

Alterações Bucais em Indivíduos no Pré e Pós-Transplante de Coração

Sarah Jorge Affonço¹ , Luiz Alberto Valente Soares Junior² ,
Raquel D'Aquino Garcia Caminha³ , Paulo Sérgio Silva Santos³ 

1. Fundação Bauruense de Estudos Odontológicos, Bauru (SP), Brasil.

2. Universidade de São Paulo  – Faculdade de Medicina – Hospital das Clínicas, São Paulo (SP), Brasil.

3. Universidade de São Paulo  – Faculdade de Odontologia de Bauru – Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia, Bauru (SP), Brasil.

 https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.441_pt

Autora correspondente:
sarah.affonco@gmail.com

Editora de Seção
Ilka Boin

Recebido
Nov. 19, 2021

Aprovado
Jan. 20, 2022

Conflito de interesses
Nada a declarar.

Como Citar
Affonço SJ, Soares Junior LAV, Caminha RDG, Santos PSS. Alterações Bucais em Indivíduos no Pré e Pós-Transplante de Coração. BJT.2022; 25(01): e0522. https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.441_pt

eISSN
2764-1589



Resumo: A insuficiência cardíaca em estágios avançados e sem sucesso de tratamentos alternativos pode levar o paciente ao transplante cardíaco. Pacientes em pré-transplante de coração que apresentam alterações periodontais podem evoluir para um quadro infeccioso e comprometer o sucesso do transplante. Os pacientes transplantados apresentam alterações intraorais associadas à terapia imunossupressora, como a hiperplasia gengival e as infecções oportunistas que merecem atenção, pois resultam em baixa qualidade de vida e pior prognóstico. Este trabalho buscou na literatura as alterações bucais frequentemente encontradas em pacientes com insuficiência cardíaca em programa de transplante e transplantados cardíacos, evidenciando a importância do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar e o acompanhamento em longo prazo do paciente transplantado. Nessa revisão, foram contemplados estudos de coorte, estudos transversais, caso controle e casos clínicos incluídos nas bases PubMed, Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) dos últimos 11 anos (de 2009 a 2020) e nos idiomas inglês, português e espanhol. O resultado da busca disponibilizou 577 artigos, que foram triados e selecionados, de forma que contemplassem todas as informações necessárias para a análise estatística. Entre os dados mais relevantes quanto à condição oral dos pacientes pré-transplante cardíaco, foi observado que 74,21% dos indivíduos apresentam hipertensão arterial sistêmica como comorbidade principal e 42,69% fazem uso de imunossupressores. Quanto ao diagnóstico bucal, há alta necessidade de tratamento periodontal em 75,57% dos pacientes. No perfil dos pacientes transplantados, há maior prevalência de diabetes *mellitus* (48,26%), e todos os pacientes seguem terapia medicamentosa, com associação de mais de um fármaco. Desses indivíduos, 90% precisam de tratamento periodontal e 17,34% apresentaram hiperplasia gengival. Os dados obtidos permitiram concluir que tanto os pacientes em programa de transplantes de coração quanto os transplantados precisam de atenção especial no que se refere aos cuidados bucais, por estarem suscetíveis às infecções oportunistas e apresentarem necessidades de cuidados periodontais, o que sugere que a adequação bucal prévia aos transplantes é relevante, assim como o controle dos efeitos secundários da terapia imunossupressora.

Descritores: Saúde Bucal; Prevenção de Doenças; Transplante de Coração; Insuficiência Cardíaca; Diagnóstico Bucal.

INTRODUÇÃO

Uma das principais causas de mortalidade, morbidade e baixa qualidade de vida de um indivíduo é a insuficiência cardíaca (IC), que, em estágios avançados ou sem sucesso de tratamento, pode levar o paciente ao transplante de coração (TxC).¹ Esse procedimento apresenta um sutil crescimento no Brasil, desde 2011, com 380 transplantes realizados em 2019, por 35 equipes atuantes em 12 estados.^{2,3}

O aumento na expectativa de vida dos pacientes transplantados se deve ao aperfeiçoamento cirúrgico, juntamente aos avanços na terapia imunossupressora, utilizada a fim de evitar a rejeição do órgão.⁴ Com a imunossupressão, os pacientes ficam mais suscetíveis a infecções oportunistas, em razão da incapacidade do sistema imune suprimir o agente patogênico.^{4,5}

