

## Alteraciones Bucales en Individuos en Pre y Post Trasplante Cardíaco

Sarah Jorge Affonço<sup>1</sup> , Luiz Alberto Valente Soares Junior<sup>2</sup> ,  
Raquel D'Aquino Garcia Caminha<sup>3</sup> , Paulo Sérgio Silva Santos<sup>3</sup> 

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\\_esp](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.441_esp)

**Autora correspondiente:**

sarah.affonco@gmail.com

**Editora de Sección**

Ilka Boin

**Recibido**

Nov. 19, 2021

**Aprobado**

Jan. 20, 2022

**Conflicto de interés**

Nada que declarar.

**Cómo Citar**

Affonço SJ, Soares Junior LAV, Caminha RDG, Santos PSS. Alteraciones Bucales en Individuos en Pre y Post Trasplante Cardíaco. BJT.2022; 25(01): e0522. [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.441\\_esp](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.441_esp)

eISSN

2764-1589



**Resumen:** La insuficiencia cardíaca avanzada y sin éxito en tratamientos alternativos puede llevar al paciente al trasplante cardíaco. Pacientes en pre trasplante de corazón que presentan alteraciones periodontales pueden evolucionar a un cuadro infeccioso y comprometer el éxito del trasplante. Los pacientes trasplantados presentan alteraciones intrabucales asociadas a la terapia inmunosupresora, como la hiperplasia gingival y las infecciones oportunistas que merecen atención, ya que resultan en baja calidad de vida y peor pronóstico. Este trabajo buscó en la literatura las alteraciones bucales frecuentemente encontradas en pacientes con insuficiencia cardíaca en programas de trasplante y trasplantados cardíacos, poniendo en evidencia la importancia del cirujano-dentista en el equipo multidisciplinario y el seguimiento a largo plazo del paciente trasplantado. En esta revisión, se contemplaron estudios de cohorte, estudios transversales, casos de control y casos clínicos incluidos en las bases PubMed, Biblioteca Electrónica Científica Online (SciELO) y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (Lilacs) de los últimos 11 años (de 2009 a 2020) y en los idiomas inglés, portugués y español. El resultado de la búsqueda puso a disposición 577 artículos, que fueron filtrados y seleccionados, de forma que contemplen todas las informaciones necesarias para el análisis estadístico. Entre los datos más relevantes en cuanto a la condición bucal de los pacientes pre trasplantados cardíacos, se observó que el 74,21 % de los individuos presentan hipertensión arterial sistémica como comorbilidad principal y el 42,69 % utilizan inmunosupresores. En cuanto al diagnóstico bucal, hay alta necesidad de tratamiento periodontal en el 75,57 % de los pacientes. En el perfil de los pacientes trasplantados, hay mayor prevalencia de diabetes *mellitus* (48,26 %), y todos los pacientes siguen tratamiento farmacológico, con asociación de más de un fármaco. De estos individuos, 90 % necesitan de tratamiento periodontal y el 17,34 % presentaron hiperplasia gingival. Los datos obtenidos permitieron concluir que tanto los pacientes en programa de trasplantes de corazón como los trasplantados necesitan atención especial en cuanto a los cuidados bucales, por ser susceptibles a infecciones oportunistas y presentar necesidades de cuidados periodontales, lo que sugiere que la adecuación bucal previa a los trasplantes es relevante, así como también el control de los efectos secundarios de la terapia inmunosupresora.

**Descriptores:** Salud Bucal; Prevención de Enfermedades; Trasplante de Corazón; Insuficiencia Cardíaca; Diagnóstico Bucal.

### INTRODUCCIÓN

Una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y baja calidad de vida de un individuo es la insuficiencia cardíaca (IC), que, en etapas avanzadas o sin un tratamiento exitoso, puede llevar al paciente al trasplante de corazón (TxC).<sup>1</sup>

Este procedimiento presenta un sutil crecimiento en Brasil, desde 2011, con 380 trasplantes realizados en 2019, por 35 equipos con actuación en 12 estados.<sup>2,3</sup>

El aumento en la expectativa de vida de los pacientes trasplantados se debe al perfeccionamiento quirúrgico, junto con los avances en la terapia inmunosupresora, utilizada con el fin de evitar el rechazo del órgano.<sup>4</sup> Con la inmunosupresión, los pacientes quedan más susceptibles a infecciones oportunistas, en razón de la incapacidad del sistema inmune suprimir el agente patógeno.<sup>4,5</sup>

