

Miguel Arlísio Gomes Da Cruz

Pacientes Transplantados Renais Em Medicina Dentária

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, Portugal 2012

Miguel Arlísio Gomes Da Cruz

Pacientes Transplantados Renais Em Medicina Dentária

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, Portugal 2012

Miguel Arlísio Gomes da Cruz

Pacientes Transplantados Renais Em Medicina Dentária

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

SUMÁRIO

O transplante é a substituição de um órgão, tecido ou material celular com fins terapêuticos, de um dador que é geralmente um ser humano, vivo ou morto, para um receptor. O transplante de órgãos tem vindo a tornar-se prática usual e é, hoje em dia, possível devido aos avanços ocorridos, quer a nível farmacológico, pelo tratamento com imunossuppressores, quer pelo desenvolvimento tecnológico médico-cirúrgico. Devido ao aumento da frequência de transplantes que são realizados hoje em dia, é comum encontrar esses pacientes em clínicas médico-dentárias e por isso existe a necessidade de saber qual a melhor abordagem terapêutica para estes pacientes, atendendo às suas especificidades, cuidados e necessidades próprias de um transplantado renal. Esta revisão visa elucidar o Médico Dentista para as manifestações orais mais frequentes em pacientes transplantados renais, sistematizar as mais frequentes complicações da imunossupressão e ainda clarificar a melhor terapêutica a instituir pelos mesmos antes e após o transplante renal.

ABSTRACT

Transplantation is the replacement of an organ, tissue or cell for medical purposes, from a donor usually human, live or cadaveric, to a receiver. Organ transplantation has become a current practice today and it is possible due to the advances occurred, either pharmacologically by immunosuppressive treatment, or by development of medical and surgical technology. Due to the increased frequency of transplants performed today, it is common to find these patients in dental clinics and becomes necessary to know which are the best treatment choices for these patients, attending to their needs and specificities. This review aims to elucidate the Dentist for the most frequent oral manifestations in renal transplant patients, to further elucidate the usual complications of immunosuppression and also clarify the best therapeutic options to establish before and after renal transplantation.

À Cadô por toda a fé, paciência e amor;
Aos meus pais, por todo o esforço e carinho;
Às minhas irmãs pela força e confiança.

AGRADECIMENTOS

Um especial agradecimento ao meu orientador Dr. Jorge Marvão, pela sua disponibilidade, cordialidade, paciência, empenho, dedicação e sobretudo por todo o conhecimento partilhado durante a realização deste trabalho, o qual não seria exequível sem a sua ajuda.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	14
1. História e Conceito dos Transplantados Renais.....	14
METODOLOGIA	17
DESENVOLVIMENTO	18
1. Selecção dos receptores	18
2. Tratamentos e Problemas Associados ao Transplantado Renal	20
2.1 Tratamento Imunossupressor.....	20
2.1.1 Azatioprina.....	21
2.1.2 Micofenolato Mofetil	21
2.1.3 Glicocorticóides.....	22
2.1.4 Ciclosporina	22
2.1.5 Tacrolimus.....	23
2.1.6 Sirolimus.....	23
3. Lesões da Cavidade Oral Associadas ao Transplantado Renal	26
3.1 Epidemiologia.....	26
3.2 Lesões Oraais.....	26
3.2.1 Hiperplasia Gengival	26
3.2.2 Sarcoma de Kaposi.....	29
3.2.3 Plasmocitoma	32
3.2.4 Microflora Oral	34
3.2.5 Língua Fissurada.....	36
3.2.6 Manchas de Fordyce	36
4. Transplantado Renal do Ponto de Vista Médico-Dentário	37
4.1 Tratamento Dentário Pré-operatório.....	37
4.1.1 Conceito.....	37
4.1.2 Intervenção.....	37
4.1.3 Hemodialisados e Pacientes Com Insuficiência Renal Crónica.....	38
4.2 Pós-Transplante Renal.....	48
4.2.1 Considerações Cirúrgicas.....	48
4.2.2 Cuidados Médico-dentários em Pacientes Transplantados Renais.....	49
4.2.2.1 Primeiros 6 Meses Após o Transplante.....	52
4.2.2.2 Após os primeiros 6 Meses.....	54

5. Crianças Transplantadas Renais	56
5.1 Varicela em Crianças Transplantadas Renais.....	60
6. Patologias e o Transplante Renal	61
6.1 Síndrome de Alport.....	61
IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO	63
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 (Imunossupressores).....	25 a 26
Tabela 2 (Medicação e Considerações)	46 a 48

ÍNDICE DE IMAGENS

Figura 1	29
Figura 2.....	32
Figura 3.....	34

INDICE DE ABREVIATURAS

AINE – Anti-inflamatórios Não Esteróides

APTT – Tempo de Tromboplastina Activado

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DRT – Doença Renal Terminal

EUA – Estados Unidos da América

FKBP – Proteína Ligante ao FK 506

FNT – Factor de Necrose Tumoral

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HLA – Human Leukocyte Antigen

IL – Interleucina

IFN – Interferon

INR – International Normalised Ratio

mRNA – Ácido Ribonucleico Mensageiro

NAPRTCS – North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study

PCR – Reacção de Polimerização em Cadeia

RNA – Ácido Ribonucleico

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TGF – Factor de Crescimento Tumoral

TP – Tempo de Protrombina

I. INTRODUÇÃO

1. História e Conceito dos Transplantados Renais

O primeiro transplante de órgãos bem-sucedido em humanos foi realizado em 1954, em Boston, pelo médico Joseph E. Murray, nomeado prémio Nobel, que realizou um transplante singenésico renal, entre dois irmãos gémeos monozigóticos. Depois disso, em 1959, Murray fez o primeiro transplante renal alogénico, aplicando a irradiação total do corpo como técnica imunossupressora e em 1962 realizou o primeiro transplante renal com um dador cadáver, introduzindo a azatioprina (Imuran)[®] como fármaco imunossupressor. (Buzea, 2009)

O transplante de rim é o tratamento de eleição para pacientes com insuficiência renal crónica avançada, sendo realizados em todo mundo inúmeros transplantes renais que têm como objectivo a melhoria da qualidade de vida e/ou, o próprio adiamento da morte. (Fauci, 2008)

Reconhecemos como transplante a substituição, para fins terapêuticos, de órgãos, tecidos ou células, advindos de um dador que é, geralmente, um ser humano, vivo ou morto. (Fauci, 2008)

O número de órgãos transplantados tem aumentado nos últimos anos, graças aos avanços no que diz respeito aos fármacos imunossupressores, bem como das técnicas médico-cirúrgicas. (Fauci, 2008)

Os transplantes podem ser classificados de diferentes formas, enxerto Autólogo, derivado do próprio indivíduo; Isoenxerto, doador e receptor são gémeos idênticos ou homozigóticos; Aloenxerto ou enxerto alogénico, os destinatários são da mesma espécie, mas geneticamente diferente; Xenoenxerto, os doadores são de diferentes espécies. (Fabuel, 2006)

Quando a azatioprina e a prednisona foram utilizados pela primeira vez como agentes imunossupressores, na década de 60, os resultados obtidos com rins de familiares doadores devidamente compatíveis foram superiores aos conseguidos com órgãos de doadores cadavéricos, em 75 a 90%. Durante as décadas de 70 e 80, a taxa de sucesso dos transplantados de rins com cadáveres após o primeiro ano aumentou progressivamente. Mais tarde, na década de 80, quando a ciclosporina foi introduzida, os enxertos de doadores cadavéricos possibilitavam taxas de sobrevivência do enxerto de 70% após o primeiro ano, atingindo posteriormente os 82% em meados da década de 90. (Fauci, 2008)

Em 1994 existiam mais de 7000 transplantados de rins de doadores cadavéricos e 3000 transplantados de doadores vivos nos Estados Unidos da América (EUA), e o número de pacientes em lista de espera com doença renal terminal (DRT) tem aumentado anualmente nos EUA, tal como acontece em todo o mundo. É exemplo deste crescimento o Irão, onde o número de pacientes com DRT tem aumentado 5% ao ano. (Ahmadieh, 2010)

Globalmente, as taxas de mortalidade de pacientes com doença renal terminal são mais baixas na Europa e no Japão, mas muito elevadas nos países em vias de desenvolvimento, devido à disponibilidade limitada de mecanismos de hemodiálise. Nos EUA, a taxa de mortalidade de pacientes em diálise é de aproximadamente 18 a 20% por ano, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 30 a 35%. Factores como doenças cardiovasculares, infecções, faixas etárias mais elevadas, sexo masculino, raça não negra, a existência de diabetes, a desnutrição e as cardiopatias subjacentes são previsores importantes de morte, actuando tanto individualmente como em conjunto. (Fauci, 2008)

Mais de 50% das mortes nos transplantados renais são atribuíveis a patologias do foro cardiovascular, no entanto, devido à imunossupressão, as infecções oportunistas levam frequentemente à morte dos transplantados. Entre os diferentes tipos de infecções graves que podem ocorrer em transplantados renais, as infecções fúngicas estão associadas a uma maior taxa de mortalidade, apesar de terem uma menor incidência do que as infecções bacterianas ou virais. Estimou-se que cerca de 6% dos pacientes de países do

terceiro mundo desenvolvem infecções fúngicas sistémicas após o transplante. (Fauci, 2008)

Entre os anos de 1991 e 1997 existiam 46.164 pacientes em fila de espera para transplante renal nos EUA e, nesta população, a mortalidade foi 68% menor para os receptores de transplante do que para aqueles que permaneceram em lista de espera após 3 anos de follow-up. (Garcia, 2012)

Nos transplantados com idades compreendidas entre os 20 e os 39 anos de ambos os sexos, foi prevista uma sobrevida de 17 anos a mais do que a sobrevida dos restantes pacientes, não transplantados, que ainda permaneciam em fila de espera; a diferença de longevidade (menor) era mais acentuada em diabéticos. (Garcia, 2012)

O número de pessoas diagnosticadas com doença terminal crónica em todo o mundo está a crescer rapidamente, como resultado da melhor capacidade de diagnóstico e também como consequência do aumento global de diabetes não insulino-dependentes. Os custos de diálise são elevados, mesmo para países desenvolvidos, e a maioria dos pacientes em diálise, nos países com baixo poder económico, morrem ou interrompem o tratamento dentro dos primeiros três meses devido aos custos envolvidos. O custo da hemodiálise varia consideravelmente por país e sistema de saúde, e a prestação de serviços de saúde, como a hemodiálise ou a diálise peritoneal, continua muito limitada nos países de média e baixa economia. Embora os custos por transplante sejam superiores no primeiro ano após a intervenção cirúrgica, os custos são muito reduzidos em comparação com a diálise nos anos seguintes. (Garcia, 2012)

O objectivo desta revisão é fornecer uma revisão organizada que auxilie o Médico Dentista a prestar cuidados de saúde primários diferenciados aos candidatos ao transplante renal, ou já transplantados. Os imunossuppressores são comumente usados na medicina para o sucesso dos transplantes, contudo estes medicamentos têm vários efeitos colaterais, bem como interações com medicamentos usualmente prescritos no atendimento primário. Pretende-se ainda abordar os cuidados pré e pós cirúrgicos e, por último, o rastreio minucioso para neoplasias malignas, cuidados e previsão das lesões normalmente evidenciadas e a forma como o Médico Dentista as aborda.

II. METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica tem como base de análise publicações científicas que consistem em estudos de campo, estudos *in vitro* e revisões de literatura.

