
MANIFESTAÇÕES BUCAIS ASSOCIADAS À IMUNOSSUPRESSÃO EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CORAÇÃO

PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS¹, PAOLA FERREIRA TEIXEIRA², KARIN SÁ FERNANDES³

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(1 Supl A):39-43
RSCESP (72594)-2097

A condição de imunossupressão de pacientes transplantados cardíacos possibilita o surgimento de manifestações bucais importantes que representam risco para o sucesso do transplante cardíaco. A avaliação e o acompanhamento odontológico desses pacientes são fundamentais na prevenção dessas manifestações bucais e infecções sistêmicas. Por meio do relato dos casos clínicos de três pacientes transplantados cardíacos, apresentamos e discutimos as condições clínicas e as opções terapêuticas das manifestações bucais mais comuns neste grupo de pacientes.

Descritores: doenças da boca, doenças da gengiva, hiperplasia gengival, infecções oportunistas, transplante de coração.

ORAL MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH IMMUNOSUPPRESSION IN PATIENTS UNDERGOING HEART TRANSPLANT

The condition of immunosuppression in heart transplant patients enables emergence of oral manifestations that represent significant risk to the success of heart transplantation. The oral and dental evaluation and the follow up of these patients are critical in preventing these oral manifestations and systemic infections. Through the reports files of three patients who underwent cardiac transplantation, we present and discuss the clinical and therapeutic options of the most common oral manifestations in this group of patients.

Descriptors: gingival diseases, gingival hyperplasia, heart transplantation, mouth diseases, opportunistic infections.

¹ Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.

² Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

³ Disciplina de Patologia Oral da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Paulo Sérgio da Silva Santos. Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo. Alameda Dr. Octavio Pinheiro Brisolla, nº 9-75. Vila Universitária. Bauru - SP. Brasil. CEP: 17012-901.

Telefone: (014) 3235-8000 (8552).

E-mail: paulosss@fob.usp.br

O transplante cardíaco é uma opção de tratamento utilizada em indivíduos com doenças cardíacas graves que já foram submetidas a outras opções terapêuticas sem sucesso ou em casos nos quais não há opção terapêutica¹.

Diversos fatores, entre eles avanços da técnica cirúrgica, imunossupressão, técnicas de preservação do órgão, diagnóstico, tratamento das rejeições e manejo das complicações pós-transplante, têm melhorado significativamente o resultados dos transplantes e sobrevida dos pacientes².

As alterações bucais mais comuns no período de pós-transplante, como consequência de ação das drogas imunossupressoras, são a cárie dental, doenças pulpares e periodontais, infecções oportunistas (fúngicas ou virais)³ e a hiperplasia gengival medicamentosa (HGM)⁴, que é agravada pela associação do uso de bloqueadores de canais de cálcio, tacrolimus e a ciclosporina A⁴⁻⁶. Além das medicações imunossupressoras associadas à HGM, condições bucais como cálculos dentais, placa bacteriana e doença periodontal podem ser consideradas fatores que predisõem à hiperplasia e riscos de infecções secundárias no paciente imunossuprimido pós-transplante cardíaco⁴.

O melhor prognóstico para pacientes submetidos à terapia imunossupressora está associado ao diagnóstico precoce dessas alterações detectados pelo cirurgião dentista³.

O objetivo deste artigo foi relatar uma série de três casos clínicos de pacientes que foram submetidos ao transplante cardíaco, suas manifestações bucais e o manejo odontológico no período de pós-transplante.

SÉRIE DE CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Paciente com 30 anos de idade, gênero feminino, com diagnóstico de doença de Chagas, em pós-transplante cardíaco havia 8 anos. Durante a anamnese, a paciente relatou estar em uso das seguintes medicações: ácido fólico, sulfato ferroso, ciclosporina, micofenolato de sódio, cardizem, sinvastatina e amiodarona. Ao exame clínico, observou-se a presença de doença periodontal e (HGM) generalizada, recobrendo a coroa clínica dos molares e pré-molares superiores esquerdos. A terapêutica proposta e realizada foi de duas sessões de raspagem e alisamento corono-radicular (RACR), prescrição de azitromicina 500 mg por 3 dias e bochecho de gluconato de clorexidina a 0,12% três vezes ao dia. Os resultados da terapêutica mostraram significativa melhora da HGM, não sendo descartada a necessidade de realizar gengivectomia. O acompanhamento foi realizado com intervalo de 3 meses, sendo observada HGM grau 1 e doença periodontal localizada em região de pré-molares e molares superiores esquerdo. Assim, foi realizada nova sessão de RACR e descartada a necessidade de realizar gengivectomia.