A cavidade oral apresenta uma microbiota bucal simbiótica capaz de se tornar patogênica, ocasionando alterações periodontais e dentárias, podendo levar a infecções sistêmicas, aumento do tempo de internação, piora no prognóstico do receptor e comprometimento do órgão transplantado.³⁻⁷ A má higienização bucal associada à imunossupressão resulta em alterações periodontais, como hiperplasia gengival (HG), observada principalmente em indivíduos que utilizam ciclosporina A concomitantemente ao uso de bloqueadores de canal de cálcio.^{4,6-8}

A presente revisão narrativa teve como objetivo buscar na literatura as alterações bucais frequentemente encontradas em pacientes com IC em programa de transplante e transplantados cardíacos, ressaltando a importância do acompanhamento odontológico nos períodos pré e pós-transplante, proporcionando ao médico transplantador e cirurgião-dentista que atua em transplantes de coração informações importantes para a adequação bucal e para o diagnóstico e controle das manifestações bucais decorrentes das drogas imunossupressoras.

MÉTODOS

A presente revisão narrativa foi realizada por meio da busca de artigos incluídos nas bases de dados PubMed, Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), tendo como pergunta norteadora: quais são as alterações bucais frequentemente encontradas nos pacientes em programa de transplante e pós-transplante cardíaco? Os critérios de inclusão foram:

- Artigos disponíveis na íntegra;
- Artigos nos idiomas inglês, espanhol ou português;
- Artigos que apresentassem a temática abordada;
- Artigos de revisão, estudos de coorte, estudos transversais, caso controle e casos clínicos;
- Artigos publicados nos últimos 15 anos.

Os critérios para exclusão foram:

- Artigos que não dispusessem de diagnóstico bucal na população estudada;
- Artigos que não apresentassem dados epidemiológicos específicos pré ou pós-cirúrgicos;
- População estudada menor de 18 anos;
- Artigos não disponíveis *online*.

Utilizaram-se os seguintes descritores e sua combinação nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa: Odontologia e transplante de coração, Odontologia e transplante, Saúde oral e transplante e Transplante de coração.

RESULTADOS

Foram encontrados na busca inicial 904 artigos, sendo 327 artigos excluídos por duplicidade. Seguindo os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na metodologia, foram lidos na íntegra 24 artigos, e a mostra final dessa revisão narrativa foi composta de sete artigos de estudos observacionais (Fig. 1), totalizando 135 pacientes em pré-transplante cardíaco e 274 pacientes TxC.

Pacientes em pré-transplante cardíaco

Entre os pacientes em programa de transplante, houve prevalência do sexo masculino, idade média de 55 anos, e as comorbidades de maior incidência foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes *mellitus*, encontradas respectivamente em 74,21 e 34,3% dos indivíduos. Quanto aos hábitos nocivos, 64% dos pacientes eram tabagistas. Em relação à terapia medicamentosa, 42,69% dos pacientes utilizavam bisfosfonatos e 5,46% bloqueadores de canal de cálcio.

No que tange às alterações orais, foram contemplados pelos artigos selecionados apenas os dados referentes às alterações periodontais e à presença de infecções, sendo observado que 75,57% dos pacientes necessitavam de tratamento periodontal, 75,44% apresentavam doença periodontal (sendo consideradas de graus leve, moderado ou severo) e 6,25% lesão em mucosa oral.

Os percentuais citados foram contabilizados incluindo-se apenas o número total de pacientes que apresentaram informações, abrangendo todos os dados dessa população na Tabela 1.