La cavidad bucal presenta una microbiota bucal simbiótica capaz de volverse patógena, ocasionando alteraciones periodontales y dentales, pudiendo llevar a infecciones sistémicas, aumento del tiempo de internación, empeoramiento en el pronóstico del receptor y compromiso del órgano trasplantado.<sup>3-7</sup> La mala higiene bucal asociada a la inmunosupresión resulta en alteraciones periodontales, como hiperplasia gingival (HG), observada principalmente en individuos que utilizan ciclosporina A concomitantemente al uso de bloqueadores de los canales de calcio.<sup>4,6-8</sup>

La presente revisión narrativa tuvo como objetivo buscar en la literatura las alteraciones bucales frecuentemente encontradas en pacientes con IC en programa de trasplante y trasplantados cardíacos, destacando la importancia del seguimiento odontológico en los periodos pre y post trasplante, proporcionando al médico trasplantador y cirujano-dentista que interviene en trasplantes de corazón informaciones importantes para la adecuación bucal y para el diagnóstico y control de las manifestaciones bucales derivadas de las drogas inmunosupresoras.

## MÉTODOS

La presente revisión narrativa se realizó por medio de la búsqueda de artículos incluidos en las bases de datos PubMed, Biblioteca Electrónica Científica Online (SciELO) y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (Lilacs), teniendo como pregunta guía: ¿cuáles son las alteraciones bucales frecuentemente encontradas en los pacientes en programa de trasplante y post trasplante cardíaco? Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos completos disponibles;
- Artículos en los idiomas inglés, español o portugués;
- Artículos que presenten la temática abordada;
- Artículos de revisión, estudios de cohorte, estudios transversales, casos de control y casos clínicos;
- Artículos publicados en los últimos 15 años.

Los criterios para exclusión fueron:

- Artículos que no dispongan de diagnóstico bucal en la población estudiada;
- Artículos que no presenten datos epidemiológicos específicos pre o post quirúrgicos;
- Población estudiada menor de 18 años;
- Artículos no disponibles *online*.

Fueron utilizados los siguientes descriptores y su combinación en las lenguas inglesa, española y portuguesa: Odontología y trasplante de corazón, Odontología y trasplante, Salud bucal y trasplante y Trasplante de corazón.

## RESULTADOS

Se encontraron en la búsqueda inicial 904 artículos, siendo 327 artículos excluidos por duplicidad. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos en la metodología, fueron leídos 24 artículos completos, y la muestra final de esa revisión narrativa estuvo compuesta por siete artículos de estudios observacionales (Fig. 1), totalizando 135 pacientes en pre trasplante cardíaco y 274 pacientes TxC.

### Pacientes en pre trasplante cardíaco

Entre los pacientes en programa de trasplante, predominaron los del sexo masculino, edad promedio de 55 años, y las comorbilidades de mayor incidencia fueron hipertensión o arterial sistémica (HAS) y diabetes *mellitus*, encontradas respectivamente en 74,21 y 34,3 % de los individuos. En cuanto a los hábitos nocivos, el 64 % de los pacientes eran fumadores. Con relación a la terapia farmacológica, el 42,69 % de los pacientes utilizaban bisfosfonatos y el 5,46 % bloqueadores de canales de calcio.

Con respecto a las alteraciones bucales, fueron contemplados por los artículos seleccionados solo los datos referentes a las alteraciones periodontales y a la presencia de infecciones, observándose que el 75,57 % de los pacientes necesitaban tratamiento

