óssea na região periapical do dente e que pode evoluir para abscessos, celulites ou lesões granulomatosas, levando assim à formação das denominadas lesões endodônticas periapicais.

Caso haja dor é recomendado o tratamento endodôntico ou a extração dentária. Caso seja assintomático e já tenha tratamento endodôntico recomenda-se a não intervenção antes do transplante, apenas o seu acompanhamento. O retratamento muitas vezes depende de intervenções restauradoras maiores (reabilitação protética parcial ou total) e por isso devem ser realizadas após a completa recuperação do paciente (Luiz *et al.*, 2008).

A ocorrência de mudanças salivares e de xerostomia encontra-se presente e como manifestações clínicas incluem a parotidite, o aumento do componente mucoso da saliva e a diminuição do fluxo salivar, que podem persistir até 1 ano após o transplante. Estas alterações acarretam desconforto oral, dor e aumento do risco de cáries e de outras infeções, bem como dificuldade na fala e disfagia. É necessário tratamento para a mucosite e fazer revisões à cavidade oral à procura de possíveis complicações (Fabuel *et al.*, 2011).

A mucosite nestes casos resulta principalmente da quimio/radioterapia prévia ao transplante. Esta pode ir de um suave eritema a uma severa ulceração da mucosa que pode causar dor intensa, interferindo com as funções orais. Surge pouco tempo depois do transplante e desaparece espontaneamente após 15-22 dias. Terapias alternativas são a crioterapia, administração de fatores de crescimento e laserterapia (Fabuel *et al.*, 2011).

Como medidas paliativas para a xerostomia é recomendado o uso de bochechos, géis ou pastas fluoretadas, bem como o uso de clorexidina 0,12% não alcoólica de forma a evitar a cárie rompante e a desmineralização dentária. Também se aconselha o uso de pilocarpina para estimular o fluxo salivar. Caso haja destruição do parênquima glandular pode-se recorrer a substitutos dos componentes salivares ou a bochechos para

lubrificação da mucosa, onde se inclui solução salina ou de bicarbonato de sódio (Luiz *et al.*, 2008).

Podem também ocorrer alterações dos tecidos dentários e craniofaciais. As alterações de desenvolvimento dentário são observadas com mais frequência em crianças com menos de 6 anos que foram submetidas a radioterapia intensa. Observam-se alterações na rizogênese (raízes curtas, de forma cônica, ou ausência de formação radicular que prejudica o crescimento do terço inferior da face), no encerramento apical precoce no 1º e 2º molar, hipoplasia de esmalte, amelogênese imperfeita, microdontia, alargamento da cavidade pulpar e agenesia de 3º molar (ver Figura 10). A nível da erupção esta parece não ser alterada. A radioterapia antes dos 5 anos consegue provocar uma redução do crescimento mandibular (5 vezes mais sensível que a maxila) (Luiz *et al.*, 2008).



Figura 10. A: Hipoplasia de esmalte. B: Amelogênese imperfeita. C: Microdontia. Adaptado de (Langlais *et al.*, 2009).

Pode surgir hipersensibilidade dentinária devido a alterações minerais associadas à retração gengival pós transplante. Está indicado o uso de pastas dentais dessensibilizantes e a aplicação de gel fluoretado. Quanto aos procedimentos restauradores devem ser realizados apenas quando houver um estado imunológico satisfatório e sem a presença da doença do enxerto contra o hospedeiro.

Quanto a tratamentos ortodônticos as suas forças devem ser mais leves para evitar reabsorções e num espaço de tempo mais reduzido. Recomenda-se uma remoção prévia à quimio/radioterapia do aparelho, bem como iniciar o tratamento apenas dois anos após o transplante (Luiz *et al.*, 2008).

Infeções fúngicas e virais encontram-se presentes em 15% a 56% dos pacientes com transplante, onde a mais comum é a *Candida albicans*. Esta é considerada a mais

patogénica e está associada à candidíase oral nas mais variadas formas clínicas (pseudomembranosa, crónica hiperplásica, atrófica, eritematosa e queilite angular). Fatores de risco são a mucosite oral, a neutropenia grave e persistente, uso de antibiótico de amplo espectro e de esteroides, doença do enxerto contra o hospedeiro e xerostomia. Pode-se realizar uma profilaxia com fluconazol e anfotericina B nos estados de neutropenia. Para regular a população fúngica o uso de bochechos de clorexidina e/ou nistatina é aconselhado (Luiz *et al.*, 2008).

Na família dos herpes vírus o subtipo herpes vírus humano 1 (HVH-1) surge frequentemente e as suas lesões geralmente são mais dolorosas, extensas e de reparação mais demorada que nos indivíduos saudáveis. Para o seu tratamento pode ser utilizado uma aplicação tópica e/ou intravenosa de aciclovir. Quanto ao citomegalovírus este pode ser reativado em períodos de imunossupressão que levam a um aumento da mortalidade e morbidade. As suas características clínicas são a formação de úlceras irregulares e profundas e superfície recoberta por uma pseudomembrana. Como tratamento é utilizado o Ganciclovir (ver Figura 11) (Luiz *et al.*, 2008).

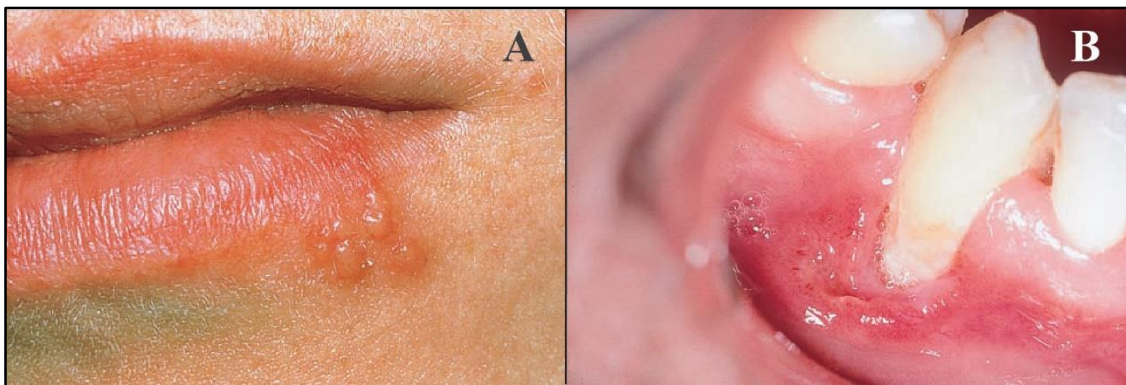


Figura 11. A: Herpes Simples recorrente. B: Úlcera gengival pelo citomegalovírus. Adaptado de ((Langlais *et al.*, 2009).

### iii. Doença do Enxerto contra o Hospedeiro

A doença do Enxerto vs. Hospedeiro é uma manifestação frequente neste tipo de transplantes, e existem duas subformas com diferentes características, a aguda e a crónica. A forma aguda ocorre num período menor que 100 dias após o transplante, e as manifestações orais são a xerostomia, mucosa liquenoide, lesões papulares, eritema, atrofia e ulceração. Na forma crónica, que pode ocorrer passado os 100 dias, inclui-se o

eritema da mucosa, atrofia da superfície lingual, alterações liquenoides da mucosa jugal, úlceras e um aumento da incidência de cancro oral do tipo células escamosas. No entanto hoje em dia a distinção entre a forma aguda e a crónica centra-se mais nas suas características clínicas que no período em que surgem (Margaix-Munoz *et al.*, 2015).

A doença do enxerto contra o hospedeiro ocorre quando as células T imunocompetentes que se encontram no enxerto, reconhecem os tecidos do recetor como estranhos. Isto leva a uma resposta imunológica que é capaz de destruir os tecidos do hospedeiro. Esta doença pode-se subdividir em aguda e crónica como já foi mencionado. É importante referir que esta pode ocorrer no transplante de órgãos sólidos (como o fígado), mas que se encontra mais associado ao das células hematopoiéticas (Arosa *et al.*, 2007).

A incidência e severidade da doença depende do grau de compatibilidade dos antígenos do complexo major de histocompatibilidade do dador e recetor, as suas idades (a idade populacional está a aumentar, o que levará a um aumento da incidência da doença), a fonte das células tronco, e o tipo de regime preparativo. Este tipo de complicação pode persistir desde meses a anos (Imanguli *et al.*, 2006). Segundo Margaiz-Munoz e colaboradores, nos últimos 10 anos a incidência da forma aguda tem-se mantido constante, enquanto a forma crónica aparentemente tem aumentado (Margaix-Munoz *et al.*, 2015).