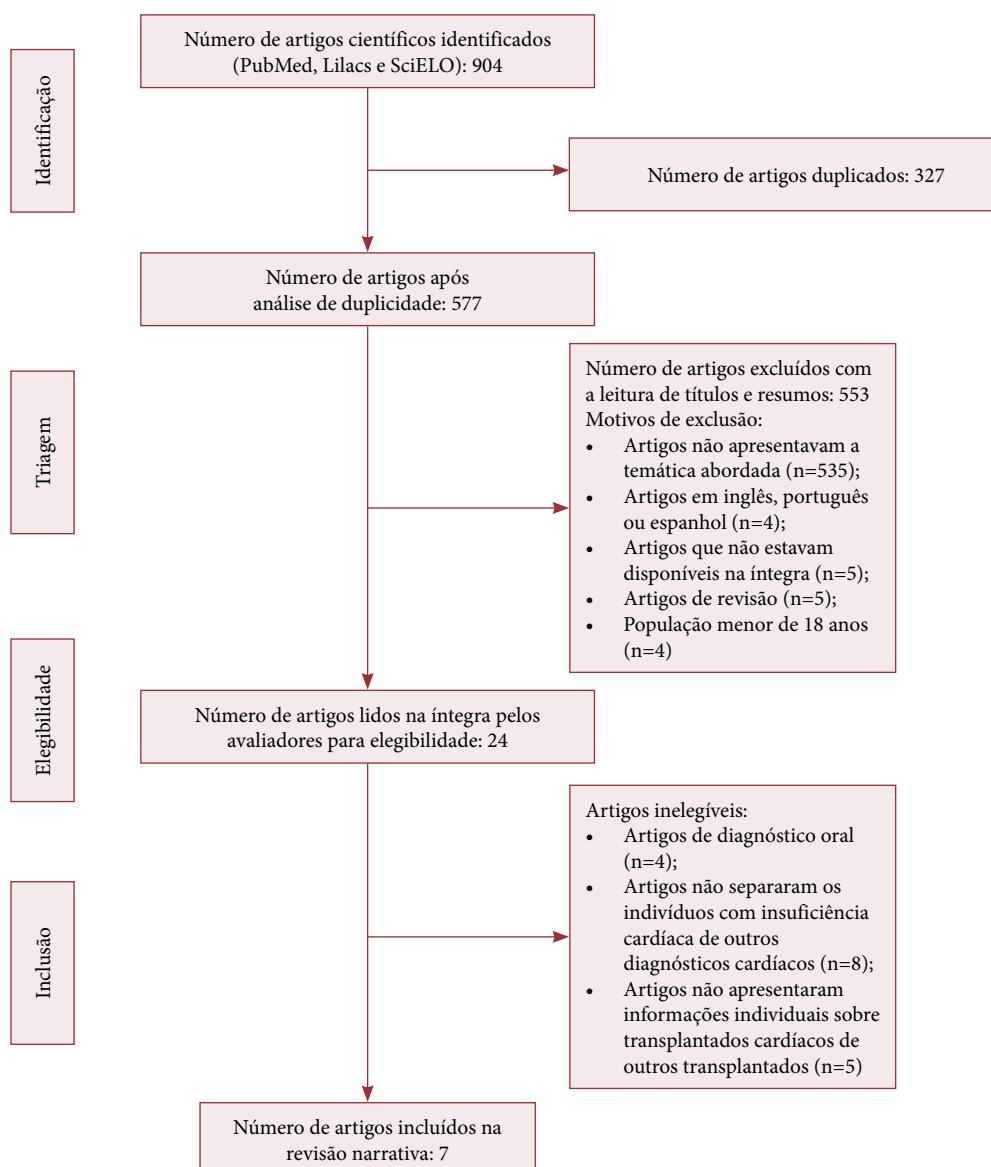


Figura 1. Processo de identificação e seleção de estudos para inclusão.

Pacientes transplantados cardíacos

Entre os pacientes transplantados, houve prevalência do sexo masculino, idade média de 55 anos, e as comorbidades de maior incidência foram diabetes *mellitus* e HAS, encontradas respectivamente em 48,29 e 42,15% dos indivíduos. Quanto aos hábitos nocivos, 45,49% dos pacientes eram tabagistas. Em relação à terapia medicamentosa desses pacientes, viu-se utilização de mais fármacos que entre os portadores de IC, sendo de maiores prevalências os antimetabólitos (70,99%) e os glicocorticoides (65,64%), seguidos por bloqueadores de canal de cálcio (65,64%), bisfosfonatos (31,25%) e antiproliferativos (10,63%).

Acerca das alterações orais, também foram contemplados pelos artigos selecionados apenas os dados referentes às alterações periodontais e à presença de infecções, sendo observado que 89,84% dos pacientes necessitavam de tratamento periodontal, 90% apresentavam doença periodontal (considerando graus leve, moderado ou severo), 17,34% tinham HG e 11% diagnóstico de infecção fúngica por *Candida albicans*.

Os percentuais citados foram contabilizados, incluindo-se apenas o número total de pacientes que apresentaram essas informações, englobando todos os dados dessa população na Tabela 2.

Tabela 1. Características dos pacientes em programa de transplante.