Após 3 meses, observou-se moderado acúmulo de tártaro, presença de bolsas periodontais em molar superior direito e pré-molar superior esquerdo, além de lesões de cárie

em alguns dentes. A paciente relatou ter passado por internação e durante este período negligenciou a escovação e interrompeu o uso de bochecho com gluconato de clorexidina a 0,12%. Foi submetida a mais três sessões de RACR, prescrição de bochecho de gluconato de clorexidina a 0,12% três vezes ao dia e restaurações com compósito. Após 9 meses em consulta de reavaliação, notou-se acúmulo de biofilme e sangramento exacerbado em região de molares e pré-molar superiores esquerdo, sendo realizada RACR e profilaxia dentária. Depois de 6 meses, a paciente apresentou lesão interproximal, aumentando o diastema entre os incisivos centrais superiores (Figura 1), e foi submetida à excisão cirúrgica. O diagnóstico do exame histológico foi compatível com HGM. Ficou evidente, durante o acompanhamento da paciente, que a evolução da doença periodontal estava diretamente ligada aos cuidados com a higiene bucal e ao uso do bochecho de clorexidina.



Figura 1. Lesão gengival interproximal aumentando o diastema entre os incisivos centrais superiores.

Caso clínico 2

Paciente com 73 anos de idade, do gênero masculino, submetido ao transplante cardíaco havia 15 anos, após diagnóstico de cardiomegalia. Paciente apresentava hipertensão arterial sistêmica (HAS) e estava em uso de ciclosporina, imuran, meticorten, balcor e sinvastacol desde o transplante. Durante as consultas de acompanhamento, a pressão arterial (PA) do paciente variou entre 120 e 140 mmHg a sistólica e a diastólica entre 80 e 90 mmHg. O paciente fazia uso de prótese total superior com “câmara de vácuo” e, ao exame intrabucal, observou-se a presença de hiperplasia fibrosa associada à candidíase eritematosa em palato (Figura 2), e na arcada inferior grande acúmulo de cálculo supragengival com hiperemia e edema generalizado. Foi realizado exame citológico em mucosa palatina com confirmação de candidíase, sendo prescrito micostatin suspensão oral 100.000 UI. Além disso, foram realizadas cinco sessões de RACR, orientação de higiene bucal, cirurgia de *pieling* palatino e algumas restaurações.



Figura 2. hiperplasia fibrosa associada à candidíase eritematosa em palato.

O paciente teve alta por um período de 3 meses e, na consulta de retorno, foi realizado novo exame clínico com presença de candidíase em palato, sendo prescrito nizoral 200 mg. A prótese total superior foi reembasada e o paciente foi encaminhado para a confecção de uma nova prótese total. Após 12 meses de acompanhamento, o paciente retornou com a papila incisiva hiperplásica, sendo realizada a remoção cirúrgica sob antibioticoterapia com amoxicilina 500 mg a cada 8 horas por período de 7 dias. Foram realizados ainda RACR na arcada inferior e algumas restaurações. Após 3 anos da última consulta de revisão, o paciente apresentou ótima condição bucal, ausência de sangramento gengival e de candidíase.

Caso clínico 3

Paciente com 74 anos de idade, gênero masculino, em pós-transplante cardíaco havia 14 anos, relatou estar em uso de ciclosporina, sinvastatina, atenolol e cloridrato de diltiazem desde o transplante. Em 2008, iniciou o uso de losartana potássica e no ano seguinte de alopurinol. Ao exame clínico, observou-se HGM, bolsas periodontais de 4 mm em região anterior superior e precária higiene bucal (Figura 3). Os tratamentos realizados foram cinco sessões de RACR, gengivectomia, prescrição de bochecho com gluconato de clorexidina a 0,12%, exodontias, biópsia incisional da gengiva hiperplásica na região de molares superior direita com diagnóstico compatível com HGM, restaurações com compósitos e orientação de higiene bucal.