#### **iv. Rejeição aguda do enxerto contra o hospedeiro**

É uma complicação frequente do transplante de células hematopoiéticas alogénicas provenientes da medula óssea. Este realiza-se quando existem doenças da medula óssea e em determinados cancros hematológicos. Esta forma tem uma incidência de 50 a 70% (Margaix-Munoz *et al.*, 2015) já as manifestações orais possuem uma prevalência que ronda os 33 a 50% e surgem com uma menor frequência que no do tipo crónico (Rosa-García *et al.*, 2006).

As características orais atribuídas ao tipo agudo, são: eritema generalizado da mucosa e ulcerações pseudomembranosas (ver Figura 12), mas também manifestações mais sugestivas do tipo crónico como estrias liquenoides hiperqueratóticas podem surgir. A

xerostomia também pode estar presente devido à quimioterapia, pois a maior parte são doentes terminais (Ion *et al.*, 2014).

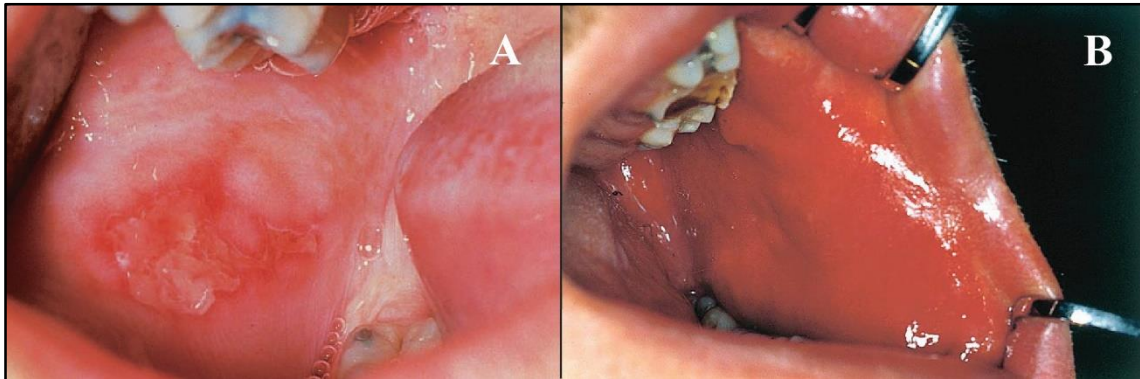


Figura 12. A: Úlcera induzida pela quimioterapia. B: Eritema generalizado. Adaptado de (Langlais *et al.*, 2009) (Gandolfo *et al.*, 2006).

Segundo um estudo realizado em 2014 por Ion e colaboradores, dos 21 pacientes com rejeição aguda, 5 tinham apenas manifestações orais, e em 3 o local inicial foi a cavidade oral. Ou seja, a sua presença é altamente preditiva desta complicação. Nos restantes, todos desenvolveram manifestações orais após o seu diagnóstico e início da terapia sistémica com corticosteroide. Retira-se assim a importância destes sinais/sintomas que levam a que o médico dentista possa ajudar a estabelecer um diagnóstico rápido, pois apesar de ser aparentemente pouco frequente, pode ser clinicamente severo (Ion *et al.*, 2014).

As lesões orais apresentam como características a sua elevada extensão, o eritema não específico irregular e ulcerações da mucosa queratinizada e não queratinizada. Os locais afetados são a mucosa jugal, a língua (face ventrolateral e dorso) (ver Figura 13), a mucosa labial e o palato duro e mole. Podem ser muito dolorosas e de rápida progressão, e estender-se do vermelhão dos lábios até ao palato mole. Mas para se fazer o diagnóstico pode-se ter em conta outros critérios, conforme descrito na Tabela 6 apresentada em anexo (Ion *et al.*, 2014).



*Figura 13. Doença aguda de rejeição do enxerto contra o hospedeiro na cavidade oral. Apresenta ulceração difusa na face ventrolateral da língua e nos lábios. Adaptado de (Langlais et al., 2009).*

Tendo em conta o acima referido, o médico dentista deve reforçar o seu paciente quanto à importância de uma adequada manutenção da saúde oral, deve estar apto para solucionar os efeitos laterais resultantes da terapêutica e deve estar atento à presença de periodontites/ gengivites que se possam tornar numa fonte de bacteriemia (Zimmermann *et al.*, 2015).

Quanto ao tratamento para estas lesões agudas, ainda não existe um protocolo bem definido. No entanto encontra-se descrito que as lesões orais se revertem após a iniciação da terapia sistémica corticosteroide. Mas, em alguns casos as manifestações começam precisamente após o início desta terapia, contudo acabam por se resolver. Através da ajuda de esteróides tópicos, a severidade e duração das lesões orais pode diminuir (Ion *et al.*, 2014). Segundo Margaix-Munoz e colaboradores o tratamento da forma aguda não impede o surgimento da forma crónica (Margaix-Munoz *et al.*, 2015).

É importante salientar que os procedimentos dentários devem ser adiados, mas caso haja uma emergência e seja necessário realizar um procedimento invasivo, a opção mais segura será a sua concretização em ambiente hospitalar com a aprovação de toda a equipa médica (Zimmermann *et al.*, 2015).

Como manutenção deve haver um controlo na modificação da dieta (comida mole, líquida e não cariogénica) e uso de terapia imunossupressora tópica intensa até se dar a resolução dos sinais e sintomas (Ion *et al.*, 2014) (Zimmermann *et al.*, 2015).

## v. Rejeição crónica do enxerto contra o hospedeiro

À semelhança da forma aguda é uma complicação frequente do transplante de células hematopoiéticas alogénicas provenientes da medula óssea, cuja prevalência ronda o 30 a 50% (Margaix-Munoz *et al.*, 2015), e a prevalência das suas manifestações orais é de 60 a 80%. Podem ser o primeiro sinal da rejeição crónica, e é de realçar que se podem dar mudanças morfológicas das lesões ao longo da doença (Rosa-García *et al.*, 2006).

As manifestações orais são a maior causa de morbilidade e perda de qualidade de vida nos sobreviventes de longo prazo. Estão incluídas: mudanças liquenoides, atrofia da mucosa, ulcerações (ver Figura 14), distúrbios no paladar e hipofunção das glândulas salivares. Esta última provoca uma destruição permanente do parênquima salivar, levando à diminuição salivar. Consecutivamente surgem cáries dentárias e superinfecções pela *Candida*, e o processo esclerodermatoso pode restringir de forma severa os movimentos de abertura da boca (Imanguli *et al.*, 2006).



Figura 14. Manifestações severas da doença crónica de rejeição do enxerto contra o hospedeiro na cavidade oral. Ulceração extensa na superfície dorsal da língua. Adaptado de (Imanguli *et al.*, 2006)

Já a esclerose da pele é um sintoma raro e tardio, no entanto leva a consequências graves, são exemplos a diminuição da mobilidade lingual, comprometimento da fala, dificuldades na mastigação e deformidades ao redor da cavidade oral. Surgem úlceras secundárias e a dor encontra-se presente, levando a uma falta de higiene oral (Meier *et al.*, 2011).

Os sintomas mais comuns e os primeiros a surgir são a dor oral e a sensibilidade à comida (alimentos picantes, ácidos, duros, ásperos, estaladiços). O desconforto oral encontra-se desta forma associado a uma diminuição da ingestão alimentar e a uma perda de peso. Deste modo o diagnóstico é feito através do exame clínico com avaliação dos sinais e sintomas, mas também através da história clínica, pois a rejeição aguda prévia é um forte indicador. Na Tabela 3 (e 7 em anexo) encontram-se sintetizados os sinais e sintomas mais comuns (Imanguli *et al.*, 2010).

De acordo com o *National Institutes of Health* (NIH) (Meier *et al.*, 2011) as manifestações clínicas na rejeição crónica podem se classificar de diferentes formas (ver Tabela 3):

Tabela 3. Manifestações clínicas na rejeição cGVHD. Adaptado de (Meier *et al.*, 2011).