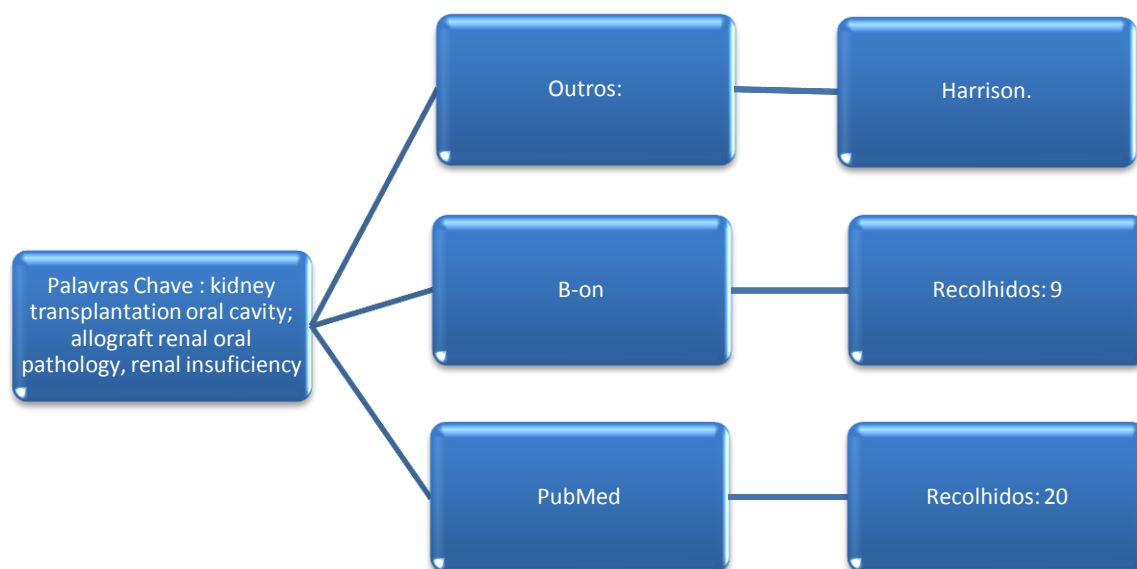


Diagrama 1. Metodologia da revisão bibliográfica

III. DESENVOLVIMENTO

1. Seleção dos Receptores

Existem poucas contraindicações absolutas ao transplante renal. O transplante de rim é um procedimento relativamente pouco invasivo, pois o órgão é colocado na fossa inguinal sem invadir a cavidade peritoneal. Os receptores que não apresentam complicações perioperatórias podem frequentemente ter alta hospitalar 5 dias após a cirurgia. Todos os candidatos devem passar por uma avaliação rigorosa que pondere os riscos e os benefícios antes de serem aprovados para receber um transplante, a presença de infecções latentes ou crônicas (HIV, hepatites B ou C, Tuberculose) são importantes factores condicionantes para a escolha dos pacientes receptores. (Fauci, 2008)

Entre as poucas contraindicações absolutas, está a existência de anticorpos do receptor potencialmente perigosos para o rim do doador. Estes são geralmente anticorpos que podem levar à rejeição do enxerto mais rapidamente, apesar da terapêutica imunossupressora realizada. (Fauci, 2008)

No contexto global, a saúde oral representa um importante papel na elaboração dos planos de saúde nos transplantados renais e não pode, nem deve ser esquecida. O acompanhamento médico-dentário é fundamental, tanto no plano pré-cirúrgico como durante o período pós-cirúrgico, o qual representa a fase mais delicada devido à possível rejeição do transplante e, mesmo após esta fase, devido à imunossupressão obrigatória nestes pacientes. (Georgakopoulou, 2011)

Não é apenas do receptor que os transplantes dependem, mas também dos dadores. Assim sendo, os dadores podem ser cadáveres, como referido anteriormente, ou então voluntários vivos. Em geral, estes são familiares seleccionados por terem compatibilidade, pelo menos parcial, para os antígenos do complexo HLA de histocompatibilidade. Os dadores voluntários vivos devem ser saudáveis e possuírem o mesmo grupo sanguíneo que o receptor. No entanto, é possível realizar um transplante renal de um doador do tipo O em receptores do tipo A, B e AB, uma vez que este tipo

de sangue é considerado universal, pela ausência de antígenos para os outros grupos. Também nestes pacientes é necessário executar uma arteriografia renal selectiva para excluir a existência de artérias renais anormais ou duplicadas, porque nestes casos o procedimento cirúrgico é difícil e o intervalo da isquemia do rim transplantado é longo. É relevante que o dador tenha uma idade aceitável e não sofra de patologias renais e ainda é de considerar que o rim não sofra um grande período de isquemia, pois todos estes factores podem colocar em risco a viabilidade do transplante e levar à falência do enxerto. (Fauci, 2008)

Os pacientes diabéticos que vão receber um transplante renal são também, hoje em dia, bons candidatos a transplante simultâneo de pâncreas e, recentemente, o transplante de células pancreáticas isoladas tem tido também um considerável sucesso. (Fauci, 2008)

2. Tratamentos e Problemas Associados ao Transplante Renal

2.1 Tratamento Imunossupressor

O tratamento imunossupressor actual deprime todas as respostas imunes, incluindo as respostas a bactérias, vírus, fungos e protozoários, sendo que as infecções fúngicas apresentam uma maior taxa de mortalidade do que as infecções virais e bacterianas. Nos transplantados renais, em consequência da imunossupressão, existe um aumento da prevalência de candidíase oral que é causada geralmente pela espécie *Candida albicans*, embora exista também um aumento da prevalência de infecções causadas por outras espécies, como por exemplo: *Candida krusei*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*. A infecção por citomegalovírus é comum principalmente nos primeiros meses após o transplante, assim como por vírus *Herpes simplex* e vírus *Varicela-zoster*. (Georgakopoulou, 2011)

Na década de 50, quando o transplante renal se começou a praticar, clinicamente utilizava-se a irradiação infraletal total do corpo como estratégia imunossupressora. Hoje, graças aos avanços da medicina, dispomos de métodos farmacológicos imunossupressores sofisticados. Contudo, é de salientar que o risco de infecções e aparecimento de neoplasias malignas ainda pode estar presente. Em geral, todos os fármacos úteis são mais selectivos para uma resposta primária do que para a resposta imunológica secundária ou de memória. O maior obstáculo para o transplante de órgãos é a reacção do sistema imunológico do receptor, que encara o transplante como um corpo estranho e rejeita-o imediatamente ou ao longo do tempo. Assim, é essencial a administração de medicamentos que suprimem o sistema imunológico, e que devem ser tomados pelo paciente para o resto da vida. Os receptores de transplantes tomam, em regra, um ou mais medicamentos imunossupressores que podem afectar o tratamento dentário. A base da maioria dos regimes imunossupressores é a prednisolona, que é um corticosteróide. A prednisolona suprime o sistema imunológico, mas é geralmente insuficiente por si só para prevenir a rejeição do rim transplantado. Por esta razão, a prednisolona é administrada em combinação com outros fármacos não esteróides, imunossupressores, os quais, por sua vez, permitem a administração de uma dose mais baixa de prednisolona. A terapêutica mais comum, hoje em dia, é uma combinação de

tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisolona. Em alternativa, alguns pacientes recebem ciclosporina, sirolimus ou azatioprina. (Fauci, 2008)

2.1.1 *Azatioprina*

Ao longo de duas décadas a azatioprina, análogo da mercaptopurina, foi a primeira opção para o tratamento imunossupressor em seres humanos, mas actualmente tem sido substituída por agentes mais eficazes. Estes fármacos podem inibir a síntese de Ácido Desoxirribonucleico (DNA), Ácido Ribonucleico (RNA) ou ambos. Como a divisão e a proliferação celular são etapas necessárias à resposta imune consequente a uma estimulação antigénica, a supressão produzida pela azitioprina consiste na inibição da mitose das células linfóides imunologicamente competentes, interferindo na síntese de DNA. O tratamento com azatioprina em doses de 1,5 a 2 mg/kg/dia geralmente é acrescentado à ciclosporina como forma de reduzir as doses necessárias desta última. Como a azatioprina é metabolizada rapidamente pelo fígado, a dose necessária não precisa ser ajustada em relação directa com a função renal, mesmo que a insuficiência renal cause retenção dos metabolitos desse fármaco. No entanto, a dose deve ser reduzida quando há leucopenia e/ou trombocitopenia, e doses excessivas da azitioprina também podem causar icterícia, anemia e alopecia. Se for necessário administrar alopurinol simultaneamente, a dose de azatioprina deverá também ser reduzida. (Fauci, 2008)

2.1.2 *Micofenolato Mofetil*

O micofenolato mofetil é usado actualmente em lugar da azatioprina, na maior parte dos Hospitais. Tem um mecanismo de acção semelhante e causa toxicidade gastrointestinal leve, induzindo uma supressão mínima da medula óssea. A vantagem deste agente é a sua potência para evitar, ou mesmo reverter um processo de rejeição do órgão. Os pacientes com hiperuricemia podem usar alopurinol sem necessidade de se ajustar a dose do micofenolato mofetil, e a dose geralmente usada é de 2 a 3 g/dia em doses fraccionadas. (Fauci, 2008)

2.1.3 *Glicocorticóides*

Os glicocorticóides são agentes coadjuvantes importantes ao tratamento imunossupressor. De todos os fármacos usados, a prednisolona tem efeitos mais fáceis de avaliar em doses altas e geralmente é eficaz a reverter a rejeição. Em geral, pouco antes do transplante ou durante o procedimento, o paciente recebe 200 a 300 mg de prednisona, e a dose é reduzida para 30 mg/dia no espaço de 1 semana. Os efeitos colaterais dos glicocorticóides, principalmente o atraso na cicatrização das feridas e a predisposição às infecções, tornam recomendável a redução das doses o mais rapidamente possível no período pós-operatório imediato. A maioria dos hospitais utiliza protocolos para a descontinuação precoce ou redução da dose devido aos efeitos adversos a longo prazo no osso, na pele e no metabolismo da glicose. Um dos efeitos principais dos esteróides ocorre no sistema dos monócitos/macrófagos, impedindo a libertação das interleucinas 6 (IL-6) e 1 (IL-1). Para tratamento de rejeição aguda, a metilprednisolona na dose de 0,5 a 1g intravenoso, é frequentemente administrada logo que seja definido o diagnóstico de rejeição incipiente, sendo repetida diariamente durante 3 dias. Quando este fármaco é eficaz, os resultados geralmente evidenciam-se nas primeiras 96h, mas este tratamento em “pulsos” não é eficaz na rejeição crónica. A maioria dos pacientes cuja função renal esteja estável depois de 6 meses ou um ano, não necessita de doses altas de prednisolona e em geral são tratados com doses de manutenção de apenas 10 a 15 mg/dia. Muitos pacientes toleram um plano de esteróides em dias alternados sem apresentar riscos de rejeição. (Fauci, 2008)

2.1.4 *Ciclosporina*

A ciclosporina é um peptídeo fúngico com actividade imunossupressora potente. Actua na via da calcineurina e bloqueia a transcrição do Ácido Ribonucleico mensageiro (mRNA) da IL-2 e de outras citocinas pró-inflamatórias, inibindo assim a proliferação dos linfócitos T. Embora actue mesmo quando usada isoladamente, a ciclosporina é mais eficaz quando combinada com glicocorticóides e com micofenolato mofetil, e os resultados clínicos obtidos em milhares de transplantes renais têm sido impressionantes. Entre os seus efeitos tóxicos (nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hirsutismo, tremor, hiperplasia gengival e diabetes), apenas a nefrotoxicidade gera problemas terapêuticos

graves, o que implica uma monitorização apertada das concentrações plasmáticas deste fármaco nestes pacientes, que merecem uma atenção redobrada à função renal. (Fauci, 2008)

2.1.5 *Tacrolimus*

O tacrolimus é um derivado fúngico com o mesmo mecanismo de acção que a ciclosporina e também possui um perfil semelhante de efeitos laterais. No entanto, não causa hirsutismo nem hiperplasia gengival, mas parece existir uma maior incidência de novos casos de diabetes mellitus nestes doentes submetidos ao tratamento com tacrolimus. Este fármaco foi usado pela primeira vez nos transplantes de fígado e pode substituir totalmente a ciclosporina, ou ser utilizado como alternativa em pacientes renais com episódios de rejeição de difícil controlo com a ciclosporina. (Fauci, 2008)

2.1.6 *Sirolimus*

O sirolimus (rapamicina) é outro derivado fúngico, mas o seu mecanismo de acção é diferente dos anteriores porque inibe as vias de sinalização dos factores de crescimento dos linfócitos T impedindo a resposta à IL-2 e às outras citocinas. Pode também ser usado juntamente com a ciclosporina, o tacrolimus, ou o micofenolato mofetil, para evitar inibidores da calcineurina. O uso de sirolimus com tacrolimus parece ser um plano terapêutico promissor com o objectivo de reduzir as doses de esteróides, principalmente nos pacientes que poderão beneficiar do transplante celular simultâneo de ilhéus pancreáticos, porque os esteróides provocam efeitos adversos na sobrevida do enxerto pancreático. (Fauci, 2008)

Agente	Farmacologia	Mecanismo	Principais Efeitos colaterais
Glicocorticóides	Aumento da biodisponibilidade com hipoalbuminémia e doença hepática; prednisolona geralmente usada.	Ligam-se aos receptores citosólicos e proteínas de choque térmico. Bloqueiam a transcrição de IL-1, 2, 3, 6, FNT- α e IFN- γ	Hipertensão, intolerância à glicose, dislipidémia, osteoporose
Ciclosporina	Polipeptídeo lipossolúvel, absorção variável, microemulsão mais previsível.	Complexo trimolecular com ciclofilina e calcineurina- bloqueio na produção de citocina (IL-2); estimula a produção de TGF- β	Nefrotoxicidade, hipertensão, dislipidemia, intolerância à glicose, hirsutismo/ hiperplasia gengival
Tacrolimus	Bem absorvido.	Complexo trimolecular com FKBP-12 e calcineurina levam ao bloqueio da produção de citocina (IL-2); pode estimular a produção de TGF- β	Semelhantes à ciclosporina, mas hirsutismo/ hiperplasia gengival incomum e diabetes mais provável.
Azatioprina	Análogo da mercaptopurina	Metabolitos hepáticos inibem síntese de purina.	Mielossupressão