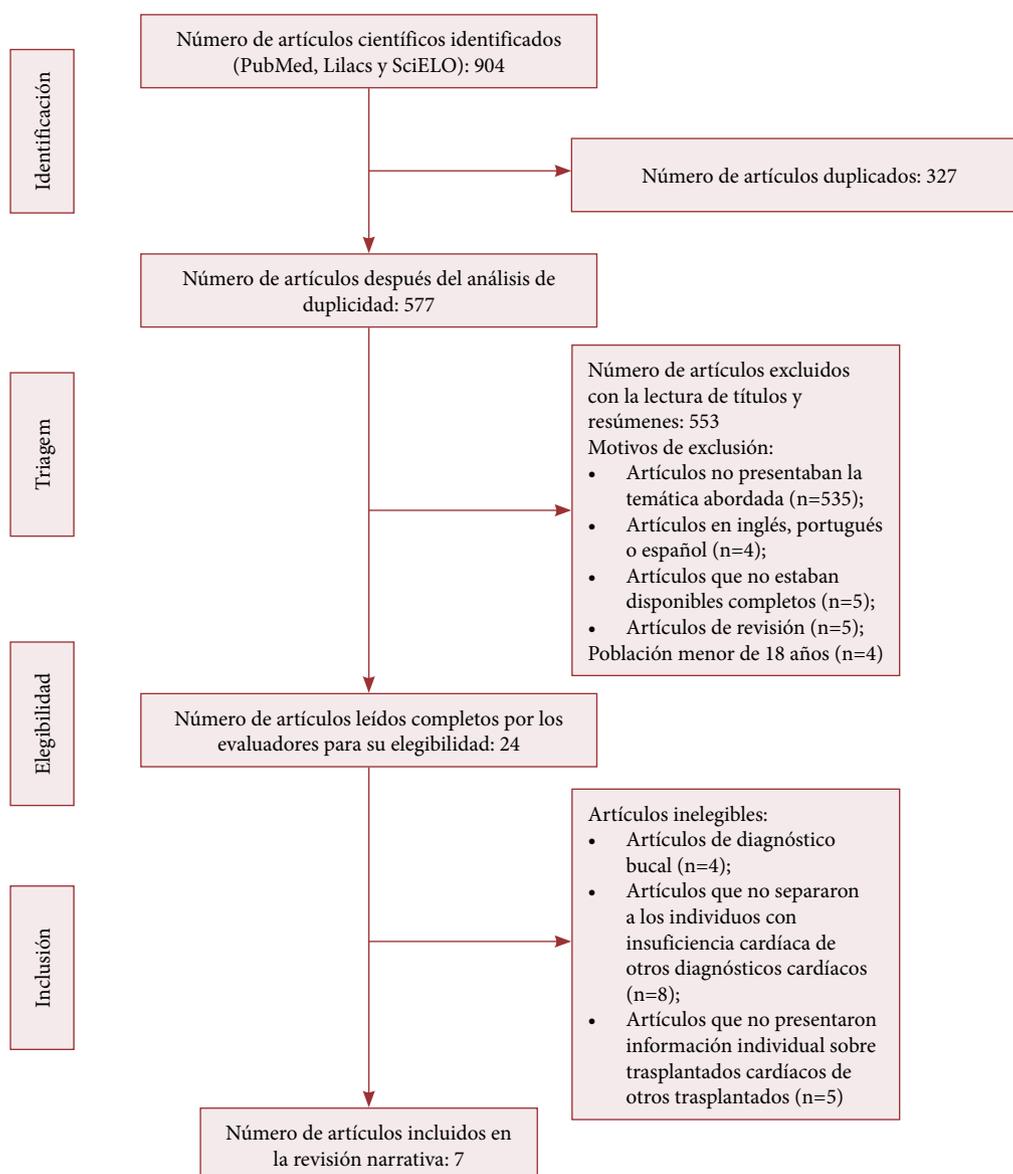


Figura 1. Proceso de identificación y selección de estudios para su inclusión.

periodontal, el 75,44 % presentaban enfermedad periodontal (siendo consideradas de grados leve, moderado o severo) y el 6,25 % lesión en la mucosa bucal.

Los porcentajes citados se calcularon incluyendo solamente el número total de pacientes que presentaron información, abarcando todos los datos de esa población en la Tabla 1.

### Pacientes trasplantados cardíacos

Entre los pacientes trasplantados, hubo prevalencia del sexo masculino, edad promedio de 55 años, y las comorbilidades de mayor incidencia fueron diabetes *mellitus* y HAS, encontradas respectivamente en el 48,29 y 42,15 % de los individuos. En cuanto a los hábitos nocivos, el 45,49 % de los pacientes eran fumadores. Con relación a la terapia farmacológica de esos pacientes, se utilizaron más fármacos que entre los portadores de IC, siendo los de más prevalencia los antimetabolitos (70,99 %) y los glucocorticoides (65,64 %), seguidos por bloqueadores de canales de calcio (65,64 %), bisfosfonatos (31,25 %) y antiproliferativos (10,63 %).