<p style="text-align: center;"><b>Diagnóstico</b></p> <p>(Estabelecem a condição da forma crónica)</p>	<p>Lesões liquenoides, placas hiperqueratóticas, limitação de abertura devido a esclerose da pele.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Distintivas</b></p> <p>(Podem ajudar a suportar o diagnóstico da forma crónica) (Necessário exame histológico e radiológico)</p>	<p>Xerostomia, mucocelos, atrofia da mucosa, pseudomembranas, úlceras.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Características clínicas comuns</b></p> <p>(São iguais na forma aguda e crónica)</p>	<p>Gengivite, mucosite, eritema e dor.</p>

Uma outra manifestação é o Síndrome tipo Sjögren (ver Figura 15), que é caracterizado pela presença de hipossalivação e xerostomia devido à progressiva atrofia das glândulas salivares. Isto leva a que haja uma redução das funções relacionadas com a saliva (proteção contra infeções e danos epiteliais mecânicos e químicos) e do mesmo modo a remineralização dos dentes fica comprometida (levando a cáries dentárias cervicais).

Acabando por levar a limitações na comunicação verbal, na nutrição (mastigação, deglutição e paladar) e na reparação dos tecidos moles/tecidos periodontais, onde ocorre uma recessão gengival severa (ver Tabela 8 em anexo) (Meier *et al.*, 2011).

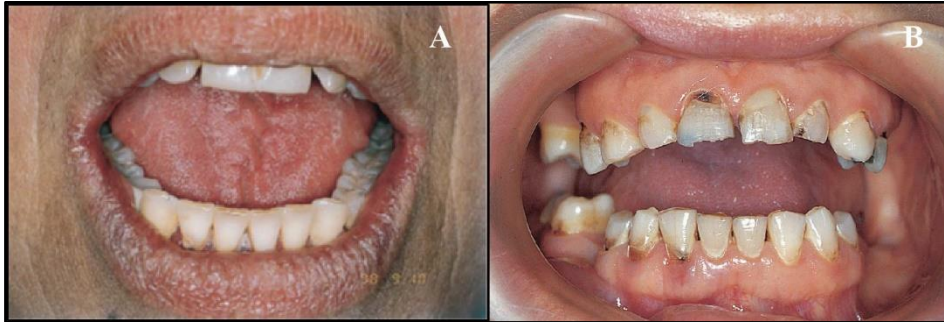


Figura 15. A: Síndrome de Sjögren, boca seca. B: Cáries num paciente com o mesmo síndrome. Adaptado de (Gandolfo *et al.*, 2006).

Nestes pacientes dão-se com frequência infeções bacterianas, víricas (herpes simples) e fúngicas (*Candida*), possivelmente devido à secura da boca e à imunossupressão. A saliva contém inúmeros factores importantes para a imunidade inata e adaptativa na mucosa, incluindo a secreção de IgA, mas a disfunção salivar pode predispor à colonização oral (Imanguli *et al.*, 2010).

A nível histológico a mucosa oral caracteriza-se pela presença de células epiteliais disqueratóticas, apoptose e infiltrados liquenóides inflamatórios abaixo da membrana basal. Já nas glândulas salivares é observada a presença de uma infiltração linfocitária no parênquima glandular e no tecido periductal. Com a sua progressão há uma destruição dos ácinos e é visível uma fibrose (Meier *et al.*, 2011).

Não existe nenhum consenso quanto à forma de avaliar e relatar o envolvimento das glândulas salivares *minors* com base na classificação histopatológica. O grau de infiltração das glândulas, e a fibrose e atrofia são indicadores de um dano de longa duração (ver Figura 16) (Imanguli *et al.*, 2010).

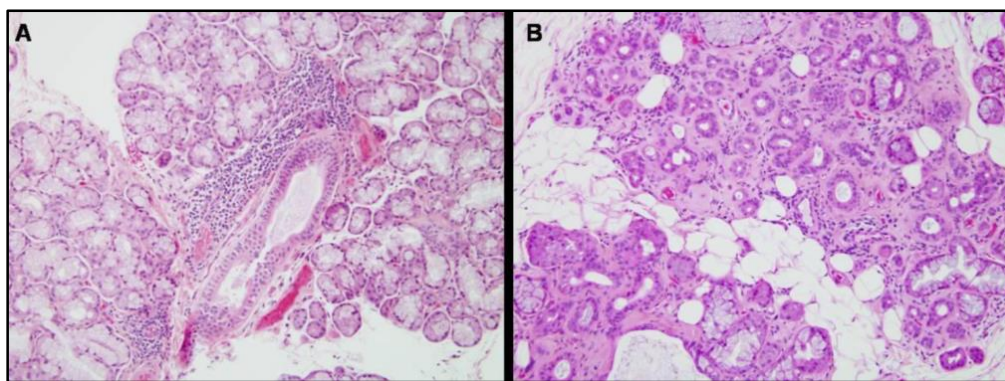


Figura 16. A: Fotomicrografia de uma glândula salivar que mostra uma inflamação periductal do tipo Sjögren. O infiltrado periductal é composto predominantemente de linfócitos (H&E, 200x). B: Atrofia severa com fibrose intersticial. A maior parte do parênquima acinar mucinoso foi perdido a partir deste lóbulo, substituído por metaplasia ductular e aumento do tecido adiposo peri-lobular. Há um ligeiro, infiltrado linfocitário predominante no interstício fibroso (H&E, 200x). Adaptado de (Imanguli *et al.*, 2010)

O NIH estabeleceu uma escala para medir a severidade da rejeição crónica, que depende das mudanças que se dão na mucosa (lesões liquenoides, eritemas, ulcerações, mucocelos) e da sua extensão (ver Tabela 9 em anexo).

É de referir que quando se fala do envolvimento oral, agrupa-se o envolvimento das glândulas e da mucosa. No entanto pode ser contra produtiva esta união, porque estas doenças são tratadas de forma diferente. Por exemplo: os agentes anti-inflamatórios tópicos são usualmente usados para a inflamação superficial da mucosa, mas esta terapia tópica é improvável que seja efetiva quando há envolvimento das glândulas salivares. Estes últimos beneficiam mais com o uso de agonistas colinérgicos, como a pilocarpina (Imanguli *et al.*, 2010).

Deste modo o envolvimento salivar acarreta consequências a nível nutricional, onde os índices de massa corporal são mais baixos e é relatado pelos pacientes uma maior dificuldade em deglutir comidas sólidas. Aliás estudos realizados parecem comprovar que existe uma associação entre a rejeição crónica e a perda de peso (Imanguli *et al.*, 2010).

Visto que não há *guidelines* estabelecidas neste caso, os autores sugerem a realização da avaliação da função salivar como nos casos da síndrome de Sjögren. Ou seja, fazer um

questionário (descrito pelo *American – European Consensus Group*) que avalia a presença e a duração dos sintomas. E também avaliar o grau de severidade da xerostomia numa escala de 0 a 10 pelo paciente. A avaliação da função das glândulas salivares é medida através da colheita de saliva durante 5 min num tubo de centrifugação de 50cc (Imanguli *et al.*, 2010).

Uma biópsia pode ser executada, no entanto parece não haver grande utilidade, pode é auxiliar a melhor estabelecer um plano de tratamento. Isto é, os pacientes num processo da doença já tardio manifestam-se com uma extensa destruição dos tecidos das glândulas salivares *minor* com fibrose e atrofia, onde provavelmente é menos esperado voltarem a ter de forma significativa a sua função. Contrariamente, pacientes com infiltração linfocitária mas destruição mínima das glândulas salivares estão mais aptos a beneficiar de um tratamento imunossupressivo (Imanguli *et al.*, 2010).

É de referir que apesar de existirem semelhanças ente a rejeição crónica e o Síndrome de Sjögren, também existem diferenças. São elas a menor prevalência de auto-anticorpos, e a nível histológico no Síndrome de Sjögren a infiltração linfocitária é mais pronunciada (Imanguli *et al.*, 2010).

Quanto ao tratamento para a rejeição crónica, os objetivos que o médico dentista deve ter em conta são a diminuição dos sintomas, a resolução das lesões dolorosas e a prevenção e controlo de complicações secundárias. Relembrar a importância da higienização oral, onde se pode aconselhar o uso de pastas dentífricas, evitar colutórios que tenham um sabor muito intenso e evitar comidas/bebidas ácidas, picantes, duras, carbonadas ou quentes (Meier *et al.*, 2011).