<p>Micofenolato Mofetil</p>	<p>Metabolizado em ácido micofenólico</p>	<p>Inibem a síntese de purina através de inosina monofosfato desidrogenase.</p>	<p>Diarreia, cólicas, supressão medular e hepática relacionada com a dose é incomum</p>
<p>Sirolimus</p>	<p>Macrolídeo biodisponibilidade oral precária</p>	<p>Forma complexos com FKBP-12 e depois bloqueia p70 s6 quinase na via do receptor da IL-2 para proliferação.</p>	<p>Hiperlipidémia, trombocitopenia.</p>

Tabela 1. Fármacos imunossupressores (IL- Interleucina; FNT, Factor de necrose tumoral; IFN Interferon; TGF, Factor de Crescimento Tumoral; FKBP 12, proteína 12 de ligação a FK506) (Fauci, 2008)

3 Lesões da cavidade oral associadas ao transplantado renal

3.1 Epidemiologia

Todos os pacientes transplantados renais submetidos a imunossupressão estão sujeitos a complicações, incluindo o desenvolvimento de algumas lesões orais. (Pintor, 2009)

Segundo um estudo levado a cabo no Centro Hospitalar de Madrid, em 307 homens e 193 mulheres com idade média de $53,63 \pm 13,42$ anos, faixa etária entre 19-95 anos, as lesões orais em transplantados renais ocorrem em 40% dos homens e 41% das mulheres, ou seja não se verificam diferenças significativas entre os dois sexos. Neste mesmo estudo, em contradição à expectativa de que fumadores e alcoólicos deveriam representar uma das populações mais incidentes, não foi encontrada associação entre a prevalência de lesões orais e os hábitos tabágicos e/ou alcoólicos. Foi ainda negada a relação entre exposição ao sol, o uso de prótese ou a diabetes como factores de aumento de prevalência de lesões orais em transplantados renais. (Pintor, 2009)

3.2 Lesões Oraís

3.2.1 Hiperplasia Gengival

A ciclosporina, prednisolona, micofenolato mofetil, azatioprina e tacrolimus são os principais medicamentos prescritos para evitar a rejeição do transplante como foi anteriormente descrito. A hiperplasia gengival em transplantados renais está geralmente relacionada com a medicação administrada, especialmente a ciclosporina, em combinação com bloqueadores dos canais de cálcio, tais como a nifedipina, o diltiazem e o verapamil. Na hiperplasia gengival, para além do impacto estético negativo, os problemas funcionais e os problemas de fonética estão bem presentes. Estudos recentes demonstram melhoria da hiperplasia gengival por mudança da ciclosporina para o tacrolimus. (Gulec, 2009; Pintor, 2009; Poorabbas, 2010)

Segundo um estudo realizado em 100 transplantados renais consecutivos (21 do sexo feminino e 79 do sexo masculino) que participaram no departamento de dermatologia para a rotina dermatológica entre Janeiro e Julho de 2005, a hiperplasia gengival foi a segunda doença mais comum nesta população, com uma prevalência relatada em transplantados renais recentes entre 22% e 77%. Porém, actualmente, foi de 39%. Como apoio à teoria baseada na substituição de ciclosporina por tacrolimus, dos 39 pacientes com hiperplasia gengival deste estudo, quase todos usaram ciclosporina, tendo sido apenas dois transplantados renais imunossuprimidos com tacrolimus e não submetidos a tratamento com ciclosporinas anteriormente. Relata o referido estudo que a hiperplasia gengival não era tão grave como a de pacientes em regimes baseados na ciclosporina. (Pintor, 2009)

Clinicamente, a hiperplasia gengival aparece inicialmente nas papilas interdentárias na região anterior e, embora geralmente a gengiva se limite apenas a esta zona, pode desenvolver-se e interferir com a oclusão e com mastigação. (Sahejamee, 2010)

Segundo um estudo realizado em pacientes transplantados renais no Irão, após os primeiros três meses de imunossupressão e recorrendo à administração de ciclosporina, a incidência de hiperplasia gengival foi de 7% nessa população, sendo, porém, outros factores também apontados, como os bloqueadores do canal de cálcio. (Sahejamee, 2010)

Os bloqueadores do canal de cálcio, ao bloquearem os receptores celulares de cálcio, actuam com efeitos inotrópicos negativos por diminuição do cálcio citosólico. A síntese e a libertação de colagenase e metaloproteinasas a partir de fibroblastos gengivais são cálcio-dependentes. Além disso, a administração destes medicamentos inibe a colagenase pela interrupção da síntese e libertação de colagenase. Este desequilíbrio na produção do colagénio poderá ser um dos motivos relacionados com o desenvolvimento da hiperplasia gengival. (Sahejamee, 2010)

No entanto o protocolo usado por cada hospital ou centro de reabilitação pós-transplante pode colocar em causa a incidência de hiperplasia gengival como, por exemplo no artigo anteriormente revisto, em que no Hospital de Sina, no Irão, foi incluído no

protocolo de primeira escolha, ciclosporina, prednisolona, e micofenolato mofetil, administrada em 97% dos pacientes, sendo que os restantes 3% receberam azatioprina em vez de micofenolato mofetil.

O tratamento imunossupressor mudou nos últimos anos, com alterações dramáticas na linha de base da imunossupressão, baseada agora no aumento do uso de agentes de indução e a substituição quase universal de azatioprina pelo micofenolato mofetil. Para além desta substituição, o uso de tacrolimus aumentou de 13% para 79%, enquanto que o uso de ciclosporina caiu de 76% para 15%. O sirolimus é um imunossupressor com propriedades únicas anti-aterogénicas e anti-neoplásicas, o que o torna normalmente utilizado. Estas alterações no protocolo imunossupressor poderão ser responsáveis por alterações na prevalência de lesões na cavidade oral em comparação com a prevalência de lesões relatadas em estudos anteriores. (Pintor, 2009)

Acresce o facto de um nível elevado de glicose no sangue ser também considerado como outro factor que influencia no desenvolvimento da hiperplasia gengival em transplantados renais recentes. (Pintor, 2009)



Fig. 1 Hiperplasia Gengival (Shaun, 2007)

3.2.2 *Sarcoma de Kaposi*

Os transplantados renais são também susceptíveis a infecções virais e fúngicas que afectam a cavidade oral. As infecções em pacientes imunossuprimidos podem aumentar o risco de desenvolvimento de lesões tumorais, tal como o sarcoma de Kaposi. (Pintor, 2009)

Segundo um estudo com base em análises de epitélio oral, que engloba mucosa oral e pavimento da boca de pacientes transplantados renais, é relatada a descoberta de alterações citológicas nas células das zonas em causa, acusando ainda a relação destas alterações com o uso de agentes imunossupressores. Estes têm um impacto negativo na vigilância imunológica e afectam a natural correcção do DNA, conduzindo a alterações irreversíveis e carcinogénicas. (Pintor, 2009)

O estudo observou um excesso significativo de melanomas, de sarcomas de Kaposi, linfomas não-Hodgkin, leucemias e cancro da língua, do lábio, mucosa oral, das glândulas salivares, do esófago, do estômago, do cólon, do ânus, do fígado, da vesícula biliar, dos pulmões, da vulva, do colo do útero, do pénis, do olhos e da tiróide. No entanto o risco foi especialmente elevado na região da cabeça e do pescoço, sugerindo que o risco de cancro está associado com a duração da imunossupressão, a especificidade dos agentes imunossupressores, e a exposição à luz ultravioleta. (Keles, 2011)

No estudo em questão, relaciona-se o tamanho aumentado do núcleo celular e o reduzido tamanho do citoplasma como um potencial indicador de transformações malignas iniciais. Considerando a citologia esfoliativa como uma arma importante na monitorização de lesões clinicamente suspeitas e para a detecção precoce de lesões malignas em pacientes transplantados renais, esta seria um óptimo avanço para o despiste e, possivelmente executável por Médicos Dentistas. (Keles, 2011)

A citologia esfoliativa oral analisa as características das células e estas, após a sua recolha, são fixadas e coradas á semelhança do exame de Papanicolaou, sendo

posteriormente observada a morfologia da superfície epitelial através de microscópio óptico. (Keles, 2011)

A base dos requisitos para uma técnica de recolha ideal deve ser a facilidade de utilização, trauma mínimo, e uma adequada recolha de um número suficientemente representativo de células epiteliais, para permitir uma observação ideal. A escova cytobrush é um instrumento adequado devido à sua facilidade de utilização, penetrando nas lesões para assegurar que o material representativo é o ideal. A escova de biópsia é simples, relativamente barata e é um método sensível e livre de risco para o rastreio do cancro, sendo uma técnica relativamente indolor que é prontamente aceite pelos pacientes. Contudo, quando se verifica uma possível alteração, deve-se recorrer a biópsia para um correcto diagnóstico. (Keles, 2011)

A avaliação após transplante da existência de vírus Epstein – Barr em amostras de saliva pode ser um factor prognóstico precoce na avaliação da possível presença de doenças linfoproliferativas pós-transplante. Em pacientes assintomáticos que têm níveis moderados e elevados de incidência de vírus Epstein - Barr, deve haver um maior acompanhamento, impedindo e acautelando possíveis consequências futuras. (Nikoobakht, 2011)

Segundo um estudo realizado em 40 candidatos a transplante renal e 40 doadores saudáveis, que foram avaliados entre Setembro de 2008 e Setembro de 2009, na Universidade de Teerã de Ciências Médicas, foram medidos os níveis de DNA do vírus Epstein – Barr por um método de Polimerase Chain Reaction (PCR) altamente sensível, capaz de detectar níveis baixos nas várias amostras. O estudo demonstrou que a frequência de DNA do vírus Epstein – Barr, em quantidades positivas, em amostras de saliva pré-transplante, foi de 44,1%, aumentando para 67,6% após o transplante. O aumento da frequência de infecções por vírus Epstein – Barr pode ser causada pela imunossupressão, no caso de já ser portador ou então o vírus pode ser transmitido a partir do dador; daí a selecção dos doadores ser muito importante para o resultado do transplante. (Keles, 2011)

As características clínicas e histopatológicas das doenças linfoproliferativas após o transplante são diversas e complicadas, levando muitas vezes a um diagnóstico duvidoso. As lesões na cavidade oral podem apresentar-se simplesmente como edemas, com ou sem sintomas. Deve sempre existir um elevado nível de suspeição por parte dos clínicos, para assim diminuir as doenças linfoproliferativas, que se apresentam como massas intraorais que rapidamente, num ambiente de imunossupressão crónica, podem causar a morte do paciente. Os exames histopatológicos são absolutamente obrigatórios para o diagnóstico precoce e obtenção do tratamento adequado, que pode evitar a progressão destas patologias agressivas e potencialmente fatais. (Ojha, 2007)



Fig. 2 Sarcoma de Kaposi (Johari, 2010)

3.2.3 *Plasmocitoma*

As doenças linfoproliferativas são uma séria complicação, pois acarretam uma elevada mortalidade. Cerca de 4% dos tumores malignos detectados em receptores de transplantes são plasmocitomas. O tracto respiratório superior e regiões orais são locais favoráveis para o plasmocitoma solitário, que depois de um transplante renal é extremamente raro, não sendo no entanto impossível de ser encontrado. (Caliskan, 2006)

Importante para avaliação e de interesse para o modo de actuação, o aparecimento de um plasmocitoma solitário na mandíbula de um paciente transplantado renal, diagnosticado 12 anos após o transplante. Este paciente, do sexo masculino, de 26 anos, apresentava uma tumefacção ligeira na gengiva, localizada na mandíbula esquerda, na região molar. A administração de medicamentos eram restringia-se à ciclosporina A, na dose de 200 mg / dia, azatioprina 50 mg / dia e metilprednisolona 6 mg / dia. O exame físico revelava uma massa buco-gengival com aproximadamente 1 centímetro. A investigação laboratorial revelou: taxa de sedimentação de 98 milímetros/h, leucócitos 6910/ml, hemoglobina 10,7 g/dl, a concentração de creatinina sérica 2,1 mg/dl e proteinúria 0,5 g/dia. A biópsia foi realizada e o exame microscópico revelava infiltração difusa de células plasmáticas. O diagnóstico patológico de plasmocitoma era consensual. A azatioprina foi interrompida, a ciclosporina A foi alterada para o sirolimus e foi realizada a excisão cirúrgica. Depois de seis meses de acompanhamento clínico, uma nova massa buco-gengival medindo cerca de um centímetro foi detectada novamente. Repetiu-se a biópsia e o exame microscópico revelava novamente infiltração difusa de células plasmáticas. Embora as doenças linfoproliferativas regredissem após a alteração do tratamento imunossupressor e após a execução da cirurgia, no caso em questão, o plasmocitoma solitário reaparecia num sítio diferente. (Caliskan, 2006)