Autores	Tipo de estudo	Idade média	Sexo masculino (n)	Comorbidades (n) / hábitos nocivos (n)	Terapia medicamentosa (n)	Diagnóstico bucal
Cunha et al. ⁷	Coorte	Não informado	8 (16)	NR	NR	DP (11) Lesão em mucosa oral (1)
Binner et al. ³⁴	Transversal	56	85 (89)	HAS (66) DM (32) Obesidade (38) Insuficiência renal (40) Osteoporose (4) Tabagistas (54)	Bloqueadores do canal de cálcio (5) Bisfosfonatos (38) NR (5)	DP (89) Necessitam de tratamento periodontal (77)
Schulze-Spätee et al. ³⁵	Transversal	55	29 (39)	HAS (29) DM (12) Hipercolesterolemia (26) IR (13) Doença hepática (2)	Bloqueadores do canal de cálcio (2)	DP (26)
Ziebolz et al. ³⁶	Coorte	55	13 (14)	NR Tabagistas (3)	NR	Necessitam de tratamento periodontal (11)

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; NR: não relatado; DP: doença periodontal; IR: insuficiência renal.

Tabela 2. Características dos pacientes transplantados cardíacos.

Autores	Tipo de estudo	Idade média	Sexo masculino n (total)	Tempo de transplante (anos)	Comorbidades (n) / hábitos nocivos (n)	Terapia medicamentosa (n)	Diagnóstico bucal (n)
Ying et al. ⁸	Transversal	47	47 (81)	3 a 4 anos	HAS (34) DM (25) Tabagistas (14)	Bloqueadores do canal de cálcio (81) Glicocorticoides (43) Antimetabólicos (79)	Necessitam de tratamento periodontal (60) Hiperplasia gengival (24)
Santos et al. ¹⁰	Estudo de casos clínicos	59	1 (3)	8 a 14	HAS (1) Tabagistas (3)	Bloqueadores do canal de cálcio (3) Glicocorticoides (1) Antimetabólicos (2)	DP (3) Hiperplasia gengival (3) Abcesso dental (1) Lesão periapical (1)
Dongari-Batizoglou e Fidel Jr. ³¹	Caso controle	56	6 (9)	5 a 8	DM (6) Tabagistas (6)	Bloqueadores do canal de cálcio (7) Glicocorticoides (8) Antimetabólicos (9) Antiproliferativos (1)	Candidíase eritematosa (1)
Binner et al. ³⁴	Transversal	56	86 (112)	5 a 70	HAS (62) DM (39) Obesidade (58) IR (95) Osteoporose (6) Tabagistas (83)	Bloqueadores do canal de cálcio (28) Bisfosfonatos (35) NR (49)	DP (112) Necessitam de tratamento periodontal (89) Hiperplasia gengival (7)
Schulze-Spätee et al. ³⁵	Transversal	55	30 (38)	3 a 4	HAS (16) DM (16) Hipercolesterolemia (8) Insuficiência renal (8)	Bloqueadores do canal de cálcio (37) Glicocorticoides (34) Antiproliferativos (4) Antimetabólicos (3)	NR
Ziebolz et al. ³⁶	Coorte	55	23 (31)	NR	NR Tabagistas (3)	NR	Necessitam de tratamento periodontal (28)

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; IR: insuficiência renal; NR: não relatado; DP: doença periodontal.

DISCUSSÃO

Tanto em pacientes com pré-transplante quanto em transplantados, foram observados alta prevalência da necessidade de tratamento periodontal, presença de doença periodontal e efeitos secundários à terapia imunossupressora, resultando em infecções oportunistas, sendo mais encontrada a candidíase oral.⁹⁻¹¹ Sendo assim, torna-se necessário o acompanhamento da equipe odontológica não apenas para o tratamento, mas para o diagnóstico precoce das infecções bucais, a fim de que a qualidade de vida dos receptores não seja comprometida.^{2,12}

Alterações periodontais

As doenças periodontais são de origem inflamatória e estão associadas à microflora bucal residente e à presença de biofilme, podendo ser divididas em dois grandes grupos: gengivite e periodontite. A gengivite é caracterizada pelo sangramento espontâneo ou ao toque e por alteração da cor e do volume da gengiva marginal, geralmente autolimitante, enquanto a periodontite é progressiva, caracterizada pela formação de bolsas periodontais e perda do osso alveolar, podendo levar à formação de abscessos, resultando em dor, secreção purulenta e tumefação.^{5,11}