Na rejeição crónica na mucosa oral pode-se utilizar terapia tópica com corticosteroides, cuja eficácia vai depender da sua penetração ativa desde o exterior até ao interior e da sua regulação negativa na atividade linfocitária no tecido conjuntivo subepitelial, no local da inflamação do tecido. A potência do agente, a sua formulação e a sua duração e frequência são fatores que influenciam a eficácia da terapêutica (Treister *et al.*, 2012).

A formulação mais popular encontra-se sob a forma de solução, pois é a mais fácil de se utilizar. Na maioria dos casos usa-se a dexametasona oral (0.5 mg/5 mL) como terapia inicial. Existem estudos que revelam que a budesonida oral (3 mg/10 mL) também é eficaz. A solução deve permanecer na cavidade durante 5 min, e o paciente deve ser instruído para não ingerir alimentos ou bebidas nos 10/15 min seguintes. Por vezes pode-se fazer o bochecho até 4 vezes ao dia (Treister *et al.*, 2012).

Quando a doença é limitada ou é necessário terapia secundária intensiva, géis de elevada potência (fluocinonida) e ultra-potentes (clobetasol) podem ser aplicados diretamente na mucosa. Deve-se secar previamente o local com uma gaze. A frequência da terapia deve ser determinada pelos sintomas e pela resposta do paciente. A maior parte sente uma melhoria com a aplicação diária de 2 vezes, mas outros podem precisar de 4-6 vezes por dia (Treister *et al.*, 2012).

Em casos onde esta primeira linha não resulte, ou haja uma rejeição crónica oral severa com extensas ulcerações dolorosas (ver Figura 17), pode ser indicado o uso de clobetasol propionato em solução (0.1 mg/ mL), que demonstra ter resultados rápidos (Treister *et al.*, 2012).

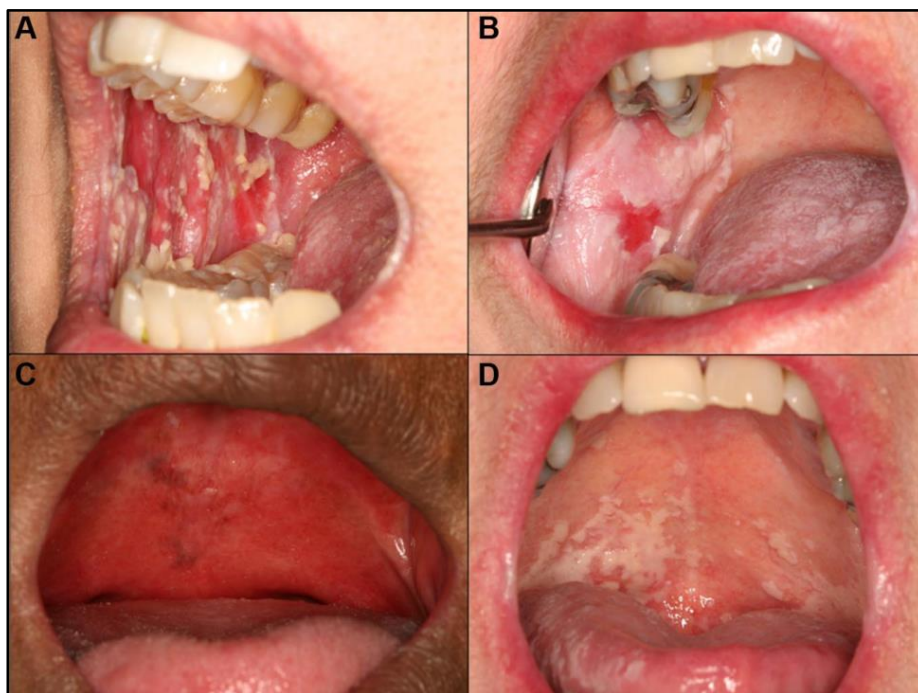


Figura 17. Candidíase oral em pacientes com rejeição crónica do enxerto contra o hospedeiro. Adaptado de (Treister *et al.*, 2012).

Estudos demonstram que a aplicação tópica de tacrolimus também pode ser muito eficaz. Este existe sob a forma de pomada, o que torna a sua aplicação em áreas extensas mais difícil, no entanto é o tratamento de escolha para os lábios, aquando o seu envolvimento (Mawardi *et al.*, 2010).

A corticoterapia intralesional é reservada para lesões ulcerosas dolorosas que são refratárias. Usa-se o composto acetonido de triamcinolona (40 mg/mL) que é injetado na base da úlcera (0.1 – 0.2 mL/cm<sup>2</sup>). Pode ter de ser usado durante várias semanas até à sua remissão completa (Meier *et al.*, 2011).

No tratamento da candidíase é importante saber que esta é comum surgir e desenvolver-se na primeira semana de terapia tópica com esteroides. Estes pacientes tem um risco acrescido devido à sua imunossupressão, ao uso intensivo de corticoterapia tópica (pois suprime a imunidade da mucosa oral), e à hipofunção das glândulas salivares. É importante o dentista alertar o seu paciente para os sinais e sintomas da infeção. As lesões da *Candida* podem apresentar-se como pseudomembranas brancas desiguais ou como um eritema difuso, cujos sintomas são o ardor e disfagia. Ou como um agravamento do que parecem ser os sintomas orais da rejeição crónica. O diagnóstico geralmente é feito clinicamente, mas pode também realizar-se uma cultura fúngica e um exame citológico (Treister *et al.*, 2012).

Quanto ao tratamento o dentista deve prescrever o fluconazol em comprimidos (100-200 mg) todos os dias durante uma semana na presença de infeção ativa. Prescrever também uma suspensão de nistatina profilática (5 mL) e se não houver interações medicamentosas sistémicas, pelo menos uma vez por semana fluconazol (200-400 mg) para prevenir a ocorrência ou recorrência da infeção (Treister *et al.*, 2012).

A rejeição crónica quando afeta as glândulas salivares os primeiros sintomas são a xerostomia, o ardor e a sensibilidade. É por isso importante manter uma boa hidratação, onde se pode utilizar produtos como sprays, géis e bochechos. Há ainda a possibilidade de usar estimulantes salivares (exemplo as pastilhas elásticas). A prescrição de sialagogos também pode ser eficaz na redução dos sintomas. São eles a pilocarpina (5

mg, 3 vezes por dia) como primeira escolha, e caso não funcione indica-se o cevimelelina (30 mg, 3 vezes por dia) durante pelo menos 8 semanas (Treister *et al.*, 2012).

Na presença de mucocelos superficiais (ver Figura 18), estes geralmente não necessitam de intervenção e são assintomáticos. Mas quando é necessário, a terapia tópica com esteroides pode diminuir a sua frequência e o seu número. Raramente surgem mucocelos sintomáticos que se desenvolvam em profundidade no tecido conjuntivo, necessitando de remoção cirúrgica (Treister *et al.*, 2012).



Figura 18. Mucocelos superficiais múltiplos no palato. Adaptado de (Treister *et al.*, 2012).

Na rejeição crónica o esclerodermóide é uma complicação pouco frequente que se pode dar. Nos pacientes que têm trismos, o dentista pode aconselhar fisioterapia intensiva e de longo prazo. Já em áreas localizadas com uma fibrose severa, o paciente pode beneficiar de uma cirurgia para interromper essa banda fibrótica (ver Figura 19), o que leva a uma maior mobilidade e a uma melhoria dos sintomas. O uso de corticoterapia intralesional também pode ser considerado (Treister *et al.*, 2012).



*Figura 19. Presença de trismus severo secundário a uma rejeição crônica do enxerto contra o hospedeiro associado a uma fibrose da mucosa. Adaptado de (Treister et al., 2012).*

Podem surgir complicações a longo prazo, por exemplo nos pacientes pediátricos em consequência de uma terapia prévia, podem ocorrer anormalidades no crescimento dos dentes e da mandíbula. Além disso estes apresentam menos queixas que os adultos quanto à xerostomia, disfagia e alterações no paladar. No entanto os estudos não são conclusivos se realmente há uma diferença para com os adultos na manifestação dos sintomas, ou se se deve a problemas do desenvolvimento cognitivo. Por isso há que se ter em atenção o questionário feito a estas e aos seus responsáveis (Treister *et al.*, 2012).