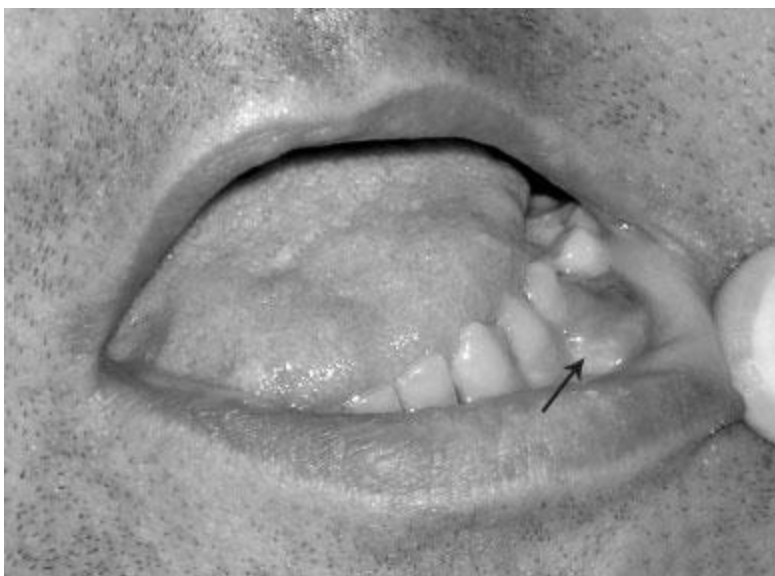


Fig. 3 Plasmocitoma Solitário (Caliskan, 2006)

3.2.4 *Microflora Oral*

Segundo um estudo caso-controlo para determinar a existência da associação entre patogénicos orais e indivíduos hemodialisados e transplantados renais, a contagem de colónias de *Candida*, *Lactobacilos*, e *Porphyromonas* são maiores em pacientes em hemodiálise e transplantados renais, em comparação com indivíduos saudáveis, sendo a *Candida* significativamente mais abundante. Contudo, a abundância destes microrganismos nos transplantados renais verificou-se menor do que no grupo em hemodiálise. Neste mesmo estudo, não foi encontrada nenhuma relação entre o número de colónias de *Candida* e o uso de prótese dentária. Para além disso, os hemodialisados apresentavam maior incidência de *Porphyromonas*, não significando que estes pacientes apresentem maior tendência para infecções periodontais. (Ahmadieh, 2010)

A candidíase é uma infecção oportunista que é comum em pacientes imunodeprimidos, sendo mais comum em pacientes transplantados do que em indivíduos saudáveis. Vários estudos têm relatado uma taxa média de candidíase superior a 15% em pacientes transplantados renais. Porém existe um estudo que apresenta uma menor percentagem de pacientes afectados com candidíase oral, de cerca de 7,5%. (Rojas, 2012)

A idade avançada é também um factor de risco descrito para o desenvolvimento de candidíase, segundo defende o artigo em análise, que documenta dois casos de candidíase disseminada em pacientes transplantados. Um dos casos foi encontrado num paciente que teve um transplante cardíaco e renal em simultâneo. Refira-se que as idades destes pacientes eram acima do 65 anos, o que está bem acima da idade média para a amostra do estudo. (Rojas, 2012)

É bem conhecida a relação causa/efeito da ciclosporina com a candidíase. No entanto, foi possível encontrar casos de pacientes que não estavam a ser tratados com ciclosporina, mas com outros medicamentos imunossupressores (tacrolimus num dos casos e micofenolato mofetil no outro), e em que a incidência se manteve. Concluiu-se então que o risco era o mesmo, devido às dosagens mais elevadas de micofenolato e de tacrolimus que conduziram à mesma incidência de candidíase. (Rojas, 2012)

Segundo um estudo acerca da prevalência fúngica na cavidade oral de pacientes transplantados renais bem-sucedidos e com mais de 6 meses, constatou-se que a *Candida albicans* foi a espécie fúngica mais comumente isolada. Vários estudos relataram também um aumento da prevalência de infecções em pacientes imunocomprometidos causadas pela *Candida* não-*albicans*, como *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, e *Candida glabrata*. Curiosamente, algumas espécies fúngicas que não sejam da família da *Candida*, tais como os *Aspergillus*, os *Cryptococcus*, e algumas espécies de *Trichosporos*, foram detectadas em indivíduos deste estudo. As espécies de *Aspergillus* são classificadas como patogénicos fúngicos oportunistas, sendo o mais comum o *Aspergillus fumigatus*, e a inalação dos seus esporos pode levar ao desenvolvimento de aspergilose invasiva e disseminada, especialmente em pacientes imunocomprometidos, como são os receptores do transplante renal. A administração de uma elevada dose de corticosteróides representa um risco significativo para infecções invasivas, como por exemplo, por espécies de *Aspergillus*. Espécies de *Aspergillus* e *Cryptococcus* têm sido documentadas como causadoras de infecções generalizadas com atingimento mesmo do sistema nervoso central. *Trichosporos mucoides* são das estirpes mais comuns de fungos e, podem provocar trichosporonoses disseminadas, com consequente infecção grave e possivelmente letal em imunossuprimidos. (Mohaya, 2002)

O Miswak é uma vara derivada de um ramo ou tronco de um arbusto conhecido no Médio Oriente como "Arak" (*Salvadora pérsica*) e é cortada em pedaços de 10 a 25 cm de comprimento com um diâmetro de cerca de 2 cm. Esta vara é comumente utilizada para escovar os dentes e possui ainda significado religioso no Médio Oriente, incluindo Arábia Saudita e outros estados do Golfo, na Pérsia e em algumas regiões da Ásia e África. Como um dispositivo de higiene oral, o Miswak é normalmente utilizado 3 a 10 vezes por dia. No estudo em análise foi usado em transplantados renais e em pacientes saudáveis. Após uma higiene oral diária, estes indivíduos apresentaram níveis mais baixos de prevalência de *Candida* do que aqueles que não usam Miswak. A prevalência de candidíase oral foi significativamente mais baixa nos transplantados renais que usavam o Miswak na sua prática de higiene oral. Esta observação está de acordo com os resultados de estudos *in vitro* que demonstraram um efeito antimicótico de uma solução aquosa do extracto de Miswak em diferentes concentrações. Este efeito foi

provavelmente causado pelos constituintes de Miswak, que incluem cloro, trimetilamina, alcalóide de resina e enxofre. (Mohaya, 2002)

3.2.5 *Língua Fissurada*

Apesar de vários estudos não mencionarem a presença de língua fissurada em pacientes transplantados renais, segundo alguns artigos a percentagem ronda 35% das amostras. A língua fissurada é uma doença benigna de pouca relevância clínica e não é comum numa população saudável. Encontraram-se resultados díspares dos acima mencionados, em pacientes na Malásia (13,8%), com maior frequência em indivíduos com prótese e pacientes mais idosos. Portanto, não é possível fazer uma associação directa entre a prevalência desta patologia e o estado de transplantado renal. As diferenças de prevalências entre estudos poderão estar relacionadas com condições locoregionais e/ou critérios utilizados para estabelecer o diagnóstico de língua fissurada. (Rojas, 2012)

3.2.6 *Manchas de Fordyce*

De entre as várias lesões associadas aos transplantados renais, as manchas de Fordyce, nos lábios, não são aceites como um verdadeiro estado patológico. Segundo o artigo em questão, estas apresentam uma taxa de detecção de 73% nos pacientes transplantados. No total da população de pacientes transplantados, a taxa de prevalência de manchas de Fordyce é apresentada como variando entre 70% a 84%. (Gulec, 2009)

4 Transplantado Renal do Ponto de Vista Médico-Dentário

4.1 Tratamento Dentário Pré-Operatório

4.1.1 Conceito

Os pacientes transplantados renais, como anteriormente referido, são imunossuprimidos, ou seja apresentam a sua imunidade reduzida, o que confere a este paciente um estatuto de paciente especial, o qual necessita de cuidados igualmente especiais nos períodos pré e pós cirúrgicos. Na abordagem inicial a estes pacientes, estes devem ser submetidos a um exame oral não-invasivo, com análise do seu historial médico-dentário e devem ser colhidas radiografias dentárias a fim de determinar o ponto de situação e estabelecer um plano de tratamento e acompanhamento. O paciente deverá ser informado sobre as condições da sua saúde oral, bem como sobre os problemas que possam surgir após o transplante.

4.1.2 Intervenção

Instruções de higiene oral devem fazer parte da primeira consulta; isto é, a forma de escovagem, o uso de fio dentário, mudança de hábitos alimentares caso necessário, a utilização de colutórios e anti-sépticos. Pacientes que irão ser submetidos a um transplante devem ter todas as potenciais fontes de infecção oral eliminadas previamente à realização da cirurgia e, nas situações em que o prognóstico de um dente a longo prazo é incerto, deve-se proceder à sua extracção. Todos os problemas dentários destes pacientes deverão ser tratados de forma agressiva antes do transplante. O plano terapêutico deve incluir tratamento da gengivite e da periodontite. Os dentes cariados com prognóstico favorável deverão ser tratados e os dentes com mau prognóstico, que possam vir a ser fontes de infecção, devem ser extraídos. Bráquetes ortodônticos devem ser removidos e próteses parciais poderão necessitar de ser ajustadas, devido à terapêutica com ciclosporina após o transplante, pois esta provoca hiperplasia gengival. A colocação de implantes deverá ser adiada até que a condição clínica do paciente esteja estabilizada e o transplante seja totalmente aceite pelo organismo. Na eventualidade de

haver necessidade de colocar quaisquer implantes antes do transplante, deve haver um período de tempo adequado que permita a avaliação da osteointegração deste. Para estes pacientes, acresce ainda que a anestesia local deve ser, preferencialmente, aplicada com dispensa do uso de vasoconstritor. (Georgakopoulou, 2011; Buzea, 2009)

Apesar de estes cuidados visarem a preparação/optimização do doente para o transplante, já antes são pacientes especiais, pois apresentam patologia / insuficiência renal, o que requer cuidados específicos por parte do Médico Dentista.

4.1.3 Hemodialisados e Pacientes Com Insuficiência Renal Crónica

Por definição, insuficiência renal crónica é uma síndrome metabólica, decorrente de um declínio bilateral, progressivo e irreversível no número total de nefrónios funcionais com uma perda constante da capacidade excretória renal. A fim de fazer uma avaliação quantitativa da função renal, a taxa de filtração glomerular normal é de TFG: 118-127 ml/min/1,73 m² e a da clearance de creatinina tem um intervalo normal de 104-125 ml/min. (Georgakopoulou, 2011)

Entre as causas mais comuns, estão a nefrosclerose secundária a hipertensão de longa duração, a nefropatia devida a diabetes, a pielonefrite, rins poliquísticos, doenças auto-imunes e intoxicação por abuso de analgésicos, sendo a glomerulonefrite a principal causa em crianças, ao contrário dos adultos. Acredita-se que, com a redução inicial da massa renal, os nefrónios remanescentes tornam-se hiperfiltrantes; hipertrofiam, sofrem alterações da superfície glomerular e modificações de permeabilidade da membrana glomerular às proteínas, devido a uma vasodilatação compensatória. Estas alterações levam à produção de factores de crescimento, citocinas e hormonas. Estas são responsáveis pelos processos de proliferação celular, coagulação intraglomerular, recrutamento e proliferação de células imunitárias, aumento da matriz celular, proliferação de colagénio e fibrose. Caso exista compromisso da função renal, com diminuição da filtração glomerular, invariavelmente ocorrerá progressão da perda de função renal, e a fase terminal da insuficiência renal crónica ocorre quando a função renal já não é capaz de manter a vida do paciente.