Após 2 anos, o paciente retornou à clínica com periodontite generalizada e lesões de cárie extensas. Foram realizadas exodontias sob antibioticoterapia com amoxicilina 500 mg a cada 8 horas por 7 dias, três sessões de RACR, prescrição de bochecho com gluconato de clorexidina a 0,12%, biópsia do tecido gengival com resultado compatível com HGM, restaurações com compósito que contém flúor, e recebeu alta por 3 meses. Após 4 meses,



Figura 3. Hiperplasia Gengival Medicamentosa em região anterior superior e precária higiene bucal.

o paciente apresentou péssima higiene bucal, abscesso dental em molares inferiores lado direito, sendo prescrita amoxicilina 500 mg a cada 8 horas por 7 dias. Foram realizadas ainda exodontias de primeiro molar inferior direito e primeiro molar superior esquerdo, que apresentava extensa lesão periapical confirmada com histopatológico como cisto radicular e RACR. O paciente encontra-se em acompanhamento a cada 4 meses e observam-se períodos de involução do problema periodontal e melhora na higiene bucal intercalados por períodos de evolução da doença periodontal e piora da higiene bucal.

DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Transplante Cardíaco

A indicação para o transplante cardíaco depende do diagnóstico e da fase da doença que o paciente se encontra, e geralmente é indicado quando todas as opções terapêuticas para o tratamento da insuficiência cardíaca já foram esgotadas. Embora o transplante cardíaco melhore a sobrevida dos indivíduos submetidos a ele, esses pacientes ficam expostos a uma série de fatores condicionantes, como a necessidade de medicação imunossupressora, possibilidade de rejeição, infecções e/ou tumores, que tornam necessária a avaliação da condição física, psíquica e emocional por meio de testes destinados a avaliar a qualidade de vida desses indivíduos⁷.

Os pacientes transplantados cardíacos são submetidos a uma terapia imunossupressora baseada no clássico “esquema tríplice”, no qual fazem uso de corticoides, azatioprina e ciclosporina, com adaptações individuais¹, que atuam na indução e manutenção da imunossupressão⁸.

As drogas utilizadas na terapia imunossupressora à qual pacientes transplantados são submetidos atuam na resposta imunológica mediada pelo linfócito T, que clinicamente aumenta o risco de desenvolver infecções orais⁴, doença periodontal e hiperplasia gengival⁴⁻⁶.

Infecções Orais Oportunistas

A cavidade bucal é sítio de grande diversidade de agentes microbianos, e o risco de infecção, sepse e surgimento de lesões oportunistas antes e depois do transplante pode ter relevância e comprometer o sucesso terapêutico dos transplantes³.

A condição de imunossupressão está relacionada com a presença de manifestações bucais comumente encontradas nos pacientes submetidos ao transplante cardíaco como a candidíase oral, leucoplasia pilosa e infecções herpéticas, que são desencadeadas pela expressão reduzida da resposta celular humoral. Patógenos bucais causam destruição local e favorecem o aparecimento de infecções oportunistas, devido à incapacidade do sistema imunológico de suprimir e destruir os micro-organismos⁴.

Algumas medicações antiproliferativas, como a azatioprina e o micofenolato, podem desencadear a neutropenia, que é um dos fatores predisponentes mais importantes para a candidíase oral⁹.

Infecções por herpes vírus são causas comuns de morbidade e mortalidade em pacientes transplantados de órgãos sólidos e de medula óssea¹⁰. O herpes simples (HSV ou HHV-1 e 2), o vírus da varicela-zoster (VZV ou HHV-3), vírus Epstein-Barr (EBV ou HHV-4), citomegalovírus (CMV ou HHV-5), dentre outros descobertos recentemente (HHV-6, 7 e 8), formam um grupo amplo de vírus DNA que estão associados a diversas doenças na boca e descritos como agentes etiológicos de infecções disseminadas na mucosa bucal em pacientes imunodeprimidos¹¹.

Doença Periodontal

As doenças periodontais ocorrem quando o periodonto está em condição patológica e podem ser divididas em duas entidades principais gengivite e periodontite¹². A gengivite é restrita à área marginal da gengiva caracterizada pelo sangramento espontâneo ou ao toque, acompanhado de mudança na cor e volume da mucosa¹³. A periodontite é uma manifestação patológica progressiva que causa perda de inserção óssea do elemento dental, através da contaminação do cimento dentário, ligamentos e osso alveolar de forma destrutiva, gerando aparecimento das bolsas periodontais¹⁴. Existem relatos na literatura de que focos infecciosos de origem periodontal têm influência nas sepses, bacteremias, endocardites, doenças cardiovasculares e na liberação da proteína C reativa, considerados potenciais agentes etiológicos de infecções secundárias sistêmicas^{15,16}.

Hiperplasia Gengival Medicamentosa

A HGM é caracterizada pelo aumento do tecido conjuntivo, condição frequentemente identificada em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, resultante do aumento do depósito de colágeno e fibroblastos no tecido gengival⁵.