Quanto às cáries dentárias é preciso ter em atenção a sua rápida progressão, que pode levar a tratamentos dentários extensos, a extrações e a custos significativos a nível económico mas também social. As cáries rompantes são uma complicação pouco reconhecida da rejeição crónica, no entanto o dentista deve manter-se atento a desmineralizações de cor branco/calcário (ver Figura 20) (Zimmermann *et al.*, 2015). Estas ocorrem nas margens cervicais e nas faces interproximais devido à acumulação de placa bacteriana em resultado da diminuição do fluxo salivar. Por sua vez ocorre uma negligência na higiene oral devido ao desconforto que o paciente sente ao escovar os dentes (Treister *et al.*, 2012).



*Figura 20. Cáries dentárias cervicais rompantes em todos os dentes, num paciente com rejeição crónica do enxerto contra o hospedeiro nas glândulas salivares. A seta indica a zona de desmineralização.*

*Adaptado de (Treister et al., 2012).*

O médico deve instruir o paciente para manter uma dieta não cariogénica (evitar carboidratos refinados, bebidas açucaradas) e uma boa higiene oral. Caso não seja possível escovar os dentes, o dentista deve aconselhar os bochechos com água. Pode também prescrever um gel de fluoreto de sódio a 1.1% para o domicílio, e em consulta colocar verniz fluoretado até 2 vezes por ano. O profissional deve ainda realizar radiografias interproximais para despiste de cáries que devem ser tratadas o mais rápido possível e de forma definitiva (Treister *et al.*, 2012).

Os sobreviventes do transplante de medula óssea possuem um risco aumentado de desenvolverem malignidades secundárias, incluindo o carcinoma das células escamosas da mucosa oral (ver Figura 21). A percentagem ronda os 3,4% a 13,2% (Noguchi *et al.*, 2010). O tempo médio desde o transplante até à formação do tumor sólido são cerca de 7 anos (2-10 anos a iniciar) (Meier *et al.*, 2011).



*Figura 21. Carcinoma células escamosas na região posterior do vestíbulo, num paciente com história prévia de cGVHD na mucosa. Lesão ulcerada, exofítica e endurecida. Adaptado de (Treister et al., 2012).*

Nos pacientes recetores de transplante de células hematopoiéticas alogénico, praticamente todos experienciam uma desregulação imune e uma disfunção das células T após o dito enxerto, o que leva a uma instabilidade genómica, especialmente durante o primeiro ano. As células do tumor podem-se desenvolver e proliferar devido à toxicidade do “regime condicionador”, à imunossupressão prolongada (ciclosporina, tacrolimus, corticosteroides), à falha dos mecanismos imunes de vigilância, à falta de células T mediadas pela supressão reguladora que normalmente controla a proliferação dos linfócitos B, ou irritação inflamatória contínua da rejeição crónica (Meier *et al.*, 2011).

Este carcinoma não provoca necessariamente uma ameaça à vida, no entanto encontra-se associado a uma morbilidade significativa devido à dor e à disfunção, à restrição alimentar e a complicações secundárias (Treister *et al.*, 2012).

Segundo um estudo realizado em 12.229 pacientes, dos 16 que desenvolveram o carcinoma, 11 deles receberam terapia imunossupressora durante 2 ou mais anos. E todos eles se encontravam associados à rejeição do enxerto contra o hospedeiro. Neste estudo concluiu-se ainda que os locais mais frequentes do carcinoma são a língua, glândulas salivares, lábios e gengiva (Curtis *et al.*, 2005).

O risco de malignização aumenta com a dose e a duração do tratamento, e também se o regime terapêutico for constituído por azatioprina mais ciclosporina e corticosteroides

(caso haja uma elevada dose acumulada de corticosteroides após um tratamento prolongado - 3 anos) (de Araújo *et al.*, 2014).

Acredita-se que a terapia imunossupressora causa o carcinoma devido a um efeito carcinogénico ou ao aumento deste efeito noutros agentes, combinados com o seu efeito imunossupressor. Como exemplo existe a azatioprina que tem sido referida como um agente mutagénico e que está associada à promoção de malignidades secundárias quando usada no tratamento da rejeição crónica. Já a ciclosporina não se encontra diretamente associada ao aumento de risco para o carcinoma, mas acredita-se que é capaz de induzir mudanças fenotípicas, e promover crescimento tumoral, incluindo invasão (de Araújo *et al.*, 2014).

Quanto ao tacrolimus este tem sido sugerido como potencial promotor da carcinogénese, quando aplicado de forma tópica, não só devido às suas propriedades imunossupressoras, que ao ativar vias de proteína-cinase ativada por mitogénios promovem a divisão celular, mas também inibindo a reparação do ADN dos queratinócitos (Mawardi *et al.*, 2011).

Outros fatores que aumentam o risco são o género masculino, a rejeição crónica do enxerto contra o hospedeiro, radiação no corpo todo, o tempo após transplante (quando é maior que 10 anos o risco relativo é de 77,9%) e infeções víricas (Chien *et al.*, 2015).

Nos possíveis mecanismos para se dar o desenvolvimento do carcinoma incluem-se as mutações devido à radiação, a inflamação relacionada com a rejeição crónica, a imunossupressão prolongada devida terapia para a rejeição crónica, os efeitos carcinogénicos e citotóxicos devido à terapia imunossupressora e a combinação destes (Mawardi *et al.*, 2011).

Quanto ao carcinoma das células escamosas, como todos os pacientes com cGVHD tem um risco aumentado de o desenvolver, há necessidade de o médico dentista realizar o exame extra e intraoral periodicamente com a ajuda de uma adequada fonte de luz. No exame extraoral deve ser feita uma palpação cuidada na procura de eventuais linfadenopatias cervicais e/ou mandibulares. A nível intraoral deve haver uma inspeção

atenta à procura de possíveis alterações a nível da textura, cor e continuidade do epitélio (ver Figura 22). Como exemplos tem-se a presença de massas focais, de placas de aparência atípica, de ulcerações necróticas/não cicatrizantes e endurecimento. Áreas com mudanças suspeitas devem ser alvo de uma biópsia incisional e consequente exame histológico (Santos e Teixeira, 2007; Treister *et al.*, 2012).

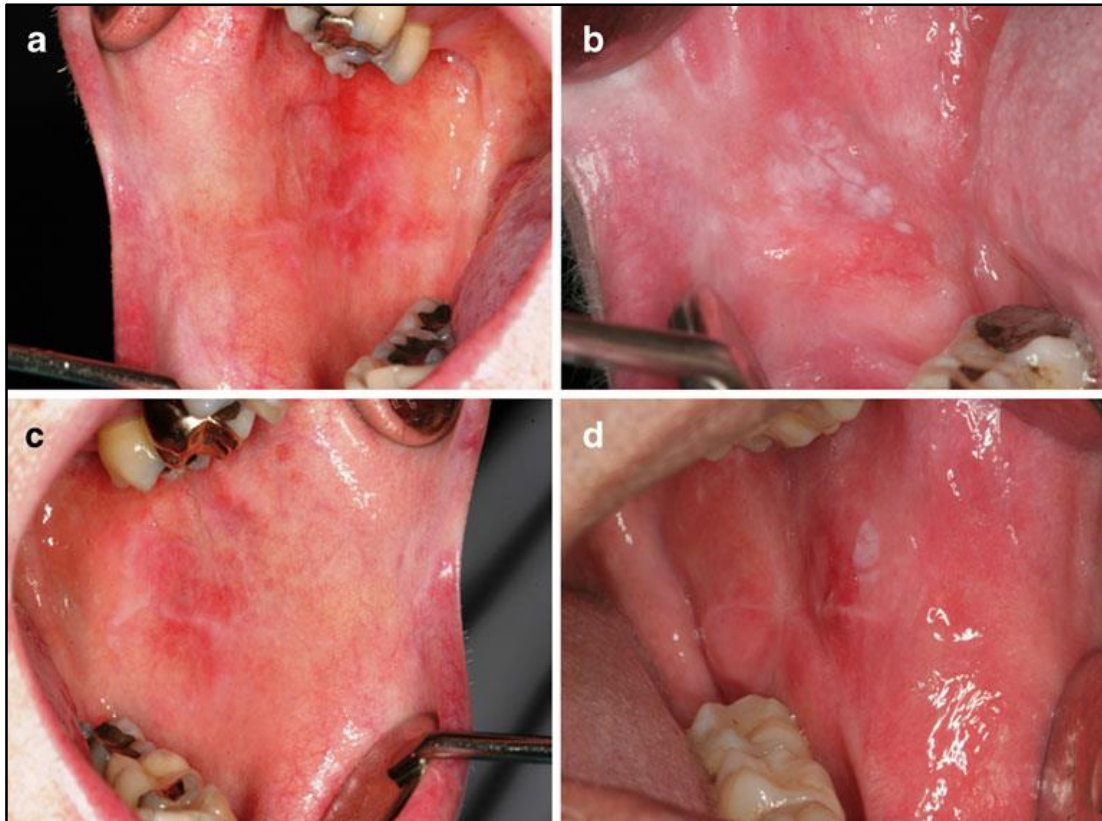


Figura 22. Diagnósticos diferenciais. A: Rejeição crónica do enxerto contra o hospedeiro. B: Carcinoma células escamosas. C: Líquen planus. D: Neoplasia intraepitelial escamosa nível 1 Adaptado de (Meier *et al.*, 2011).