Na prática, a insuficiência renal é identificada pelos sintomas clínicos e pela avaliação laboratorial. Os principais indicadores laboratoriais são o azoto urémico do sangue e a creatinina, que tem a sua taxa de eliminação diminuída pelos rins e o seu nível sérico aumentado. O aumento da concentração de azoto urémico do sangue é descrito como azotémia e, quando associada a sinais e sintomas clínicos adversos, denomina-se urémia. À medida que a doença evolui para a fase urémica, pode apresentar sintomas tais como: um odor amoniacal, causado pela elevada concentração de ureia na saliva e a sua desagregação subsequente em amoníaco, especialmente ao acordar de manhã, sabor metálico, xerostomia, prolongado sangramento das mucosas, petéquias e equimoses, desmineralização, calcificações na polpa dentária e mobilidade dentária. (Costa, 2006)

Crianças e adolescentes com doença renal crónica demonstram uma reduzida actividade de cárie. (Nowaiser, 2003)

Streptococcus e *Lactobacillus acidophilus* são menos frequentemente isolados da saliva de doentes com patologia renal crónica e doentes em diálise. Isto deve-se ao aumento de ureia na saliva cinco vezes superior ao normal, associado com a maior capacidade de tamponamento e pH desta. No entanto, a ureia pode ser a causa da acelerada mineralização da placa dentária, o que origina uma progressão mais rápida de periodontite que, conseqüentemente, pode resultar na perda prematura dos dentes permanentes. Além disso, esta condição contribui para a reduzida produção de saliva e ainda resulta no aumento da sua consistência, ou seja, torna-se mais espessa. (Nowaiser, 2003)

No início da insuficiência renal, os pacientes apresentam anorexia, cansaço, fadiga e fraqueza. À medida que a doença progride, o paciente pode queixar-se de prurido, náuseas, vômitos e letargia e o paciente pode desenvolver hipertensão e pericardite. O hemograma revela anemia normocítica e normocrômica como resultado da redução na produção de eritropoietina (hormona responsável pela produção de eritrócitos) pelos rins. (Georgakopoulou, 2011)

A hemorragia pode ser um problema significativo nestes pacientes, caracterizando-se por uma maior tendência para hemorragias prolongadas e para a fácil formação de

hematomas, devido a um defeito qualitativo e não quantitativo das plaquetas, através do qual há menor formação do factor III com inibição da agregação plaquetária e ainda uma alteração na interacção das plaquetas com o endotélio vascular, cuja causa parece decorrer de alterações bioquímicas promovidas pelas toxinas urémicas. O tempo de hemorragia apresenta-se prolongado devido às plaquetas existentes serem disfuncionais, mesmo quando em número normal e com tempos de protrombina e tromboplastina normais. (Costa, 2006)

Ocorrem alterações notáveis nas funções relacionadas com a primeira linha de defesa. Tem sido demonstrado, de modo consistente, que os granulócitos de pacientes com insuficiência renal crónica, principalmente naqueles em tratamento hemodialítico, apresentam deficiências em várias funções de defesa, tais como, quimiotaxia, fagocitose, metabolismo oxidativo e desgranulação. As células mononucleares periféricas também exibem fagocitose deficiente e reduzida capacidade de produção de citocinas (notadamente TNF- α , IL-1, IL-2 e IL-Ra), o que contribui para a deficiência das funções dos granulócitos, ocorrendo também redução da imunidade humoral, apresentando pior resposta a vacinas, redução de função linfocitária e reduzida capacidade de produção de imunoglobulinas. A desnutrição leva esses pacientes à linfopenia, à redução da actividade neutrófila e um mau desempenho da imunidade celular pela deficiência de aminoácidos, vitamina B6 e zinco. Além disso, tem sido demonstrado o papel das toxinas urémicas na indução de apoptose de leucócitos, contribuindo para a disfunção descrita. (Costa, 2006)

Facto bem estabelecido é o aumento da susceptibilidade a infecções, demonstrado pelos pacientes urémicos, decorrente de diminuição da imunidade celular. Porém, não existe diferença substancial no tempo de cicatrização dos tecidos entre pacientes com função renal normal e insuficientes renais, mesmo aqueles submetidos a transplante renal. A determinação de electrólitos pode mostrar hipercalémia e acidose secundárias à retenção de potássio e de ácidos. Essas alterações no nível plasmático de potássio normalmente não são observadas, até que se tenha uma diminuição significativa do nível de filtragem glomerular. A elevação dos níveis de potássio também ocorre em lesões ou infecções musculares e após procedimentos cirúrgicos como consequência dos danos teciduais. O nível sérico de fosfato mostra-se elevado e o de cálcio diminuído, em virtude da

retenção de fosfato e da diminuição na activação da vitamina D, que se processa a nível do parênquima renal. (Costa, 2006)

Os pacientes com insuficiência renal crónica que requerem diálise renal periódica necessitam de considerações especiais durante o tratamento cirúrgico oral. Os cuidados anteriormente descritos devem ser aplicados, no entanto, de uma forma mais detalhada antes do início do tratamento cirúrgico, deve ter sido feita uma avaliação médica nos últimos três meses, e o médico do paciente precisa ser consultado para informar sobre a suficiência do controlo metabólico do paciente. O tratamento dialítico crónico requer a presença de uma fístula arteriovenosa (uma grande junção entre uma artéria e uma veia, cirurgicamente criada) que possibilita um acesso fácil, e a administração de heparina que permite ao sangue passar pelo equipamento de diálise sem coagular. (Proctor, 2005)

Como resultado de múltiplas punções da fístula arteriovenosa nos hemodialisados e transfusões sanguíneas nos pacientes sob diálise renal, esses pacientes apresentam uma maior frequência de infecções por hepatite B e hepatite C, razão por que os Médicos Dentistas deverão tomar as precauções necessárias. (Costa, 2006)

A heparina tem uma meia-vida curta de aproximadamente duas a quatro horas. Nos pacientes que já se encontram em programa de diálise e que necessitem submeter-se a cirurgias orais electivas, estas deverão ser realizadas no dia seguinte à sessão de tratamento de diálise. Isso permite que a heparina utilizada durante a diálise seja, entretanto, naturalmente metabolizada e que o paciente esteja em melhor estado fisiológico quanto ao volume intravascular e aos produtos metabólicos resultantes. A fístula arteriovenosa é susceptível a infecções, devendo-se considerar o uso de antibioticoterapia profilática, uma vez que estes pacientes apresentam um risco aumentado de desenvolverem episódios de endocardite bacteriana (como referido anteriormente, os pacientes que estão submetidos a diálise executam um tratamento hipocoagulante que visa facilitar o próprio procedimento). Deste modo, deve ser colhido e analisado um estudo de coagulação, com determinação do International Normalised Ratio (INR) antes de qualquer procedimento dentário que possa envolver hemorragia previsível, sendo esta a melhor maneira de impedir uma potencial hemorragia que coloque o paciente em risco. Além disso, o nefrologista pode decidir reduzir

temporariamente o tratamento anticoagulante do paciente. O tratamento profilático com antibióticos, dever-se-á administrar, a fim de prevenir a infecção sistémica antes de um procedimento invasivo como: extracção de dentes, tratamentos periodontais, tratamentos endodónticos, apicectomias e colocação de implantes. O regime sugerido, salvo ordem contrária do nefrologista, é segundo a Associação Americana do Coração e para prevenção de endocardite bacteriana: 2 g de amoxicilina, por via oral, uma hora antes do procedimento dentário. Se um paciente for alérgico à penicilina, administra-se Clindamicina como medicamento de escolha (600 mg por via oral, poucas horas antes do procedimento). No caso de que um paciente ter uma infecção activa, tal como um abscesso periodontal, o tratamento antibiótico deve ser administrado antes e após o tratamento clínico-dentário. (Georgakopoulou, 2011)

O conhecimento do nível plasmático do potássio é de suma importância, já que a hipercalemia é a mais comum e a mais grave alteração metabólica no pré-operatório de pacientes com insuficiência renal e, quando não diagnosticada, constitui uma das principais causas de morte no perioperatório, sendo o nível desejado de potássio plasmático maior que 3,5 e menor que 5,0mEq/L antes da cirurgia, pois geralmente há elevação deste durante e após o acto cirúrgico, por isquemia transitória e por rabdomiólise resultante também da manipulação dos tecidos musculares. (Costa, 2006)

A hiponatremia constitui um dos principais distúrbios do sódio no pré-operatório, podendo significar desidratação com perda de sódio ou, mais frequentemente, hiperhidratação com excesso de água. Frequentemente, estes pacientes são anémicos, devendo ser solicitado um hemograma completo para verificar o grau da anemia. (Georgakopoulou, 2011)

Pacientes com insuficiência renal significativa podem ser incapazes de eliminar do sangue o anestésico local original ou os seus metabolitos, resultando num ligeiro aumento dos níveis plasmáticos desse composto e num aumento do potencial tóxico, e pode suceder tanto com ésteres quanto com amidas. Portanto, patologias renais significativas representam uma contraindicação relativa à administração de anestésicos locais. Isso inclui os pacientes que se submetem à diálise e aqueles com glomerulonefrite ou pielonefrite crónicas. Anestésicos locais, como a lidocaína, que é

metabolizada no fígado, podem ser usados moderadamente. Em paralelo, e com o advento de novas drogas que não são metabolizadas ou excretadas pelos rins, a anestesia geral do paciente (em casos selecionados) com insuficiência renal crónica tornou-se mais segura, sendo geralmente feita através de indução com propofol ou tiopental, recorrendo ao opióide fentanil como analgésico e ao atracúrio como relaxante muscular, por ser metabolizado pelas colinesterases plasmáticas.

Quando for necessário o uso de medicação como antibióticos, analgésicos ou anti-inflamatórios, devem ser usadas drogas com metabolização hepática preferencialmente e sempre com especial reserva quanto ao uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINE'S), pelo risco de lesão renal. Porém, sempre que possível, o nefrologista do paciente deve ser contactado para o ajuste e escolha do medicamento. A insuficiência renal crónica implica alterações significativas na prescrição de medicamentos. Um grande número de drogas são eliminadas do organismo pela excreção renal, e a excreção de drogas pelos rins envolve processos complexos de filtração, secreção e reabsorção e, atendendo a isto e dependendo do medicamento, pode haver acumulação de certos fármacos e de metabolitos em níveis tóxicos. A ligação de certas drogas a proteínas plasmáticas está reduzida na insuficiência renal pela urémia ou pela redução na concentração de proteínas plasmáticas. Desta forma, os níveis totais de fármaco podem ter uma variação terapêutica e a quantidade de fármaco livre (forma activa) pode também estar elevada. Pacientes com disfunções renais podem limitar a excreção dos agentes antimicrobianos, pelo que o ajuste das doses dos antibióticos que se excretam pela urina é obrigatório e pode ser realizado por meio do aumento dos intervalos de administração entre as doses terapêuticas usuais ou através da diminuição das doses. Amoxicilina, Eritromicina, Clindamicina e o Metronidazol podem ser usados com precaução. As Tetraciclina e os Aminoglicosídeos estão contra indicados na presença de doença renal. (Costa, 2006)

Uma vez que a Vancomicina não pode ser eliminada por métodos dialíticos convencionais, é uma droga de grande aplicação e comodidade para pacientes em terapêutica substitutiva da função renal por diálise. Esta possibilidade deve ser discutida com o médico assistente do paciente, sendo a Vancomicina administrada com a sessão da diálise, antes do tratamento dentário, durante cerca de quatro a sete dias, nos

pacientes submetidos à diálise, que necessitem pontualmente deste antibiótico de largo espectro. (Costa, 2006)

Analgésicos, como paracetamol e ácido acetilsalicílico, podem ser utilizados com segurança em doses baixas a moderadas, porém, o uso deve ser cauteloso quando em doses maiores. Os AINEs, como atrás foi referido, devem ser evitados devido à retenção de fluidos e sódio na vigência de alterações circulatórias mais graves. A administração de AINEs pode levar a um declínio exagerado da função renal, uma vez que ocorre a associação de pelo menos, dois factores agressivos ao rim, a nefrotoxicidade e a inibição das prostaglandinas, já que as prostaglandinas têm um papel importante na preservação da hemodinâmica renal. Analgésicos de acção central (como os opióides) podem ser utilizados com segurança, desde que tenham o seu metabolismo realizado no fígado. (Costa, 2006)

Fármaco	Eliminação e metabolismo	Método de ajuste da dose	Comentários
----------------	---------------------------------	---------------------------------	--------------------

Analgésicos

Paracetamol	Hepática	Aumento do intervalo	Acumulação de metabolitos em TFG < 10
AAS	Hepática e Renal	Aumento do intervalo	Anti-agregante plaquetário e potenciais efeitos de uremia
Ibuprofeno	Hepática	Diminuição da dose	Pode causar reacção com o Sódio
Codeína	Hepática	Diminuição da dose	Pode causar sedação excessiva e depressão respiratória
Hidrocodona	Hepática	Diminuição da dose	Pode causar sedação excessiva e depressão respiratória
Meperidina	Hepática	Diminuição da dose	Pode causar sedação excessiva e depressão respiratória
Oxicodona	Hepática	Diminuição da dose	Pode causar sedação excessiva e depressão respiratória
Propoxifeno	Hepática	Diminuição da dose	Acumulação de metabolitos em DRET