Conforme apresentado nos resultados, a maioria dos pacientes pré-transplante e TxC necessita de tratamento das doenças periodontais. Alguns estudos apresentam os produtos sintetizados pelas bactérias gram-negativas (causadoras da periodontite) como desencadeadores da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias, que induzem uma resposta do próprio hospedeiro, elevando os níveis de proteína C reativa e aumentando o risco de doenças cardiovasculares, assim como as bactérias *gengivalis*, que estão ligadas à formação de placas de ateromas, resultando em doenças isquêmicas, bacteremias, sepses e endocardites.¹²⁻¹⁵

Outra alteração periodontal é a HG medicamentosa, presente em pacientes transplantados. É uma condição multifatorial, mas alguns estudos apresentaram relação com a incidência e gravidade associadas ao uso de tacrolimo e principalmente de ciclosporina A.^{3,10}

A HG medicamentosa é caracterizada pelo aumento do tecido conjuntivo, ocasionada pelo aumento do depósito de colágeno e fibroblastos no tecido gengival, podendo atingir de pequenas a grandes extensões. Como consequências desse aumento gengival, podem ser observadas em grandes proporções alteração na oclusão, fala e mastigação (levando o paciente a um quadro de deficiência nutricional) e dificuldade na higienização, o que resulta em inflamações, maior suscetibilidade a infecções e focos hemorrágicos, podendo gerar bateremia e sepse.^{12,16-18}

De modo a prevenir a HG medicamentosa, faz-se importante a higiene oral adequada e, para fins de tratamento podem ser necessários: intervenção cirúrgica, prescrição de antibióticos, bochechos com clorexidina. Em lesões persistentes, pode ser preciso a substituição da ciclosporina por tacrolimo.¹²⁻¹⁷

Osteonecrose maxilar associada ao uso de medicamentos

A osteoporose e o aumento da prevalência de fraturas ósseas têm sido observados em pacientes pré e pós-transplante de órgãos sólidos, sendo considerados fatores predisponentes das desordens ósseas nesses indivíduos: uso de diuréticos de alça, heparina, deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário, hipogonadismo, insuficiência renal e efeitos adversos de glicocorticoides e inibidores de calcineurina. Com os objetivos de prevenir e tratar a perda da densidade mineral, os bisfosfonatos são amplamente utilizados, pois esses medicamentos diminuem o turnover ósseo por meio da inibição e apoptose dos osteoclastos.¹⁹⁻²²

A osteonecrose maxilar associada ao uso de medicamentos, conforme atualização da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, em 2014, é caracterizada por uma área de exposição óssea que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que fazem uso de antiirreabsortivos ou antiangiogênicos e em pacientes que não sofreram irradiação ou apresentem doenças metastáticas no complexo maxilomandibular. Sua associação com os bisfosfonatos vem sendo discutida na literatura em razão de capacidade de alterar a remodelação óssea, inibição da angiogênese (principalmente o uso do ácido zoledrônico) e toxicidade de tecido mole (associada ao uso de denosumabe), resultando na reparação inadequada do tecido ante o trauma ou a infecção.^{21,23-26} Neste estudo, observou-se que 42,69% dos pacientes pré-transplante cardíaco e 31,25% dos transplantados fazem uso de bisfosfonatos. Portanto, devem passar por avaliação odontológica periódica para controle dos fatores de risco para osteonecrose maxilar associada ao uso de medicamentos.

Infecções em pacientes imunodeprimidos

Além das alterações periodontais, esse perfil de pacientes apresenta maior propensão a infecções oportunistas de origem fúngica, viral ou bacteriana, por causa da defesa imune alterada. Em geral, as infecções durante o primeiro mês após o transplante podem ser em razão de agentes microbianos preexistentes no paciente, complicações cirúrgicas ou por infecções nosocomiais, sendo mais frequente, nesse primeiro momento, as de origem fúngica.²⁷ Alguns estudos apresentam alta incidência de infecção por vírus Epstein-Barr, *Candida albicans*, herpes-vírus em indivíduos com imunidade alterada, como consequência do regime de imunossupressores utilizados em pacientes em programa de transplante e pós-transplantados cardíacos.^{12,28}