A literatura relata que o uso de medicações inibidoras da calcineurina, em especial a ciclosporina A, desenvolvem HGM⁶. A associação do uso de bloqueadores de canais de

cálcio ao uso da ciclosporina A aumentam o risco do paciente desenvolver HGM, bem como a sua gravidade³⁻⁶. Apesar dos relatos na literatura entre a ligação dessas medicações com o aparecimento de hiperplasia gengival em pacientes transplantados, o exato mecanismo de indução a HGM por drogas ainda é desconhecido^{5,17}. A patogênese parece ter origem multifatorial, incluindo controle da placa bacteriana, predisposição genética, inflamação e a concentração de drogas⁵.

Hábitos adequados de higiene oral são de grande importância na prevenção de doenças infecciosas⁴ e de HGM⁵ em pacientes imunossuprimidos, assim como o acompanhamento odontológico cuidadoso pode reduzir os efeitos da imunossupressão sobre a mucosa oral⁴.

O nível mínimo de ciclosporina está na fase inicial do tratamento¹⁷, que está altamente relacionada com a incidência de HGM^{3,17}. Isso leva a concluir que a concentração de ciclosporina no soro é mais importante para a ocorrência da hiperplasia do que o período total de tratamento com ciclosporina¹⁷. Segundo Khoori et al.⁶, há uma significativa correlação inversa entre a duração da terapia com ciclosporina A e o crescimento gengival.

O tacrolimus é outra medicação que causa a inibição da calcineurina, utilizada na indução da imunossupressão no período pós-transplante. Comparando o uso de tacrolimus e ciclosporina na indução da imunossupressão após o transplante cardíaco, observou-se menor incidência de HGM em pacientes tratados com tacrolimus em relação aos tratados com ciclosporina¹⁸.

Ao iniciar o tratamento, os pacientes dos três casos descritos foram submetidos a um minucioso exame clínico intrabucal e sondagem das bolsas periodontais para possibilitar o acompanhamento clínico da HGM, e manter sob controle o crescimento gengival e as infecções secundárias. De acordo com Rojas et al.⁴, a vigorosa e estreita vigilância clínica promove a saúde geral e tende a manter infecções oportunistas sob o controle.

Com o objetivo de controlar focos de infecção, todos os pacientes foram submetidos à RACR e receberam orientações sobre higiene bucal adequada. A literatura sugere que todos os pacientes transplantados e seus cuidadores devem ser educados sobre a importância de uma boa higiene bucal para reduzir as infecções bucais^{4,5}.

Segundo Hood et al.⁵, a manutenção de uma higiene bucal segura pode minimizar a gravidade das infecções. Este fato pode ser comprovado no decorrer do tratamento dos pacientes, em especial do caso clínico 1, quando foi observada a evolução da doença periodontal e da HGM durante períodos em que houve negligência nos cuidados com a higiene bucal.

O tratamento aplicado para a HGM e doença periodontal foi RACR, orientação de higiene bucal, prescrição de bochecho a base de gluconato de clorexidina em concentração de 0,12%. A associação da terapia periodontal com uso tópico de gluconato de clorexidina e orientação a respeito de uma

adequada higiene bucal demonstrou ser eficaz no controle da placa bacteriana e colaborando para a involução da doença periodontal.

No caso clínico 1, a terapia com azitromicina, 500 mg ao dia, foi associada ao tratamento para controlar a HGM, evitando a necessidade de intervenção cirúrgica. Segundo relato de casos de Strachan et al.¹⁹, evidências sugerem que a azitromicina é eficaz para o tratamento de HGM induzida por uso de ciclosporina A em pacientes receptores de transplante de órgãos sólidos por apresentar ação anti-inflamatória.

Além do tratamento periodontal e controle da HGM, todos os casos foram submetidos a tratamento dentário restaurador e remoção de focos infecciosos bucais, sendo realizadas as restaurações dos dentes cariados e exodontias dos dentes sem possibilidade de recuperação. Santos et al.³, orientam que todos os focos de infecção devem ser removidos. Rustemeyer & Bremerich²⁰ relatam que os focos de infecções devem ser tratados antes de o paciente ser submetido ao transplante de órgão para evitar complicações bucais e sistêmicas no período de pós-transplante.

A presença de hiperplasia fibrosa associada à candidíase eritematosa no palato do paciente do caso clínico 2 tornou necessária a utilização de antifúngico tópico e sistêmico para controle da infecção. Vale ressaltar que este paciente fazia uso de azatioprina, e que medicações antiproliferativas, tais como a azatioprina e o micofenolato, podem desencadear a neutropenia, que é um dos fatores predisponentes mais importantes para a candidíase⁹.