Antibióticos

Penicilina	Hepática e Renal	Aumento do intervalo	Dose limitada em insuficiência renal severa devido ao potássio
Amoxicilina	Hepática e Renal	Aumento do intervalo	Pode causar sedação excessiva e depressão respiratória
Eritromicina	Hepática	Diminuição da dose	Pode ser toxico em pacientes com DRET
Cefalexina	Renal	Aumento do intervalo	Nefrotóxico em combinação com diuréticos e aminoglicosídeos.
Clindamicina	Hepática	Aumento do intervalo	
Vancomicina	Renal	Aumento do intervalo	

Metronidazol	Hepática e Renal	Aumento do intervalo	Toxicidade, sintomas gastrointestinais, podem simular uremia
Antifúngicos			
Cetoconazol	Hepática	Diminuição da dose	Possibilidade de hepatotoxicidade
Fluconazol	Hepática e Renal	Diminuição da dose	Possibilidade de hepatotoxicidade
Antivirais			
Aciclovir	Renal	Aumento do intervalo	
Ansiolíticos			
Diazepam	Hepática	Diminuição da dose	Metabolitos activos excretados pelo rim
Alprazolam	Hepática	Diminuição da dose	Metabolitos activos excretados pelo rim
Anestésicos locais			
Lidocaína	Hepática e Renal	Diminuição da dose	Metabolitos activos excretados pelo rim
Mepivacaína	Hepática e Renal	Diminuição da dose	Metabolitos activos excretados pelo rim
Anti-histamínicos			
Difenidramina	Hepática	Aumento do intervalo	Sedação, anticolinérgico, pode causar retenção urinária
Antidepressivo			
Amitríptilina	Hepática	Diminuição da dose	Anticolinérgico, pode causar retenção urinária, hipotensão ortostática
Fluoxetina	Hepática	Diminuição da dose	

Sertaline	Hepática	Diminuição da dose	Metabolitos activos excretados pelo rim
Corticosteróide	Hepática	Diminuição da dose	
Prednizolona	Hepática	Diminuição da dose	Pode agravar a uremia, retenção de sódio, intolerância a glicose e hipertensão
Dexametazona	Hepática	Diminuição da dose	Pode agravar a uremia, retenção de sódio, intolerância a glicose e hipertensão

Tabela 2 Guia terapêutico para paciente com insuficiência renal crónica DRET (Doença Renal Em Estágio Terminal); TFG (Taxa de filtragem Glomerular); H (hemodiálise); P (diálise Peritoneal). (Costa, 2006)

4.2 Pós transplante renal

4.2.1 Considerações cirúrgicas

A cirurgia requer que se realize diálise pelo menos 48h antes, de modo a assegurar um nível sérico de potássio dentro dos limites normais, evitando as arritmias cardíacas intraoperatórias. A diurese que ocorre comumente no período pós-operatório necessita de monitorização rigorosa, em alguns casos, podendo ser profusa e reflectir a incapacidade dos túbulos isquémicos regular a excreção de sódio e água, sendo que nestes doentes também pode haver perda maciça de potássio. A maioria dos pacientes com uremia crónica tem algum excesso de líquido extracelular, sendo recomendável manter a volémia acima do normal no período pós-operatório imediato. A necrose tubular aguda pode causar oligúria no período imediato ao acto cirúrgico, ou ocorrer depois de um período curto inicial de boa função do enxerto. A necrose tubular aguda é mais provável quando os dadores são cadavéricos e apresentaram défices de perfusão ou ainda se o intervalo entre a interrupção do fluxo sanguíneo e a recolha do órgão durar mais que alguns minutos. Em geral, a recuperação ocorre em 3 semanas, embora estejam descritos períodos longos de até 6 semanas, e é comum haver necrose tubular aguda e rejeição, podendo ser difícil o diagnóstico diferencial sem a realização de biópsia do enxerto transplantado. O tratamento prolongado com ciclosporina pode levar à necrose tubular aguda e alguns pacientes não urinam até que a dose seja significativamente reduzida, daí que alguns centros de transplantes evitem começar o tratamento com ciclosporina nos primeiros dias, substituindo-a por globulina antilinfocitária ou um anticorpo monoclonal combinado com micofenolato mofetil e prednisolona, até que a função renal esteja restabelecida. (Fauci, 2008)

A National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes publicou Orientações sobre os valores ideais de colesterol e triglicérides, que deverão ser baixos na população de transplantados renais. Como os transplantados são incluídos na categoria de risco mais elevado, as Orientações recomendam que a avaliação para a dislipidemia deve ocorrer, imediatamente e, em seguida, anualmente.

4.2.2 *Cuidados Médico-dentários em Pacientes Transplantados Renais*

Idealmente o Médico Dentista deverá evitar tratamentos dentários durante os primeiros seis meses após o transplante, e deverá estar em contacto próximo com o médico nefrologista do paciente, para avaliar a necessidade de se realizar profilaxia antibiótica assim como a necessidade de ajuste da terapêutica imunossupressora, caso seja necessário realizar algum procedimento cirúrgico na cavidade oral, que seja inadiável. (Georgakopoulou, 2011; Borawska, 2010)

No período pós-transplante, as manifestações clínicas comuns das infecções são ocultadas pelo tratamento imunossupressor. O efeito tóxico principal da azatioprina é a supressão da medula óssea, menos provável com o uso de micofenolato mofetil. Os inibidores da calcineurina não exercem efeitos mielossupressores, porém todos estes fármacos predispoem o paciente às infecções oportunistas. (Fauci, 2008)

Consequentemente, nesta fase, o paciente deve ser acompanhado atentamente e qualquer infecção deve ser tratada em conformidade, tendo em vista a possibilidade de desenvolvimento de infecções orais de elevado risco, devido ao uso da medicação imunossupressora. Ainda assim, febre sem causa evidente é comum e a origem pode ser bacteriana, fúngica ou viral, porém, esta pode ser apenas reconhecível depois de alguns dias ou semanas. As infecções bacterianas são as mais frequentes no primeiro mês depois do transplante, e é de grande importância a colheita de hemoculturas desses pacientes, tendo em vista que é comum ocorrerem infecções sistémicas sem foco evidente, embora as causas mais comuns sejam infecções da ferida operatória com ou sem fístulas urinárias, e não descartando a responsabilidade de infecções orais. (Borawska, 2010)

Os pacientes transplantados são mais susceptíveis a infecções por bactérias Gram negativas (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*,...), fungos (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*,...) e vírus (herpes simples e herpes zoster) devido à diminuição da expressividade dos linfócitos T e, ao nível da cavidade oral, verifica-se também uma diminuição das Imunoglobulinas A e M. (Borawska, 2010; Buzea, 2009; Georgakopoulou, 2011; Gulec, 2009; Garcia, 2012)

As infecções da orofaringe por *Candida* costumam ser tratadas com nistatina tópica. As infecções fúngicas com invasão dos tecidos devem ser tratadas com agentes sistémicos como fluconazol. Doses baixas (total 300mg) de anfotericina administrada ao longo de um período de 2 semanas podem ser eficazes no tratamento das infecções fúngicas refractárias ao fluconazol. (Fauci, 2008)

Com o aumento do risco de infecções, a profilaxia antimicrobiana deve ser instituída antes de qualquer tratamento dentário que possa produzir uma infecção bacteriana transitória. Pacientes transplantados medicados com azatioprina podem apresentar candidíase, e a ciclosporina pode induzir uma hiperplasia gengival que, no entanto, pode ser diminuída com bons métodos de higiene oral. É contra indicado o uso simultâneo de eritromicina e ciclosporina, já que a eritromicina causa um aumento da toxicidade da ciclosporina, provavelmente devido ao aumento da sua absorção. Também o uso concomitante de metronidazol e ciclosporina é contraindicado, uma vez que o metronidazol reduz o metabolismo da ciclosporina, podendo resultar em nefrotoxicidade. (Mohaya, 2002)

Os antibióticos macrólidos, (principalmente eritromicina) e alguns bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem e verapamil) competem com os inibidores da calcineurina pelo metabolismo ao nível do citocromo P450, aumentando os níveis séricos desses agentes imunossupressores. Os antiepilépticos e anticonvulsivantes como a fenitoína e carbamazepina aceleram o catabolismo e diminuem os níveis séricos; de referir ainda as frequentes infecções por *Aspergillus*, *Nocardia* e *citomegalovirus*. (Fauci, 2008)

Os sinais vitais devem ser monitorizados imediatamente antes das consultas dentárias, pelo facto de que estes pacientes transplantados renais ocasionalmente apresentam hipertensão grave, devendo o uso de medicação ansiolítica ser considerado sem receios mas com atenção ao metabolismo diminuído, comum nestes doentes. (Buzea, 2009; Hasley, 2010)

Deverá existir um estudo da coagulação recente, com determinação do Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Activada (APTT) ou o International Normalised Ratio (INR - que permite uma rápida avaliação de coagulabilidade do paciente). Saliente-se uma vez mais a importância da relação entre o Médico Dentista e o Nefrologista de modo a ponderar as diferentes opções terapêuticas disponíveis, de modo a que a abordagem ao paciente decorra sem intercorrências. Além disso, o Nefrologista pode decidir reduzir temporariamente o tratamento anticoagulante do paciente. (Hupp, 2001).

Caso o paciente esteja a receber tratamento com antiagregantes plaquetários como a aspirina ou o clopidogrel, é seguro prosseguir para a extração até 3 dentes, sem interromper a terapêutica. Nos casos em que o médico nefrologista recomende a interrupção da medicação antiagregante, o período de interrupção deverá ser de 7 dias antes da cirurgia e retomada 5 a 7 dias após a mesma, plano a ajustar com o médico assistente do doente. (Georgakopoulou, 2011; Borawska, 2010)

4.2.2.1 Primeiros 6 meses após o transplante

Só deverão ser realizados tratamentos dentários no período pós-cirúrgico, em situações de emergência evitando sempre procedimentos invasivos e, ainda assim, só depois de aconselhamento prévio com o cirurgião responsável ou médico assistente, é que o tratamento deve ser executado. (Fabuel, 2011)

Este é o período mais crítico desta fase da vida do paciente. Durante este período os doentes recebem a dose mais elevada de medicação imunossupressora devido ao maior risco de rejeição do transplante. É por isso que os procedimentos dentários de emergência devem apenas ser realizadas após o conhecimento do nefrologista ou médico assistente e, preferencialmente, devem ser efectuadas em ambiente hospitalar. (Georgakopoulou, 2011; Borawska, 2010).

Durante a fase de estabilização, geralmente entre 3 a 6 meses após a cirurgia, é quando sucedem as reacções de rejeição aguda do enxerto e é necessário um controlo maior dos pacientes nesta altura. Após este tempo, o paciente é considerado como estável, o que permite continuar os tratamentos dentários necessários ou desejados. (Fauci, 2008)

Um dos principais meios de prevenção às infecções com origem na cavidade oral é o uso de colutórios antimicrobianos, como a Clorohexidina, que tem demonstrado uma redução dos microrganismos orais patogénicos em pacientes transplantados. (Costa, 2006; Ahmadiéh, 2010; Buzea, 2009; Borawska, 2010)

Nesta fase os cuidados médico-dentários são basicamente paliativos, devendo o Médico Dentista sensibilizar o paciente para o uso de colutórios como Clorohexidina 0,12%, sem álcool. Deve ainda existir uma monitorização frequente da placa bacteriana e deve ser implementado um programa de higiene oral, programado e estabelecido antes do transplante. Algumas das recomendações passam pelo uso de escovas macias, dentífricos suaves, sem agente abrasivos como os dentífricos para branqueamento ou agentes de controlo do tártaro, prevenindo assim a irritação das mucosas. Deve-se fazer um exame atento e cuidado tendo em vista a procura de focos de possíveis infecções

dentárias, uma vez que estas podem estar escamoteadas devido ao uso da medicação imunossupressora, sendo frequentemente encontradas já numa fase avançada e, quando detectadas, deverão ser tratadas em conformidade. (Georgakopoulou, 2011)

Embora isto já deva ter sido abordado pela equipe responsável pelo transplante, o Médico Dentista deverá reforçar a importância de evitar o tabaco, bem como a ingestão de bebidas alcoólicas, e de adoptar hábitos alimentares saudáveis. Devem ser consumidos alimentos preferencialmente macios, evitando alimentos ácidos e irritantes, alimentos que possam incrementar a formação de cárie dentária e também os alimentos demasiado quentes. As próteses e aparelhos ortodônticos deverão ser removidos, no caso de isto não tiver sido realizado antes cirurgia. (Georgakopoulou, 2011; Hasley, 2010)