A cavidade oral é um local comumente afetado por infecções fúngicas como a candidíase, e alguns estudos mostram a prevalência dos tipos pseudomembranosa e eritematosa em pacientes imunossuprimidos. Alguns fármacos, além de corticoides, estão relacionados a quadros de cândida, como o micofenolato e a azatioprina, pois levam a quadros de neutropenia.²⁹⁻³¹ Casos de

candidíase orofaríngea ocorrem, principalmente, no primeiro ano após transplante e podem evoluir para um quadro de infecção disseminada, causando morbidade e mortalidade dos pacientes.²⁹⁻³³

CONCLUSÃO

A alta prevalência de doença periodontal e a necessidade de tratamento odontológico em pacientes a serem transplantados denotam a importância do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar, uma vez que instrução de higiene oral é uma estratégia efetiva para redução de microrganismos que atuam como agentes etiológicos da doença periodontal, pois esta pode comprometer o quadro de saúde do indivíduo, assim como a eliminação de focos infecciosos previamente ao transplante. Da mesma forma, o acompanhamento do paciente transplantado é de grande valia para o tratamento da doença periodontal e controle dos efeitos secundários dos imunossupressores, reduzindo efetivamente comorbidades e proporcionando melhor prognóstico e qualidade de vida dos pacientes. Em indivíduos pré e pós-transplante, também se pode observar a prevalência de osteonecrose maxilar associada ao uso de medicamentos. Tal condição implica diretamente na baixa qualidade de vida desses pacientes e deve ser controlada pelo cirurgião-dentista em consultas regulares.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Affonço SJ, Soares Junior LAV, Caminha RDG e Santos PSS; **Concepção e desenho:** Affonço SJ e Santos PSS; **Procedimentos técnicos:** Affonço SJ e Santos PSS; **Análise e interpretação dos dados:** Affonço SJ, Soares Junior LAV, Caminha RDG e Santos PSS; **Revisão crítica:** Affonço SJ, Soares Junior LAV, Caminha RDG e Santos PSS; **Aprovação final:** Affonço SJ, Soares Junior LAV, Caminha RDG e Santos PSS.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Não se aplica.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, Brito F de S, Moura LAZ, et al. 3^a Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol. 2018;111(2):230-89. <https://doi.org/10.5935/abc.20180153>
2. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019) [Internet]. [cited 2020 Jan 24]. Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>
3. Santos PSS, Mello WR, Coracin FL, Baldan RCF. Odontologia em transplante de órgãos e tecidos. Curitiba: CRV; 2018.
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. <https://doi.org/10.1155/2012/603769>
5. Ruby J, Barbeau J. The buccal puzzle: the symbiotic nature of endogenous infections of the oral cavity. Can J Infect Dis. 2002;13(1):34-41. <https://doi.org/10.1155/2002/492656>