Torna-se necessário a realização de exames à cavidade oral e uma inspeção da face e região cervical todos os anos, na tentativa de facilitar um diagnóstico o mais cedo possível. Pode-se realizar uma documentação fotográfica e usar técnicas de imagem para ajudar. Quanto ao tratamento é necessário realizar consultas de *follow up*, e evitar fatores de risco para o cancro oral, como o tabaco, o álcool e a exposição à radiação ultra-violeta.

Baseado na literatura consultada é necessário pôr em prática medidas preventivas antes e após o transplante da medula óssea, de forma a evitar infeções bacterianas

oportunistas, incluindo o tratamento de focos dentários infecciosos, para evitar a sua disseminação.

É sugerido que tratamentos dentários, como eliminação de cáries, exodontias, tratamentos periodontais e aplicações tópicas de gel fluoretado, se devam realizar 2 a 3 semanas antes da quimioterapia, aplicando uma profilaxia medicamentosa com aciclovir, fluconazol, trimetoprim, sulfametoxazol e clorexidina como prevenção contra os microrganismos oportunistas.

Nos primeiros 12 meses após o transplante deve-se evitar os tratamentos dentários de rotina, incluindo a avaliação periodontal. Caso haja uma emergência deve-se ponderar a administração de profilaxia antibiótica, e também se pode considerar a administração de IgG, corticosteroides e transfusão de plaquetas (Zimmermann *et al.*, 2015). Nesta fase é importante indicar ao paciente quais os cuidados a ter para o tipo de lesão que apresenta e que já foram mencionados anteriormente, como por exemplo a possibilidade de uso de saliva artificial ou pilocarpina para o controlo da hipossalivação (Rosa-García *et al.*, 2006).

### III. CONCLUSÃO

Após a análise da bibliografia consultada é possível perceber que a realização de um transplante se encontra intimamente relacionado com a cavidade oral. São várias as manifestações clínicas que se apresentam e que são importantes que o profissional de saúde as tenha presentes para que as possa controlar.

É importante perceber que manter cuidados prévios ao transplante é essencial, para que se possam prevenir bacteriemias e se possa organizar um plano de tratamento onde são calculados os melhores estádios para se concretizar cada tratamento. Nesta etapa é essencial uma abordagem multidisciplinar, onde se recomenda uma consulta com o especialista da área a que corresponde o transplante e outra com o médico dentista. Desta forma pretende-se educar o paciente quanto à manutenção de uma higiene oral adequada, e ainda para se avaliar o estado dentário e criar um estudo radiográfico e definir o tratamento antes, durante e após o transplante (Fabuel *et al.*, 2011).

Deve-se também ter cuidado com a medicação que é prescrita pois pode interagir com a terapêutica já instituída, mas também ter em atenção os órgãos onde é metabolizada, não colocando em risco o seu já limitado funcionamento. Todos os cuidados a ter encontram-se resumidos na Tabela 10 em anexo (Fabuel *et al.*, 2011).

Em relação ao tema desta dissertação, constata-se que as lesões orais surgem após a realização do transplante e por isso o seu controlo é mandatário para que se consiga melhorar a qualidade de vida do paciente, que já por si se encontra numa situação debilitante. Estas lesões podem alterar a estética, a fonação e a mastigação, podendo levar a uma diminuição do índice de massa corporal (Fabuel *et al.*, 2011).

As lesões são independentes do tipo de transplante, pois resultam na maior parte da terapêutica instituída para controlar a rejeição do transplante. São exemplos das lesões a *Candidíase* (Silva-rocha *et al.*, 2014), a hiperplasia gengival (Mansourian *et al.*, 2013), a xerostomia e mudanças salivares (Fabuel *et al.*, 2011), infeções pelo herpes simples vírus (Zuckerman *et al.*, 2009) e pelo citomegalovírus (Razonable *et al.*, 2013), alterações no desenvolvimento ósseo e dentário (Nappalli e Lingappa, 2015), a doença

do enxerto contra o hospedeiro (Margaix-Munoz *et al.*, 2015) e neoplasias (de Araújo *et al.*, 2014). Apesar desta concordância entre os diferentes tipos de transplantes abordados, determinada bibliografia refere a presença de lesões específicas como as patologias da língua no transplante hepático (Golla *et al.*, 2004) (Fabuel *et al.*, 2011).

Apesar dos cuidados referidos acima, nos três primeiros meses após o transplante, é recomendado apenas o tratamento de emergências dentárias em ambiente hospitalar e só após estes três meses, o tratamento dentário eletivo pode ser realizado. Inclusive só se considera o período mais seguro para a realização de tratamentos dentários após seis meses do transplante. Por isso é tão importante existir um acompanhamento prévio, para que se tente minimizar e até mesmo evitar as comorbilidades. Contudo é importante ressaltar que, caso haja uma rejeição, apenas os tratamentos de emergência são recomendados. Ver a Tabela 11 em anexo que resume os cuidados após o transplante (Fabuel *et al.*, 2011).

Através da análise da bibliografia disponível, observa-se que a doença do enxerto contra o hospedeiro é um dos efeitos laterais mais descritos na literatura, aliás a sua prevalência ronda os 40 a 70% após o transplante de células hematopoiéticas e as suas manifestações orais rondam os 80% só no cGVHD (Nappalli e Lingappa, 2015). Lesões liquenoides, placas hiperqueratóticas, mucosite, dor e restrição da abertura da boca são alguns exemplos das manifestações orais que podem surgir (Margaix-Munoz *et al.*, 2015).

Uma outra manifestação oral que pode surgir e que pode acarretar riscos significativos para a saúde do paciente é a transformação maligna, cuja prevalência após a realização do transplante está descrita entre 2,3 e 31% entre os vários tipos de transplantes abordados nesta dissertação. Através desta análise bibliográfica observa-se que o tipo mais frequente é o carcinoma das células escamosas e de seguida o carcinoma das células basais e que o local onde ocorre com mais frequência é nos lábios (Nappalli e Lingappa, 2015).

Todavia o problema que se coloca é o facto de ainda não existirem protocolos estabelecidos, por onde o dentista se possa orientar. São muitos os estudos conduzidos

aos efeitos adversos e laterais da terapêutica medicamentosa, mas quanto às manifestações das lesões para cada tipo de transplante e quais os seus potenciais tratamentos, apenas existem propostas. Porém os artigos já presentes são úteis pois demonstram que de facto existe uma relação com a cavidade oral, e são também vantajosos pois relembram ainda ao médico dentista quais as limitações presentes consoante o órgão em fase terminal, e quais as suas implicações nos procedimentos dentários diários na sua prática clínica. Conclui-se que é importante o médico dentista perceber o estado geral e quais as limitações de cada transplante, para que possa controlar e curar as mais variadas manifestações orais, de forma a manter uma boa qualidade de vida no seu paciente.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

Alraies, M. C. e Eckman, P. (2014). Adult heart transplant: indications and outcomes. *Journal of Thoracic Disease*, 6 (8), pp. 1120-1128.

Arosa, F. A., Cardoso, E. M. e Pacheco, F. C. (2007). *Fundamentos de Imunologia*, Lisboa, Lidel.

Asst (2010). Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação. Relatório Estatístico 2010. [Em linha]. Disponível em <[http://www.asst.min-saude.pt/SiteCollectionDocuments/relatorio\\_2010.pdf](http://www.asst.min-saude.pt/SiteCollectionDocuments/relatorio_2010.pdf)> [Consultado em 05/07/2015].

Cerveró, A. J., *et alii.* (2008). Dental management in renal failure: Patients on dialysis. *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirurgia Bucal*, 13 (7), pp. 419-426.