4.2.2.2 Após os primeiros 6 Meses

Nesta fase, os procedimentos dentários devem ser seleccionados de acordo com o grau de risco para o paciente. O Médico Dentista pode executar com segurança destarizações, tratamentos endodónticos e trabalhos de prótese fixa. No entanto, quanto ao tratamento periodontal, é necessário um plano que incorpore várias sessões, diminuindo, exaustivamente, a possível agressividade do tratamento. Durante cada uma dessas sessões, apenas um pequeno número de dentes deverá ser alvo das raspagens e alisamentos radiculares. Devem ser considerados tratamentos dentários invasivos, a colocação de implantes, bem como as extracções. Nestes casos, um estudo da coagulação (INR, PT, APTT) deve ser realizado, bem como a aferição do valor da tensão arterial. (Buzea, 2009)

Todas as medidas para evitar a hemorragia devem ser tomadas (ao nível da sutura, ou a utilização de celulose oxidada), e é essencial consultar o nefrologista, para que este decida se existe ou não indicação para a instituição de quimioprofilaxia. Além disso, o nefrologista pode ajustar a dosagem de medicamentos anticoagulantes para evitar o sangramento, bem como a dos corticosteróides para evitar uma crise de hipocortisolismo (doença de Addison) e, com vista a evitar isto, o Médico Dentista deverá tentar que as sessões sejam de curta duração e aconteçam no período da manhã e num ambiente descontraído. (Proctor, 2005)

A anestesia local que é utilizada para um paciente que tenha realizado um transplante renal é a mesma que é usada para todos os pacientes (lidocaína, mepivacaína e articaina), a única diferença é que, antes de usar o anestésico local, deve-se proceder a um bochecho oral contendo clorhexidina durante 1 minuto. Durante cada sessão, o paciente deve ser rastreado de forma a detectar possíveis lesões orais, doenças malignas com possível relação com a terapia imunossupressora, infecções secundárias recorrentes como a candidíase e o herpes oral (que são frequentes), e ter presente que a ciclosporina pode causar hiperplasia gengival. (Poorabbas, 2010)

Apesar do paciente já se apresentar numa fase estável é recomendado que o Médico Dentista não prescreva medicamentos nefrotóxicos, como foram descritos anteriormente

na tabela 2 (anti-inflamatórios não-esteróides; anestésicos locais como amidas; sedativos barbitúricos ou benzodiazepinas de acção prolongada).

Em pacientes com xerostomia deve-se usar substitutos sintéticos de saliva, como pastilhas de mascar sem açúcar para estimular o fluxo salivar e prescrever dentífricos fluoretados neutros. Em pacientes com candidíase oral deve-se usar antifúngicos de acção local, como o clotrimazol, a nistatina, ou o fluconazol. (Buzea, 2010; Georgakopoulou, 2011)

Os receptores do transplante renal apresentam uma elevada susceptibilidade para o desenvolvimento de displasia epitelial epidermóide - carcinoma do lábio. Isto é devido à imunossupressão iatrogénica, o que também aumenta a susceptibilidade da mucosa oral a vírus que estão relacionados com o aparecimento de tumores, tais como o sarcoma de Kaposi ou o linfoma não-Hodgkin. Em todo o caso, se o Médico Dentista observar qualquer lesão deve informar prontamente o Médico assistente e proceder posteriormente a biopsia, se indicado. (Georgakopoulou, 2011; Borawska, 2010)

5 *Crianças Transplantadas Renais*

Os avanços em nefrologia pediátrica durante as duas últimas décadas resultaram num aumento marcado do número de crianças que sobrevivem com insuficiência renal crónica, e em terapia de substituição renal. Apesar das complicações da doença renal crónica, esta pode ser agora retardada ou compensada eficazmente. Contudo, estes avanços terapêuticos induziram novos problemas, incluindo as preocupações com os cuidados de saúde oral, uma vez que os tecidos moles e duros da cavidade oral podem ser afectados. A doença periodontal manifesta-se como uma inflamação gengival e é causada pela imunossupressão, ou então pela urémia, podendo inibir a reacção periodontal tecidular. Para além do comprometimento periodontal, a gengiva pode sofrer hiperplasia, tal como no adulto, efeito colateral de alguns fármacos como atrás foi referido, nomeadamente a nifedipina e a ciclosporina, sem negligenciar a possibilidade de, apesar da idade jovem, poder surgir um carcinoma local. (Sahebjamee, 2010)

É normal nas crianças a existência de inflamação e hiperplasia gengival que, tal como nos adultos, estão directamente relacionadas com a administração de ciclosporina. Segundo um estudo, verificou-se existir um determinado grau de hiperplasia gengival presente em 40% das crianças e permanecendo dentro de limites aceitáveis, no entanto os pacientes deste estudo apresentavam uma vigilância regular e de manutenção da higiene oral. Ainda assim, algumas destas crianças foram submetidas a gengivectomia, tendo-se observado também que o nível de hiperplasia é mais grave em crianças do que nos adultos. (Farge, 2006)

De acordo com outro estudo, verificou-se que a utilização de uma escova de dentes eléctrica, em combinação com adequadas instruções de higienização oral diminuiu significativamente a gravidade e grau de hiperplasia gengival encontrada em doentes pediátricos com transplante renal. Os pacientes que escovaram os dentes com uma escova eléctrica ao longo de 12 meses obtiveram uma maior probabilidade de ter melhores resultados a nível de hiperplasia gengival. (Smith, 2006)

Os resultados estéticos são mais significativos em crianças e adolescentes uma vez que a hiperplasia gengival tem uma predilecção pela gengiva ao redor dos dentes anteriores nestas faixas etárias. (Smith, 2006)

Outro factor associado é a perturbação do normal metabolismo do cálcio e do fosfato que pode implicar, como consequência, opacidades de esmalte, perda da lâmina dura, levando ao desprendimento de dentes, fracturas ósseas e tumores ósseos e mesmo hiperparatiroidismo. Estas crianças, apesar de apresentarem um metabolismo do (1,25)-diidrixicolecalciferol (vitamina D) alterado, e ao contrário do que seria expectável, após as avaliações radiográficas, apresentam apenas um ligeiro atraso na erupção dentária demonstrado, o que não é estatisticamente significativo. (Sahebjamee, 2010)

A insuficiência renal crónica precoce está associada ao desenvolvimento de defeitos do esmalte, vulgarmente designado por hipoplasia do esmalte. A gravidade da extensão depende do grau de insuficiência renal, e da duração da doença. As crianças com transplantes são susceptíveis a infecções dos tecidos moles e duros devido à sua imunossupressão e, tal como nos adultos, as infecções são uma importante causa de mortalidade no transplantado renal. A maioria dos microrganismos presentes nestas complicações fatais pode ser encontrada na cavidade oral e, antes mesmo do transplante renal já os pacientes submetidos a hemodiálise podem estar em risco de uma bacteriémia. (Sahebjamee, 2010)

Crianças e adolescentes com doença renal crónica demonstram uma reduzida actividade cariogénica, verificando-se que o *Streptococcus mutantes* e *Lactobacillus acidophilus* são isolados menos frequentemente na saliva de crianças hemodialisadas. Este facto tem sido atribuído a uma maior concentração de ureia que nestes pacientes, que sendo cinco vezes superior na saliva, explicará a maior capacidade de tamponamento e o aumento do pH da saliva, com o consequente efeito protector. No entanto, a ureia pode ser a causa de uma maior mineralização do tártaro dentário o que desencadeia um aumento progressivo e rápido da doença periodontal, podendo resultar na perda prematura dos dentes permanentes. (Borawska, 2010)

O recurso ao tratamento precoce com antibióticos nestas crianças, poderá ser a causa de determinadas anomalias dentárias, como, por exemplo, a displasia e a mineralização dentária reduzida em crianças com doença renal crónica. (Borawska, 2010)

Segundo um estudo que considera os dados clínicos de 106 pacientes transplantados renais, ao longo de um período de 4 anos, verificaram-se defeitos presentes no esmalte numa proporção elevada nas crianças com doença renal, atingindo cerca de 83%. Apesar desta elevada incidência, os defeitos do esmalte não resultam em problemas significativos além da má aparência estética dos dentes anteriores. A modificação da flora oral relacionada com as alterações na dieta, ou com o frequente recurso à administração de antibióticos, que se verificam na fase inicial da doença renal, tem sido também sugerida. (Farge, 2006)

A prevalência das doenças linfoproliferativas após transplante renal depende de muitos factores, incluindo a exposição ao vírus Epstein – Barr, a idade do paciente e o nível de imunossupressão. Constata-se uma incidência de doenças linfoproliferativas 4 vezes superior nos adultos do que em doentes pediátricos receptores de transplante de adultos, presumivelmente porque uma maior proporção de crianças será isenta de vírus Epstein-Barr antes do transplante. (Ojha, 2007)

Segundo um relatório da NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study), que reflete sobre um estudo realizado em 5.197 crianças e adolescentes registados voluntariamente através de 123 centros médicos no Canadá, Estados Unidos, México e Costa Rica, em que os dados incluíam 8 anos de follow-up em pacientes transplantados renais, 3 anos de acompanhamento para pacientes de diálise, e 1 ano para crianças e adolescentes portadores de insuficiência renal crónica, foi demonstrado que, doses menores de manutenção de ciclosporina estavam associadas a um aumento no número de rejeições tardias. Para além disso, os pacientes cujo dador era cadavérico continuavam a mostrar um aumento do risco de rejeição quando comparados com os receptores de enxertos de dadores vivos. Dois anos após o transplante, 71% dos receptores de enxerto de dadores cadavéricos apresentaram pelo menos um episódio de rejeição em comparação com 56% dos receptores de enxertos de dadores vivos. O tempo até à primeira rejeição também se verificou mais curto para os

receptores de enxertos de doadores cadavéricos do que de doadores vivos. Em geral, e analisando os valores globais, as taxas de sobrevivência do enxerto têm melhorado significativamente, e os factores que poderão estar associados com esta melhoria são a crescente utilização de anticorpos anticélulas-T, a utilização de ciclosporina após o transplante, as doses maiores de ciclosporina utilizadas para manutenção, a diminuição do uso de transfusões de hemoderivados, e a diminuição do uso de enxertos de doadores cadavéricos em pacientes mais jovens. (Warady, 1997)

Considerando que a taxa global de mortalidade para crianças com menos de 2 anos de idade continua a ser significativamente maior do que a taxa observada em crianças mais velhas, verifica-se que a taxa de mortalidade para esses lactentes jovens diminuiu significativamente em coortes mais recentes. (Warady, 1997)

5.1 *Varicela em Crianças Transplantadas renais*

Embora a varicela possa causar a morte em transplantados renais pediátricos, existem poucos relatórios publicados sobre o tratamento desses pacientes. Segundo um estudo de sessenta e nove episódios de varicela que ocorreram em 66 pacientes transplantados entre Janeiro de 1984 a Maio 1996, a imunossupressão consistia em prednisolona e azatioprina para 30 dos casos; prednisolona, azatioprina e ciclosporina para 38 dos casos e apenas prednisolona num dos casos. A ciclosporina foi mantida na dose pré-estabelecida em 36 dos 38 casos, e o aciclovir foi administrada por via parentérica em 62 dos 69 casos. (Clifford, 1997)

A varicela em crianças com transplantes renais pode ser tratada com sucesso após uma pausa temporária de azatioprina intravenosa e a reacção de rejeição é pouco comum nestes pacientes. (Clifford, 1997)

A varicela é bem reconhecida e temida e, embora o aciclovir intravenoso tenha demonstrado a sua eficácia no impedimento da disseminação do vírus da varicela em crianças imunodeprimidas, as mortes por varicela têm ocorrido em receptores de transplante pediátricos que eram prontamente tratados com este agente. A abordagem consistiu na interrupção da azatioprina, substituição por prednisolona, e administração de aciclovir por via intravenosa, até a febre e as vesículas terem desaparecido. (Clifford, 1997)

6 *Patologias e o Transplante Renal*

6.1 Síndrome de Alport

O Síndrome de Alport (SA) é uma patologia hereditária importante que atinge a membrana basal glomerular. O diagnóstico deste síndrome é estabelecido com base na presença de nefropatia com hematuria, insuficiência renal, perda de audição, perturbações oculares e alterações histológicas na membrana basal glomerular e lâmina densa. Segundo o artigo em análise, existem alterações nos tecidos gengivais em pacientes sob tratamento com ciclosporina A, o que era esperado após transplante renal, no entanto, estes pacientes apresentam alterações ao nível do colagénio tipo IV o que promove alterações também ao nível gengival. (Toygar, 2009)