6. Paschotto DR, Montano TCP, Oliveira MCM, Neves ILI, Azeka E, Neves R, et al. Perfil da saúde bucal de crianças e adolescentes submetidos ao transplante cardíaco: estudo piloto. *Rev Soc Cardiol.* 2012;22(4):18-21.
7. Cunha BC, Souza ECA, Shitara PPL, Santos PSS, David LL. Avaliação da condição de saúde bucal de pacientes em programa de transplante de órgãos sólidos. *J Bras Transpl.* 2010;13(1):1393-448.
8. Cao Y, Chen X, Jia Y, Lv Y, Sun Z. Oral health status of adult heart transplant recipients in China: A cross-sectional study. *Med (Baltimore).* 2018;97(38):e12508. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012508>
9. Segura-Saint-Gerons R, Segura-Saint-Gerons C, Alcántara-Luque R, Arizón-del Prado JM, Foronda-Garcia CH, Blanco-Hungría A. Perceived influence of oral health upon quality of life in heart transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Buccal.* 2012;17(3):e409-14. <https://doi.org/10.4317/medoral.17542>
10. Santos PSS, Teixeira PF, Fernandes KS. Manifestações bucais associadas à imunossupressão em pacientes submetidos a transplante de coração. *Rev Soc Cardiol.* 2014;24(1):39-43.
11. Branco JNR, Teles CA, Aguiar LF, Vargas GF, Hossne Jr. MA, Andrade JCS, et al. Transplante cardíaco ortotópico: experiência na Universidade Federal de São Paulo. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1998;13(4):285-94. <https://doi.org/10.1590/S0102-76381998000400002>
12. Santos PSS, Bitu F, Coracin FL, Mancusi Sobrinho R, Lima RB. Complicações orais associadas aos transplantados de órgãos e tecidos: revisão de literatura. *J Bras Transpl.* 2009;12(1):1064-9.
13. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res.* 2004;39(4):236-41. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2004.00731.x>
14. Vieira RW. Cardiovascular and periodontal diseases. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2014;29(1):7-9. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20140003>
15. Neto JFT, Penteado LAM. Doença periodontal no paciente renal: revisão de literatura. *R Periodontia.* 2009;19(4):23-9.
16. Rateitschak-Plüss EM, Hefti A, Lötscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol.* 1983;10(3):237-46. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1983.tb01272.x>
17. Hood KA. Drug-induced gingival hyperplasia in transplant recipients. *Prog Transplant.* 2002;12(1):17-21. <https://doi.org/10.7182/prtr.12.1.k0605089820vt807>
18. Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol.* 2004;31(2):126-31. <https://doi.org/10.1111/j.0303-6979.2004.00459.x>
19. Cipriani R, Farias MLF. Osteoporose após transplante de órgãos sólidos. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(3):369-77. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302005000300007>
20. Kulak CAM, Borba VZC, Kulak Júnior J, Campos DJ, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):143-9. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000200009>
21. Brozozski MA, Traina AA, Deboni MCZ, Marques MM, Naclério-Homem M da G. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):265-70.
22. Fernandes C, Leite RS, Lanças FM. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quím Nova.* 2005;28(2):274-80. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000200019>
23. Trujillo A, Ditzel AS, Manfron APT. Características radiográficas de pacientes com osteonecrose por bifosfonato: revisão de literatura. *Gestão Saúde.* 2003;17(2):23-9.
24. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goolday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
25. Poubel VL do N, Cruz DSM da, Gil LF, Lima Júnior N, Claus JDP, Gil JN. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2012;12(1):33-42.
26. Gegler A, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Yurgel LS, Azambuja AA. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. *Rev Bras Cancerol.* 2006;52(1):25-31.
27. Llorens JMM, Albiol JG, Comellas CB, Aytes LB EC. Cirugía bucal en el paciente con un órgano trasplantado. *Arch Odontoestomatol.* 2002;18(1):39-52.
28. Meyer U, Kleinheinz J, Handschel J, Kruse-Lösler B, Weingart D, Joos U. Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med.* 2000;29(4):153-8. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2000.290402.x>
29. Ribeiro PM, Bacal F, Koga-ito CY, Junqueira JC, Jorge AOC. Presence of *Candida* spp. in the oral cavity of heart transplantation patient. *J Appl Oral Sci.* 2011;19(1):6-10. <https://doi.org/10.1590/S1678-77572011000100003>
30. Schaenman J, Rosso F, Austin JM, Baron EJ, Gamberg P, Miller J, et al. Trends in invasive disease due to *Candida* species following heart and lung transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2009;11(2):112-21. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00364.x>

31. Dongari-Bagtzoglou A, Fidel Jr. PL. The host cytokine responses and protective immunity in oropharyngeal candidiasis. *J Dent Res.* 2005;84(11):966-77. <https://doi.org/10.1177/154405910508401101>
32. Dongari-Bagtzoglou A, Dwivedi P, Ioannidou E, Shqman M, Hull D, Burleson J. Oral Candida infection and colonization in solid organ transplant recipients. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24(3):249-54. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302x.2009.00505.x>
33. Bodro M, Sabé N, Gomila A, Ayats J, Baliellas C, Roca J, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012;44(9):2682-5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.09.059>
34. Binner C, Wagner J, Schmalz G, Eisner M, Rast J, Kottmann T, et al. Insufficient oral behaviour and the high need for periodontal treatment in patients with heart insufficiency and after heart transplantation: a need for special care programs? *J Clin Med.* 2019;8(10):1668. <https://doi.org/10.3390/jcm8101668>
35. Schulze-Spätee U, Mizani I, Salaverry KR, Chang J, Wu, C, Jones M, et al. Periodontitis and bone metabolism in patients with advanced heart failure and after heart transplantation. *ESC Heart Fail.* 2017;4(2):169-77. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12126>
36. Ziebolz D, Friedrich S, Binner C, Rast J, Eisner M, Wagner J, et al. Lack in periodontal care of patients suffering from severe heart diseases-results after 12 months follow-up. *J Clin Med.* 2020;9(2):352. <https://doi.org/10.3390%2Fjcm9020352>