Acercas de las alteraciones bucales, también se contemplaron en los artículos seleccionados solo los datos referentes a las alteraciones periodontales y a la presencia de infecciones, observándose que el 89,84 % de los pacientes necesitaban tratamiento

Tabla 1. Características de los pacientes en programa de trasplante.

Autores	Tipo de estudio	Edad promedio	Sexo masculino (n)	Comorbilidades (n) / hábitos nocivos (n)	Terapia farmacológica (n)	Diagnóstico bucal
Cunha et al. <sup>7</sup>	Cohorte	No informado	8 (16)	NR	NR	DP (11) Lesión en mucosa bucal (1)
Binner et al. <sup>34</sup>	Transversal	56	85 (89)	HAS (66) DM (32) Obesidad (38) Insuficiencia renal (40) Osteoporosis (4) Fumadores (54)	Bloqueadores de canales de calcio (5) Bisfosfonatos (38) NR (5)	DP (89) Necesitan tratamiento periodontal (77)
Schulze-Spätée et al. <sup>35</sup>	Transversal	55	29 (39)	HAS (29) DM (12) Hipercolesterolemia (26) IR (13) Enfermedad hepática (2)	Bloqueadores de canales de calcio (2)	DP (26)
Ziebolz et al. <sup>36</sup>	Cohorte	55	13 (14)	NR Fumadores (3)	NR	Necesitan tratamiento periodontal (11)

HAS: hipertensión arterial sistémica; DM: diabetes *mellitus*; NR: no informado; DP: enfermedad periodontal; IR: insuficiencia renal.

Tabla 2. Características de los pacientes trasplantados cardíacos.

Autores	Tipo de estudio	Edad promedio	Sexo masculino n (total)	Tiempo de trasplante (años)	Comorbilidades (n) / hábitos nocivos (n)	Terapia farmacológica (n)	Diagnóstico bucal (n)
Ying et al. <sup>8</sup>	Transversal	47	47 (81)	3 a 4 años	HAS (34) DM (25) Fumadores (14)	Bloqueadores de canales de calcio (81) Glicocorticoides (43) Antimetabólitos (79)	Necesitan tratamiento periodontal (60) Hiperplasia gingival (24)
Santos et al. <sup>10</sup>	Estudio de casos clínicos	59	1 (3)	8 a 14	HAS (1) Fumadores (3)	Bloqueadores de canales de calcio (3) Glicocorticoides (1) Antimetabólitos (2)	DP (3) Hiperplasia gingival (3) Absceso dental (1) Lesión periapical (1)
Dongari-Bagtzoglou y Fidel Jr. <sup>31</sup>	Caso control	56	6 (9)	5 a 8	DM (6) Fumadores (6)	Bloqueadores de canales de calcio (7) Glicocorticoides (8) Antimetabólitos (9) Antiproliferativos (1)	Candidiasis eritematosa (1)
Binner et al. <sup>34</sup>	Transversal	56	86 (112)	5 a 70	HAS (62) DM (39) Obesidad (58) IR (95) Osteoporosis (6) Fumadores (83)	Bloqueadores canales de calcio (28) Bisfosfonatos (35) NR (49)	DP (112) Necesitan tratamiento periodontal (89) Hiperplasia gingival (7)
Schulze-Spätée et al. <sup>35</sup>	Transversal	55	30 (38)	3 a 4	HAS (16) DM (16) Hipercolesterolemia (8) Insuficiencia renal (8)	Bloqueadores canales de calcio (37) Glicocorticoides (34) Antiproliferativos (4) Antimetabólitos (3)	NR
Ziebolz et al. <sup>36</sup>	Cohorte	55	23 (31)	NR	NR Fumadores (3)	NR	Necesitan tratamiento periodontal (28)

HAS: hipertensión arterial sistémica; DM: diabetes *mellitus*; IR: insuficiencia renal; NR: no informado; DP: enfermedad periodontal.

periodontal, 90 % presentaban enfermedad periodontal (considerando grados leve, moderado o severo), el 17,34 % tenían HG y el 11 % diagnóstico de infección fúngica por *Candida albicans*.