O Síndrome de Alport foi descrito pela primeira vez em 1927 como uma deficiência hereditária caracterizada por uma combinação de nefrite e surdez, afectando aproximadamente 1 em cada 5.000 pessoas. A doença manifesta-se em idades jovens como uma glomerulonefrite com início progressivo e geralmente associada com uma significativa diminuição da acuidade auditiva para frequências específicas neurosensoriais. As alterações no colagénio tipo IV, conduzem à ruptura das ligações epiteliais o que provoca distúrbios em certos órgãos. Estas mutações interrompem o normal desenvolvimento embrionário e provocam a persistência das cadeias $\alpha 1$. $\alpha 1$ Alfa2 (IV) na base da membrana renal. (Toygar, 2009)

O colagénio do tipo IV é o componente principal da membrana basal glomerular e é composto por seis cadeias geneticamente distintas, nomeadamente $\alpha 1$ (IV) a $\alpha 6$ (IV), codificada por pares de genes localizados em três cromossomas diferentes. (Toygar, 2009)

O principal componente estrutural do tecido conjuntivo fibrilar gengival humano é o colagénio, sendo responsável por cerca de 60% das proteínas presentes no tecido. (Toygar, 2009)

A diálise e o transplante renal são igualmente indicados neste grupo de pacientes, quando atingem o estadio de insuficiência renal terminal e o prognóstico da qualidade de vida melhora substancialmente após o transplante renal. No entanto, a manutenção da saúde oral destes pacientes é dificultada, na medida em que, após o transplante renal, é possível que o papel do colagénio tipo IV na lâmina basal gengival se agrave. (Toygar, 2009)

O colagénio compreende mais de 60% do tecido periodontal. A lâmina basal, que é largamente composta por glicoproteínas, colagénio tipo IV e proteoglicanos, tem subjacente o epitélio oral que forma uma barreira entre o epitélio e o tecido conjuntivo, o que pode pôr em causa o periodonto. Contudo, no estudo em questão não se verificaram alterações periodontais. (Toygar, 2009)

A manutenção de uma boa higiene oral com visitas regulares ao Médico Dentista pode limitar a hiperplasia gengival e, como em todos os pacientes sob imunossupressão, a prevenção e o tratamento agressivo das infecções também são muito importantes para pacientes com transplante renal. A ciclosporina A tem um papel determinante após o transplante renal, porém os seus efeitos secundários provocam hiperplasia gengival e maior ocorrência de infecções. A hiperplasia gengival agressiva dificulta o controlo do biofilme dentário e se, se não for tratada, esta condição pode comprometer a estética dentária dos pacientes e pode condicionar a própria nutrição. A fim de prolongar o tempo e qualidade da sobrevida, e a par das avaliações periódicas nefrológicas e audiológicas, o paciente transplantado renal deve igualmente permitir exames regulares e cuidados aos tecidos da cavidade oral. Acresce que, a biópsia gengival é mais fácil e comporta menos riscos do que a biópsia renal ou biópsia de pele, e permite também uma avaliação genética rápida e eficaz. (Toygar, 2009)

IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

A transplantação de órgãos é fascinante pois permite devolver alguma significativa qualidade de vida ao paciente, nomeadamente no caso do transplante renal. As inúmeras complicações que o paciente transplantado pode desenvolver, incluem os problemas dentários, que podem ser também numerosos. Verifica-se nos últimos anos, a existência de um constante esforço para ajustar os tratamentos destes pacientes, bem como para encontrar novas estratégias de tratamento, de modo a fazer face às complicações, e garantir uma melhor qualidade na sobrevida destes pacientes.

Concretamente, o Médico Dentista necessita saber que o paciente transplantado renal não é apenas um imunodeprimido, mas sim um paciente que, usualmente, apresenta diversas patologias, muitas vezes graves, nomeadamente diabetes mellitus, síndromes vários (alguns – mais frequentes - atrás mencionados), doenças cardiovasculares e, por vezes, são transplantados múltiplos. O Médico Dentista não deve estar somente alertado para a patologia oral mais frequente, mas deve assumir uma perspectiva holística do paciente, dominando razoavelmente as outras patologias associadas, e também estar ciente de que a faixa etária do paciente é muito importante e, acarreta responsabilidades específicas na prática médico-dentária, incluindo a prescrição farmacológica.

Qualquer transplantado renal pode ser alvo de lesões características, por vezes associadas a grupos ou populações alvo, sendo as mais comuns a hiperplasia gengival, o sarcoma de kaposi, o plasmocitoma solitário, o herpes simplex, a candidíase oral, a língua fissurada e as manchas de Fordyce. É necessário ter consciência de que qualquer patologia associada ao sistema imunitário pode ser exacerbada nestes pacientes e é obrigatório ter sempre presente, o risco mais elevado nestes pacientes para a existência de lesões malignas, principalmente naqueles que se encontram imunodeprimidos há vários anos.

O Médico Dentista apresenta um papel fundamental no período pré-cirúrgico, que se mantém no período pós-cirúrgico, competindo-lhe saber avaliar e actuar adequadamente em função do caso e estabelecer planos de actuação adequados ao estádio do paciente.

Cada vez mais é necessária a intervenção por parte do Médico Dentista junto das crianças, sendo que as patologias mais evidentes nestas, e à semelhança do que sucede com os adultos, estão relacionadas com a imunossupressão.

É preciso saber educar e guiar estes pacientes fornecendo-lhes a capacidade de atingir um melhor nível na sua qualidade de vida. São necessárias novas e melhor estruturadas abordagens, mais profundas e multidisciplinares, junto dos pacientes transplantados, que nos ajudem a estabelecer novas associações relacionadas com este grupo tão particular de pacientes e encontrem respostas para questões que surgiram ao autor, ao longo da realização deste trabalho de investigação, como seja, e a título de exemplo: ‘Existirá relação entre a profilaxia pós-transplante e a erupção definitiva, que possa resultar numa alteração desta?’

Esta e outras questões, despertaram no autor curiosidade científica que se crê, permitirá o lançar de novo trabalho de pesquisa e investigação nesta área pouco explorada da Medicina Dentária e que se espera, possa dar um contributo humilde para uma abordagem cada vez melhor e mais completa dos nossos pacientes.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Ahmadiéh, A., Baharvand, M., Fallah, F., Djaladat, H., Eslani, M. (2010). Oral Microflora in Patients on Hemodialysis and Kidney Transplant Recipients. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 4, pp. 227-31.

Borawska, M., Bagińska, J., Małyszko, J. (2010). Dental Problems in a Potential Kidney Transplant Recipient. *Annales Academiae Medicae Stetinensis Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej Wszczecinie*, 2, pp 51-54.

Buzea, C., Cuculescu, M., Podoleanu, E., Preoteasa, C., Ranga, R. (2009). Dental Treatment Considerations for the Organ and Bone Marrow Transplant Patient. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*, 3 (6). [Em linha]. Disponível em <<http://www.worldses.org/journals/biology/biology-2009.htm>>. [Consultado em 23/04/2012].

Caliskan, Y., Ozturk, S., Demirturk, M., Ozkan, O., Yazici, H., Ecdér, T., Turkmen, A., Sever M. (2006). A Renal Transplant Patient With a Solitary Plasmacytoma in The Oral Cavity. *Oxford Journals, Nephrology Dialysis Transplantation*, 21, pp. 1741.

Costa, J., Padilha W., Santos, E., (2006). Dental Care of Patients with Chronic Renal Failure. *Revista de Cirúrgia e Traumatologia*, 7 (2), pp. 19-28.

Fabuel, L., Esteve, C., Pérez, M. (2011). Dental Management in Transplant Patients. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 43-52.

Farge, P., Ranchin, B., Cochat, P. (2006). Four-year follow-up of oral health surveillance in renal transplant children. *International Pediatric Nephrology Association*, 21, pp. 851-855.

Fauci, A., Kasper, D., Longo, D., Braunwald, E., Hauser, S., Jameson, J., Loscalzo, J., (2008) *Harrison Medicina Interna*. 17ª edição, pp. 1741-1830.

Georgakopoulou, E., Achtari, M., Afentoulide, N. (2011). Dental Management of Patients Before and After Renal Transplantation. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 13, pp. 107-112.

Gulec, A., Haberal, M. (2010). Lip and Oral Mucosal Lesions in 100 Renal Transplant Recipients. Turquia, *Journal American Academy Dermatology*, 62, pp. 96-101.

Hasley, P., Arnold, R. (2010). Primary Care of the Transplant Patient. *The American Journal of Medicine*, 123, pp. 205-212.

Hupp, j. (2001). Update on Renal Disease for the Dental Practitioner. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, 92, pp. 9-16.

Johari, Y., Nicholson, M. (2010). Complete Resolution of Oral Kaposi's Sarcoma Achieved by Changing Immunosuppression: a case report. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 92, [Em linha]. Disponível em <<http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/rcse/00358843/v92n5/s57.pdf?expres=1342000322&id=69644081&titleid=6330&acname=Guest+User&checksum=F2653D751C0846E17E76CD6C8E7210B>>. [Consultado em 22/04/2012].

Kashtan, C., Cook, M., Chavers, R., Mauer, M., Nevins, T. (1997). Outcome of chickenpox in 66 pediatric renal transplant recipients. *Journal Pediatrics*, 131, pp. 874-877.

Keles, M., Tozoglu, U., Unal, D., Caglayan, F., Uyanik, A., Emre, H., Cayir, K., Aydinli, B. (2011). Exfoliative Cytology of Oral Mucosa in Kidney Transplant Patients: A Cytomorphometric Study. New York, *Journal Transplantation Proceedings*, 43, pp. 871-875.

Mohaya, M., Darwazeh, A., Al-Khudair, W. (2002) Oral fungal colonization and oral candidiasis in renal transplant patients: The relationship to Miswak use. *Arabia Saudita, Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics*, 93, pp. 455-460.

Nikoobakht, M., Beitollahi, J., Nikoobakht, N., Aloosh, M., Sahebjamee, M., Rezaeidanesh, M., Biniiaz, F. (2011). Evaluation of Epstein–Barr Virus Load in Saliva Before and After Renal Transplantation. New York, *Journal Transplantation Proceedings*, 43, pp. 540-542.

Nowaiser, A., Graham, R., Trompeter, R., Wilson, M., Lucas, V. (2003). Oral Health in Children With Chronic Renal Failure. *Pediatric Nephrology*, 18, pp. 39-45.

Ojha, J., Islam, N., Cohen, D., Marshal, D., Reavis, M., Bhattacharyya, I. (2008). Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders of Oral Cavity. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics*, 105, pp. 589-596.

Pintor, R., Hernandez, G., Arriba, L., Andres, A. (2009). Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. Madrid, *Oral Diseases*, 16, pp. 89-95.

Poorabbas, A., Takieh, J., Sepehrvand, N., Kargar, C., Hatami, S. (2010). Gingival Enlargement and Its Risk Factors in Kidney Transplant Patients Receiving Cyclosporine A. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 4, pp. 66-70.

Proctor, R., Kumar, N., Stein, A., Moles, D., Porter, S. (2005). Oral and dental aspects of chronic renal failure. *Journal Dental*, 84, pp. 199-208.

Rojas, G., Bravo, L., Cordero, K., Sepulveda, L., Elgueta, L., Diaz, J., Urzua, B., Morales, I. (2012). Integrity of the Oral Tissues in Patients with Solid-Organ Transplants. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Transplantation*, 2012, pp. 603769.

Sahebamee, M., Shahabi, M., Nikoobakht, M., Beitollahi, J., Mansourian, A. (2010). Oral Lesions in Kidney Transplant Patients. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 4, pp. 232-236.

Silva, P., Ortega, K., Rezende, N., Nunes, F., Magalhães, M. (2005). Detection of Epstein-Barr Virus (EBV) in the Oral Mucosa of Renal Transplant Patients. *Diagnostic. Cytopathology*, 34, pp. 24-28.

Smith, J., Wong, C., Salamonik, E., Hacker, B., McDonald, R., Mancl, L., Williams, B., Ibrahim, A., Roberts, F. (2006). Sonic Tooth Brushing Reduces Gingival Overgrowth in Renal Transplant Recipients. *Pediatric Nephrology*, 21, pp. 1753-1759.

Summers, S., Tilakaratne, W., Fortune, F., Ashman, N. (2007) Renal Disease and the Mouth. *The American Journal of Medicine*, 120, pp. 568-573.

Toygar, H., Toygar, O., Guzeldemir, E., Cilasun, U., Nacar, A., Bal, N. (2009). Alport Syndrome: significance of gingival biopsy in the initial diagnosis and periodontal evaluation after renal transplantation. *Journal Applied Oral Science*, 17, pp. 623-629.

Warady, B., Hebert, D., Sullivan, E., Alexander, S., Tejani, A. (1997). Renal Transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatric Nephrology*, 11, pp. 49-64.

Weng, R., Foster III, C., Hsieh, L., Patel, P. (2011). Oral ulcers associated with mycophenolate mofetil use in a renal transplant recipient. *American Society of Health-System Pharmacists*, 68, pp. 585-588.