Chien, S. H., *et alii.* (2015). Use of azathioprine for graft-vs-host disease is the major risk for development of secondary malignancies after haematopoietic stem cell transplantation: a nationwide population-based study. *British Journal of Cancer*, 112 (1), pp. 177-184.

Committee, S. T. (2004). Drug-Associated Gingival Enlargement. *Journal of Periodontology*, 75 (10), pp. 1424-1431.

Cota, L. O., *et alii.* (2010). Gingival overgrowth in subjects under immunosuppressive regimens based on cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus. *Journal of Clinical Periodontology*, 37 (10), pp. 894-902.

Curtis, R. E., *et alii.* (2005). Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood Journal*, 105 (10), pp. 3802-3811.

De Araújo, R. L. F., *et alii.* (2014). Oral cancer after prolonged immunosuppression for multiorgan chronic graft-versus-host disease. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 36 (1), pp. 65-68.

Dongari-Bagtzoglou, A., *et alii.* (2009). Oral Candida infection and colonization in solid organ transplant recipients. *Oral Microbiology and Immunology*, 24 (3), pp. 249-254.

Fabuel, L. C., *et alii.* (2011). Dental management in transplant patients. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 3 (1), pp. e43-e52.

Gandolfo, S., Scully, C. e Carrozzo, M. (2006). Oral Medicine. *Philadelphia*, Elsevier.

Georgakopoulou, E. A., *et alii.* (2011). Dental management of patients before and after renal transplantation. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 13 (4), pp. 107-112.

Ghafari, A., *et alii.* (2010). Gingival Enlargement and Its Risk Factors in Kidney Transplant Patients Receiving Cyclosporine A. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 4 (1), pp. 66-70.

Golla, K., Epstein, J. B. e Cabay, R. J. (2004). Liver disease: Current perspectives on medical and dental management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 98 (5), pp. 516-521.

Guggenheimer, J., *et alii.* (2007). Dental health status of liver transplant candidates. *Liver Transplantation*, 13 (2), pp. 280-286.

Guggenheimer, J., Mayher, D. e Eghtesad, B. (2005). A survey of dental care protocols among US organ transplant centers. *Clinical Transplantation*, 19 (1), pp. 15-18.

Hołowiecki, J. (2008). Indications for hematopoietic stem cell transplantation. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 118 (11), pp. 658-662.

Imanguli, M. M., *et alii.* (2010). Salivary gland involvement in chronic graft-versus-host disease: prevalence, clinical significance, and recommendations for evaluation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16 (10), pp. 1362-1369.

Imanguli, M. M., *et alii.* (2006). Chronic graft versus host disease of oral mucosa: review of available therapies. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 101 (2), pp. 175-183.

Ion, D., *et alii.* (2014). Characterization of oral involvement in acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 20 (11), pp. 1717-1721.

Jiang, L., *et alii.* (2013). Serum cyclophilin A concentrations in renal transplant recipients receiving cyclosporine A: clinical implications for gingival overgrowth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116 (4), pp. 447-454.

Langlais, R. P., Miller, C. S. e Nield-Gehrig, J. S. (2009). Color Atlas of Common Oral Diseases. *Philadelphia*, Lippincott Williams & Wilkins.

Lins, L. e Bastos, J. (2014). Oral health protocol for liver transplant patients. *Transplantation Technology*, 2 (1), pp. 1-8.

Lins, L., *et alii.* (2011). Oral health profile of cirrhotic patients awaiting liver transplantation in the Brazilian Northeast. *Transplantation Proceedings*, 43 (4), pp. 1319-1321.

Lopez-Pintor, R. M., *et alii.* (2011). Lip cancer in renal transplant patients. *Oral Oncology*, 47 (1), pp. 68-71.

Lopez-Pintor, R. M., *et alii.* (2013). Oral candidiasis in patients with renal transplants. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 18 (3), pp. e381-e387.

Luiz, A. C., *et alii.* (2008). Oral alterations and oral care in bone marrow transplant patients. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30 (6), pp. 480-487.

Mansourian, A., *et alii.* (2013). Comparison of oral lesion prevalence between renal transplant patients and dialysis patients. *Journal of Dentistry*, 10 (6), pp. 487-493.

Margaix-Munoz, M., *et alii.* (2015). Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. *Journal of Clinical Experimental Dentistry*, 7 (1), pp. e138-e145.

Mawardi, H., *et alii.* (2011). Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplantation*, 46 (6), pp. 884-891.

Mawardi, H., *et alii.* (2010). Combined topical dexamethasone/tacrolimus therapy for management of oral chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation*, 45 (6), pp. 1062-1067.

Meier, J. K., *et alii.* (2011). Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clinical Oral Investigations*, 15 (2), pp. 127-139.

Montebugnoli, L., Servidio, D. e Bernardi, F. (2000). The role of time in reducing gingival overgrowth in heart-transplanted patients following cyclosporin therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 27, pp. 611-614.

Montebugnoli, L., Servidio, D. e Prati, C. (2002). Effectiveness of metronidazole gel on cyclosporine-induced gingival overgrowth in heart transplant patients. *Clinical Oral Investigations*, 6 (1), pp. 24-27.

Nappalli, D. e Lingappa, A. (2015). Oral manifestations in transplant patients. *Dental Research Journal*, 12 (3), pp. 199-208.

Noguchi, K., *et alii.* (2010). A case of tongue carcinoma associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Australian Dental Journal*, 55 (2), pp. 200-202.

Perdigao, J. P., *et alii.* (2012). Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70 (3), pp. e177-e184.

Philipone, E., *et alii.* (2014). Oral ulcerations as a sequela of tacrolimus and mycophenolate mofetil therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 118 (6), pp. e175-e178.

Pollard, J. D., *et alii.* (2000). Head and Neck Cancer in Cardiothoracic Transplant Recipients. *The Laryngoscope*, 110 (August), pp. 1257-1261.

Radmand, R., *et alii.* (2013). Pre-liver transplant protocols in dentistry. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 115 (4), pp. 426-430.

Razonable, R. R., Humar, A. e Practice, A. S. T. I. D. C. O. (2013). Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, 13, pp. 93-106.

Rezvani, G., *et alii.* (2014). Oral Manifestations of Allograft Recipients Before and After Renal Transplantation. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 25 (2), pp. 278-284.

Ribeiro, P. M., *et alii.* (2011). Presence of *Candida* spp. in the oral cavity of heart transplantation patients. *Journal of Applied Oral Science*, 19 (1), pp. 6-10.

Rojas, G., *et alii.* (2012). Integrity of the oral tissues in patients with solid-organ transplants. *Journal of Transplantation*, 2012, pp. 1-8.

Rosa-García, E., Bologna Molina, R. e Jesús Vega González, M. T. (2006). Graft-versus-host disease, an eight case report and literature review. *Oral Medicine and Pathology*, 3 (1), pp. 486-492.

Santos, L. L. e Teixeira, L. M. (2007). *Oncologia Oral*, Lousã, Lidel.

Santos, P. S. D. S., Fernandes, K. S. e Gallottini, M. H. C. (2012). Assessment and management of oral health in liver transplant candidates. *Journal of Applied Oral Science*, 20 (2), pp. 241-245.

Seeley, R., Tate, P. e Stephens, T. D. (2007). *Anatomia e Fisiologia*, Loures, Lusociência.

Shah, A. T., Wu, E. e Wein, R. O. (2013). Oral squamous cell carcinoma in post-transplant patients. *American Journal of Otolaryngology*, 34 (2), pp. 176-179.

Siahi-Benlarbi, R., *et alii.* (2010). Caries-, Candida- and Candida antigen/antibody frequency in children after heart transplantation and children with congenital heart disease. *Pediatric Transplantation*, 14 (6), pp. 715-721.

Silva-Rocha, W. P., *et alii.* (2014). Candida species distribution , genotyping and virulence factors of Candida albicans isolated from the oral. *BMC Oral Health*, 14 (20), pp. 1-9.

Silveira, F. P. e Kusne, S. (2013). Candida infections in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, 13, pp. 220-227.

Somacarrera, M. L., Lucas, M. e Acero, J. (1996). Reversion of gingival hyperplasia in a heart transplant patient upon interruption of cyclosporine therapy. *Journal of the Special Care in Dentistry Association*, 16 (1), pp. 18-21.

Strachan, D., Burton, I. e Pearson, G. J. (2003). Is oral azithromycin effective for the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia in cardiac transplant recipients?. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 28, pp. 329-338.