Los porcentajes citados fueron contabilizados, incluyendo solo el número total de pacientes que presentaron esas informaciones, englobando todos los datos de esa población en la Tabla 2.

## DISCUSIÓN

Tanto en pacientes con pre trasplante como en trasplantados, se observó alta prevalencia de la necesidad de tratamiento periodontal, presencia de enfermedad periodontal y efectos secundarios a la terapia inmunosupresora, resultando en infecciones oportunistas, siendo más encontrada la candidiasis bucal.<sup>9-11</sup> Siendo así se hace necesario el seguimiento del equipo odontológico no solo para el tratamiento, sino también para el diagnóstico precoz de las infecciones bucales, a fin de no comprometer la calidad de vida de los receptores.<sup>2,12</sup>

### Alteraciones periodontales

Las enfermedades periodontales son de origen inflamatorio y están asociadas a la microflora bucal residente y a la presencia de biopelícula, pudiendo dividirse en dos grandes grupos: gingivitis y periodontitis. La gingivitis está caracterizada por el sangrado espontáneo o al tacto y por alteración del color y del volumen de la encía marginal, generalmente autolimitada, mientras que la periodontitis es progresiva, caracterizada por la formación de bolsas periodontales y la pérdida del hueso alveolar, pudiendo llevar a la formación de abscesos, resultando en dolor, secreción purulenta e hinchazón.<sup>5,11</sup>

Según lo presentado en los resultados, la mayoría de los pacientes pre trasplante y TxC necesita tratamiento de las enfermedades periodontales. Algunos estudios presentan los productos sintetizados por las bacterias gran negativas (causantes de la periodontitis) como desencadenadores de la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias, que inducen a una respuesta del propio hospedero, elevando los niveles de proteína C reactiva y aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares, así como también las bacterias *gingivalis*, que están ligadas a la formación de placas de ateromas, resultando en enfermedades isquémicas, bacteremias, sepsis y endocarditis.<sup>12-15</sup>

Otra alteración periodontal es la HG medicamentosa, presente en pacientes trasplantados. Es una condición multifactorial, pero algunos estudios presentaron la relación con la incidencia y gravedad que se asocian al uso de tacrolimo, y principalmente de ciclosporina A.<sup>3,10</sup>

El fármaco HG se caracteriza por el aumento del tejido conjuntivo, ocasionado por el aumento del depósito de colágeno y fibroblastos en el tejido gingival, pudiendo alcanzar de pequeñas a grandes extensiones. Como consecuencias de ese aumento gingival, se pueden observar en grandes proporciones alteración en la oclusión, habla y masticación (llevando al paciente a un cuadro de deficiencia nutricional) y dificultad para la higienización, lo que resulta en inflamaciones, mayor susceptibilidad y la infecciones y focos hemorrágicos, pudiendo generar bacteremia y sepsis.<sup>12,16-18</sup>

A fin de prevenir la HG farmacológica, es importante la higiene bucal adecuada y, para fines del tratamiento pueden ser necesarios: intervención quirúrgica, prescripción de antibióticos, buches con clorexidina. En lesiones persistentes, puede ser necesaria la sustitución de la ciclosporina por tacrolimo.<sup>12-17</sup>

### Osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos

La osteoporosis y el aumento de la prevalencia de fracturas óseas se han observado en pacientes pre y post trasplante de órganos sólidos, considerándose factores predisponentes para trastornos óseos en esos individuos: uso de diuréticos de asa, heparina, deficiencia de vitamina D y hiperparatiroidismo secundario, hipogonadismo, insuficiencia renal y efectos adversos de glicocorticoides e inhibidores de calcineurina. Con los objetivos de prevenir y tratar la pérdida de la densidad mineral, los bisfosfonatos son ampliamente utilizados, ya que estos medicamentos disminuyen el *turnover* óseo por medio de la inhibición y apoptosis de los osteoclastos.<sup>19-22</sup>

La osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos, según la actualización de la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, en 2014, está caracterizada por una área de exposición ósea que no se repara en ocho semanas y afecta a pacientes que usan antirreabsortivos o antiangiogénicos y en pacientes que no sufrieron irradiación o presenten enfermedades metastáticas en el complejo maxilomandibular. Su asociación con los bisfosfonatos están siendo discutidas en la literatura en razón de capacidad de alterar la remodelación ósea, inhibición de la angiogénesis (principalmente el uso del ácido zoledrónico) y toxicidad de tejido blando (asociada al uso de denosumabe), resultando en una reparación inadecuada del tejido ante el trauma o la infección.<sup>21,23-26</sup> En este estudio, se observó que el 42,69 % de los pacientes pre trasplante cardíaco y el 31,25 % de los trasplantados hacen uso de bisfosfonatos. Por lo tanto, deben pasar por evaluación odontológica periódica para control de los factores de riesgo para osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos.

### Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Además de las alteraciones periodontales, este perfil de pacientes presenta mayor propensión a infecciones oportunistas de origen fúngica, viral o bacteriana, por causa de la defensa inmune alterada. En general, las infecciones durante el primer mes posterior al

trasplante pueden ser en razón de agentes microbianos preexistentes en el paciente, complicaciones quirúrgicas o por infecciones nosocomiales, siendo más frecuente, en ese primero momento, las de origen fúngica.<sup>27</sup> Algunos estudios presentan alta incidencia de infección por virus Epstein-Barr, *Candida albicans*, herpes-virus en individuos con inmunidad alterada, como consecuencia del régimen de inmunosupresores utilizados en pacientes en programa de trasplante y post trasplantados cardíacos.<sup>12,28</sup>

La cavidad bucal es un lugar comúnmente afectado por infecciones fúngicas como la candidiasis, y algunos estudios muestran la prevalencia de los tipos pseudomembranosa y eritematosa en pacientes inmunosuprimidos. Algunos fármacos, además de corticoides, están relacionados a cuadros de candida, como el micofenolato y la azatioprina, ya que llevan a cuadros de neutropenia.<sup>29-31</sup> En casos de candidiasis orofaríngea ocurren, principalmente, en el primer año posterior al trasplante y pueden evolucionar a un cuadro de infección diseminada, causando morbilidad y mortalidad de los pacientes.<sup>29-33</sup>

## CONCLUSIÓN

La alta prevalencia de enfermedad periodontal y la necesidad de tratamiento odontológico en pacientes a ser trasplantados denotan la importancia del cirujano-dentista en el equipo multidisciplinario, ya que la instrucción de higiene bucal es una estrategia efectiva para la reducción de microorganismos que actúan como agentes etiológicos de la enfermedad periodontal, ya que esta puede comprometer el cuadro de salud del individuo, así como también la eliminación de focos infecciosos previamente al trasplante. De la misma forma, el seguimiento del paciente trasplantado es de gran importancia para el tratamiento de la enfermedad periodontal y control de los efectos secundarios de los inmunosupresores, reduciendo efectivamente comorbilidades y proporcionando mejor pronóstico y calidad de vida de los pacientes. En individuos pre y post trasplante, también se puede observar la prevalencia de osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos. Dicha condición implica directamente la baja calidad de vida de esos pacientes y debe ser controlada en consultas regulares por el cirujano-dentista.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

**Contribuciones científicas e intelectuales sustantivas para el estudio:** Affonço SJ, Soares Junior LAV, Caminha RDG e Santos PSS; **Concepción y dibujos:** Affonço SJ e Santos PSS; **Procedimientos técnicos:** Affonço SJ e Santos PSS; **Análisis e interpretación de los datos:** Affonço SJ, Soares Junior LAV, Caminha RDG e Santos PSS; **Revisión crítica:** Affonço SJ, Soares Junior LAV, Caminha RDG e Santos PSS; **Aprobación final:** Affonço SJ, Soares Junior LAV, Caminha RDG e Santos PSS.

## DISPONIBILIDAD DE DATOS DE LA INVESTIGACIÓN

No se aplica.

## FINANCIAMIENTO

No se aplica.

## AGRADECIMIENTOS

No se aplica.

## REFERENCIAS

1. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, Brito F de S, Moura LAZ, et al. 3ª 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 buccale 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-García CH, Blanco-Hungria 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. <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 Periodontol 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, Lörtscher 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 MLE. 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. Brozowski 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, Goodday 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 Odontostomatol*. 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. Schaanman 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-Spätée 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>