CONCLUSÕES

As infecções bucais podem influenciar diretamente o sucesso do transplante cardíaco. A HGM e a doença periodontal demonstraram estar associadas ao uso da medicação imunossupressora ciclosporina A e à má higiene bucal. A terapia periodontal associada à adequada higiene bucal e ao uso tópico local de gluconato de clorexidina a 0,12% demonstrou ser eficaz no controle da HGM e da doença periodontal. Em casos persistentes da HGM, a intervenção cirúrgica ou a terapia com azitromicina parecem ser efetivas.

A avaliação odontológica e o acompanhamento clínico de pacientes submetidos a transplante cardíaco são fundamentais na prevenção de manifestações bucais e infecções sistêmicas, ressaltando a importância da presença do cirurgião dentista na equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

1. Branco JN, Teles CA, Aguiar LF, Vargas GF, Hossne Jr MA, Andrade JC, et al. Transplante cardíaco ortotópico: experiência na Universidade Federal de São Paulo. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1998;13(4):285-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76381998000400002>
2. Ship JA. The influence of aging on oral health and consequences for taste and smell. *Physiol Behav*. 1999;66(2):209-15. PMID: 10336146 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00267-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00267-4)

3. Santos PS, Bitu F, Coracin FL, Mancuso Sobrinho R, Lima RB. Complicações orais associadas aos transplantados de órgãos e tecidos: revisão de literatura. *J Bras Transpl*. 2009;12(1):1064-9.
4. Rojas G, Bravo L, Cordero K, Sepúlveda L, Elgueta L, Díaz JC, et al. Integrity of the oral tissues in patients with solid-organ transplants. *J Transplant*. 2012;2012:603769. PMID: 22363835 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/603769>
5. Hood KA. Drug-induced gingival hyperplasia in transplant recipients. *Prog Transplant*. 2002;12(1):17-21.
6. Khoori AH, Einollahi B, Ansari G, Moozeh MB. The effect of cyclosporine with and without nifedipine on gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Can Dent Assoc*. 2003;69(4):236-41. PMID: 12662462
7. Segura-Saint-Gerons R, Segura-Saint-Gerons C, Alcántara-Luque R, Arizón-del Prado JM, Foronda-García-Hidalgo C, Blanco-Hungría A. Perceived influence of oral health upon quality of life in heart transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(3):e409-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.17542>
8. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation*. 2004;110(25):3858-65. PMID: 15611389 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000150332.42276.69>
9. Dongari-Bagtzoglou A, Fidel PL Jr. The host cytokine response and protective immunity in oropharyngeal candidiasis. *J Dent Res*. 2005;84(11):966-77. PMID: 16246925 DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/154405910508401101>
10. Razonable RP, Paya CV. B-herpes viruses in transplantation. *Rev Med Microbiol*. 2002;13:163-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00013542-200210000-00003>
11. Lima RB, Santos PS, Malafronte P, Muller H, Caiaffa-Filho HH, Sens YA. Oral manifestation of cytomegalovirus associated with herpes simplex virus in renal transplant recipient. *Transplant Proc*. 2008;40(5):1378-81. PMID: 18589111 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.03.138>
12. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>
13. Brunetti MC, Fernandes M, Moraes RG. Fundamentos da periodontia: teoria e prática. São Paulo: Artes Médicas; 2007.
14. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
15. D' Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontol Res*. 2004;39(4):236-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0765.2004.00731.x>
16. Kasper EK. Management of potential cardiac recipients awaiting transplantation. In: Baumgartner WA, Reitz B, Kasper E, Theodore J (editors). *Heart and lung transplantation*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p.90-8.
17. Pakosz K, Zakliczyński M, Król W, Pyka L, Zakliczyńska H, Trybunia D, et al. Association of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) with gingival hyperplasia in heart transplant patients undergoing cyclosporine-A treatment. *Ann Transplant*. 2012;17(2):45-52.
18. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1177-87. PMID: 20882273 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-010-0902-6>
19. Strachan D, Burton I, Pearson GJ. Is oral azithromycin effective for the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia in cardiac transplant recipients? *J Clin Pharm Ther*. 2003;28(4):329-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2710.2003.00494.x>
20. Rustemeyer J, Bremerich A. Necessity of surgical dental foci treatment prior to organ transplantation and heart valve replacement. *Clin Oral Investig*. 2007;11(2):171-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-007-0101-8>