Treister, N., *et alii.* (2012). How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood Journal*, 120 (17), pp. 3407-3418.

Yagdi, T., *et alii.* (2009). Malignancy after heart transplantation: analysis of 24-year experience at a single center. *Journal of Cardiac Surgery*, 24 (5), pp. 572-579.

Yuan, A. e Woo, S. B. (2015). Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119 (1), pp. 35-47.

Zimmermann, C., *et alii.* (2015). Dental treatment in patients with leukemia. *Journal of Oncology*, 2015, pp. 1-14.

Zuckerman, R., Wald, A. e Practice, A. S. T. I. D. C. O. (2009). Herpes simplex virus infections in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 9, pp. S104-S107.

## ANEXOS

*Tabela 4. Métodos sugeridos para controlar uma possível hemorragia. Adaptado de (Georgakopoulou et al., 2011).*

---

- Uso de gaze de celulose oxidada
- Fibras de colagénio
- Sutura
- Enxaguos com ácido tranexâmico (10-15mg/kg por dia em 2-3 doses)
- Administração de vitamina K

---

*Tabela 5. Indicações de extração antes do transplante. Adaptado de (Georgakopoulou et al., 2011).*

---

- Mobilidade dentária (bolsas periodontais > 5-6 mm)
- Problemas endo-perio
- Lesões periapicais
- Caries muito profundas ou extensas

---

Tabela 6. Critérios de diagnóstico para a doença aGVHD na cavidade oral. Adaptado de (Ion et al., 2014).

<b>Manifestação clínica</b>	<b>Descrição</b>
<b>Mucosa oral</b>	Eritema não específico. Ulcerações na mucosa oral, como o vermelhão do lábio.
<b>Doença de rejeição a nível sistémico</b>	Lesões orais tipicamente desenvolvidas em associação com manifestações clássicas na pele, fígado e/ou intestino.
<b>Mucosite</b>	Resolução completa de úlceras orais secundárias ao regime de condicionamento, se presente, antes do estabelecimento de lesões orais pela doença de rejeição.
<b>Herpes Simples Vírus</b>	Cultura vírica negativa, sob profilaxia com aciclovir.
<b>Enxerto</b>	Dois dias consecutivos com a contagem de neutrófilos absolutos > 500.

Tabela 7. Sinais e sintomas comuns na cavidade oral na doença cGVHD. Adaptado de (Meier et al., 2011).

<b>Tecidos orais envolvidos</b>	<b>Sinais e sintomas orais</b>
<b>Mucosa oral</b>	Estrias liquenoides, placa, pápulas Eritema Ulceração Despapilação atrófica da língua
<b>Glândulas Salivares</b>	Secura Mucocelo (múltiplos)
<b>Músculo-esquelético</b>	Limitação de abertura da boca Limitação da mobilidade da língua
<b>Papilas Gustativas</b>	Alteração do paladar
<b>Gengiva</b>	Gengivite descamativa Lesão liquenoide

*Tabela 8. Efeitos orais indiretos da rejeição cGVHD. Adaptado de (Meier et al., 2011).*

<b>Tecido afetado</b>	<b>Complicação</b>	<b>Causa</b>
<b>Dente</b>	Perda de dentes	Boca seca devido a alterações nas glândulas salivares.
<b>Periodonto</b>	Perda de ligação	Lesão com dor associada devido a alterações na mucosa e gengiva.
<b>Maxilares</b>	Osteonecrose da mandíbula	Bifosfonatos.
<b>Mucosa Oral</b>	Candidíase	Boca seca devido a alterações nas glândulas salivares.
<b>Mucosa oral e glândulas salivares</b>	Transformação maligna	Inflamação crónica da mucosa e das glândulas salivares.

Tabela 9. Escala da NIH para a severidade da rejeição cGVHD. Adaptado de (Meier et al., 2011).

Mudança na mucosa	Sem evidência de rejeição crónica		Leve		Moderado		Severo	
Eritema	Nenhum	0	Eritema leve ou moderado (<25%)	1	Moderado ( $\geq 25\%$ ) ou severo (<25%)	2	Severo ( $\geq 25\%$ )	3
Lesões liquenoides	Nenhuma	0	Mudança hiperqueratóticas (<25%)	1	Mudanças hiperqueratóticas (25-50%)	2	Mudanças hiperqueratóticas (>50%)	3
Úlceras	Nenhuma	0	Nenhuma	0	Envolvimento ulceroso ( $\leq 20\%$ )	3	Ulcerações severas (>20%)	6
Mucocelos*	Nenhum	0	1-5 mucocelos	1	6-10 mucocelos dispersos	2	Mais de 10 mucocelos	3
*Escala de mucocelos apenas para o lábio inferior e palato mole.			Pontuação total para todas as mudanças na mucosa.					

*Tabela 10. Controlo dentário geral antes do transplante. Adaptado de (Fabuel et al., 2011).*

- 
- 1.** Uma consulta com o médico é recomendada para discutir a condição geral do paciente.
- 
- 2.** O dentista tem de dar instruções de higiene oral e recomendar o uso de compostos fluoretados e colutórios antissépticos como a clorexidina.
- 
- 3.** A condição dentária deve ser avaliada. Para o planeamento do tratamento dentário, deve ser feito um estudo radiográfico. Os principais objetivos do tratamento dentário são:
    - Manter uma saúde periodontal adequada. Deve-se remover a placa supra e subgingival com raspagem dentária e curetagem.
    - Restauração dos dentes com cárie de prognóstico favorável.
    - Extração de dentes com um diagnóstico pobre ou incerto, dentes periodontalmente comprometidos com profundidade de bolsas maior que 5-6 mm, dentes com envolvimento de furca ou lesões endo-periodontais, dentes com lesões periapicais e dentes com um tratamento canal radicular são tecnicamente difíceis ou com um prognóstico incerto e dentes com cáries muito profundas ou extensas.
    - Tratamentos endodônticos.
    - Tratamentos com implantes devem ser adiados para o período estável do transplante e quando a condição do paciente tiver melhorado.
- 
- 4.** Controlo da hiperplasia gengival em pacientes medicados com ciclosporina.
- 
- 5.** Pacientes que tem sido tratados com corticosteroides por muito tempo ou em situações de *stress* podem requerer uma suplementação antes de tratamentos dentários.
- 
- 6.** O dentista tem de ter cuidado com o uso de certos medicamentos:
    - Anestesia geral;
    - Anti-inflamatórios não esteroides (AINE's);
    - Aspirina;
    - Antibióticos (Eritomicina, claritromicina, tetraciclina, aminoglicosídeos e quinolonas);
    - Antifúngicos azólicos (cetoconazol, fluconazol e itraconazol);
    - Cotrimoxazol.
-

Tabela 11. Controlo dentário geral após o transplante. Adaptado de (Fabuel et al., 2011).

Período de tempo	Controlo dentário
<p><b>1. Imediato</b> (primeiros 3 meses após cirurgia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• É recomendado que os tratamentos de emergência dentários sejam realizados num hospital, e que o especialista seja consultado e faça uma profilaxia antibiótica.</li> <li>• O tratamento dentário será essencialmente paliativo e local, o propósito é:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevenir hipossalivação e xerostomia (bochechos com 0.5% de solução aquosa de carboximetilcelulose, a cada 2 horas).</li> <li>- Educar o paciente quanto à higiene oral: uso de escova muito macia, pasta dentífrica com flúor e bochechos antissépticos como a clorexidina.</li> <li>- Eliminar factores de risco e melhorar a dieta.</li> <li>- Remover próteses ou aparelhos ortodônticos.</li> <li>- Examinação oral devido ao risco de desenvolvimento de lesões malignas.</li> </ul> </li> <li>• Prevenção de infeções.</li> </ul>
<p><b>2. Estável</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Após 3 meses do transplante, tratamentos dentários eletivos podem se realizar.</li> <li>• 6 Meses após o transplante é considerado o melhor período para o tratamento dentário.</li> <li>• Se for necessário um tratamento dentário invasivo, deve ser dada profilaxia antibiótica e é recomendado um hemograma.</li> </ul>
<p><b>3. Rejeição do transplante</b> (aguda ou crónica)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento dentário deve ser adiado.</li> <li>• Apenas os tratamentos dentários de emergência devem ser realizados.</li> <li>• Tratamento profilático com antibióticos pode ser útil para prevenir a sépsis.</li> </ul>