ANA PAULA MOLINA VIVAS

**Avaliação de manifestações bucais em pacientes pediátricos submetidos
ao transplante hepático**

São Paulo

2012

ANA PAULA MOLINA VIVAS

**Avaliação de manifestações bucais em pacientes pediátricos submetidos
ao transplante hepático**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientador: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves

São Paulo
2012

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Vivas, Ana Paula Molina

Avaliação de manifestações bucais em pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático : [versão corrigida] / Ana Paula Molina Vivas; orientador Fábio de Abreu Alves. -- São Paulo, 2012.

66p. : fig., tab.; 30 cm.

Dissertação -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Patologia Bucal. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida de acordo com sugestões da Banca Examinadora em 23/04/2012

1. Hepatite – Transplante. 2. Pigmentos – Odontologia. 3. Fármacos imunossupressores. 4. Transplantes – Efeitos adversos – Odontologia. I. Alves, Fábio de Abreu. II. Título.

Vivas APM. Avaliação de manifestações bucais em pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Aprovado em: / /2012

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho primeiramente a **Deus**, que em cada dia me deu forças para seguir em frente e me fez acreditar que tudo é possível.

Dedico aos meus pais, **Nelson e Luzia**, que sempre me apoiaram durante toda minha formação e por toda minha vida.

Dedico ao meu marido, **Danilo**, que muito me ajudou com seu amor, incentivo e compreensão nesses anos.

Dedico ao meu irmão, **André**, que sempre representou um exemplo a ser seguido, e ao meu sobrinho, **Bruno**, que me contagiou com sua alegria desde seu nascimento.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves**, por todos os anos de ensino, dedicação, apoio e confiança em meu trabalho.

À **Dra. Gilda Porta**, médica do Departamento de Transplante Hepático do Hospital A.C. Camargo, por todo apoio, sugestões e orientações em todas as fases deste trabalho.

Ao **Dr. Wilson Luiz Costa Jr**, médico do Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A.C. Camargo, por todo suporte com a análise estatística.

Aos amigos Luana Bomfin, Natalie Kelner, Graziella Jaguar, Bárbara Falquetto, Héber Ribeiro, Janaína Costa, Carla Siqueira, Marina Lara de Carli, Gustavo Rabelo, Gabriela Artico, Elisângela Noborikawa, Rodrigo Lopes, Aline Benevides, Carina Esteves, Gabriela Nagata e Renata Caraméz.

À equipe do Departamento de Transplante Hepático do Hospital A.C. Camargo, especialmente Rosemeire, Cláudia e Regiane.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital A.C. Camargo, pelo auxílio durante a coleta de dados dos prontuários.

Aos professores e funcionários das Disciplinas de Patologia Bucal e Estomatologia Clínica.

Ao CNPq, pela concessão de bolsa de estudos.

RESUMO

Vivas APM. Avaliação de manifestações bucais em pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2012. Versão original.

Introdução. O transplante hepático se tornou a principal opção terapêutica para o tratamento de várias doenças hepáticas. Subsequentemente ao transplante, é necessária a administração de terapia imunossupressora para evitar rejeição ao órgão transplantado. A avaliação odontológica é fundamental para eliminação ou prevenção do surgimento de focos infecciosos. Além disso, faz-se necessário o acompanhamento dos efeitos colaterais em cavidade bucal relacionados ao uso de drogas imunossupressoras. **Objetivo.** Avaliar as condições odontológicas previamente ao transplante hepático e identificar as alterações bucais apresentadas após o transplante hepático. **Pacientes e métodos.** Foi realizado estudo retrospectivo de 265 pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático no Hospital A.C. Camargo, São Paulo-SP, entre janeiro de 2002 e dezembro de 2009. As informações clínicas como idade, gênero, diagnóstico da doença hepática, data do transplante, terapia imunossupressora (tipo, dose e duração), tratamento odontológico e a presença de alterações bucais pós-transplante foram coletadas dos prontuários médicos. Análise estatística foi realizada buscando estabelecer informações relevantes quanto aos riscos e possíveis fatores preditivos para o desenvolvimento de manifestações bucais. **Resultados.** A idade ao transplante hepático variou de 3,5 a 210,7 meses, tendo uma mediana de 15,5 meses. Dos 265 pacientes, 150 pacientes (56,6%) eram do gênero feminino e 165 (62,3%) eram leucodermas. Dentre as doenças de base, a atresia de vias biliares foi a mais frequente, acometendo 170 (64,1%) pacientes. Um total de 73 pacientes foi avaliado pelo Departamento de Estomatologia previamente ao transplante, e destes, 34 (46,6%) apresentaram cárie. Quanto à presença de pigmentação dentária por bilirrubina, 172 pacientes foram avaliados e destes, 100 (58,1%) apresentaram pigmentação. Em relação à presença de hipoplasia do esmalte dentário, a alteração foi observada em 56 (34,4%) de 163 pacientes. Interessantemente, dos 100 pacientes com pigmentação dentária por bilirrubina, 97 apresentavam doenças

colestáticas ($p < 0,001$). Quanto aos casos de hipoplasia do esmalte, 52 (92,9%) pertenciam ao grupo de doenças colestáticas ($p < 0,001$). Diversas alterações em mucosa bucal foram encontradas após o transplante, sendo que 135 pacientes apresentaram alguma complicação. Dos 265 pacientes estudados, o principal problema encontrado foi infecção pelo vírus herpes simples, em 48 pacientes, sendo que 66,7% dos casos ocorreram a partir de 12 meses após o transplante. A segunda doença infecciosa mais comum em cavidade oral foi a candidose, observada em 39 pacientes e 61,5% dos casos ocorreram durante o primeiro semestre pós-transplante. Importantes alterações bucais foram encontradas em pacientes em uso de tacrolimus, como a hipertrofia de papilas linguais, ressecamento labial, edema labial, fissuras labiais, fissuras linguais, queilite angular, mucosa com aspecto de pedra de calçamento e língua despapilada, observadas em 45, 39, 39, 38, 27, 11 e 6 pacientes, respectivamente. A hiperplasia gengival medicamentosa foi observada em 13 pacientes, sendo que 8 estavam em uso de ciclosporina e todos os outros usavam além do tacrolimus, drogas bloqueadoras de canais de cálcio. A complicação que ocorreu mais precocemente nos pacientes após o transplante foi a doença linfoproliferativa, em média 5,2 meses após o transplante. **Conclusões.** O índice de cáries foi elevado refletindo as precárias condições de saúde bucal desses pacientes. A pigmentação por bilirrubina e a hipoplasia do esmalte são alterações dentárias associadas a doenças colestáticas, embora possam ocorrer em pacientes portadores de doenças não colestáticas que apresentem períodos de colestase. As lesões orais infecciosas mais frequentes foram lesões pelo vírus herpes simples e a candidose. A hiperplasia gengival medicamentosa está relacionada ao uso de ciclosporina e de bloqueadores de canais de cálcio, sendo que o tacrolimus não parece induzir o efeito. Alterações bucais como hipertrofia de papilas linguais, fissuras linguais, língua despapilada, ressecamento, edema e fissuras labiais; queilite angular e mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento foram encontradas em pacientes em uso de tacrolimus e ocorreram normalmente 2 anos após o transplante.

Palavras-chave: Transplante hepático. Drogas imunossupressoras. Efeitos colaterais orais. Pacientes pediátricos. Pigmentação dentária.

ABSTRACT

Vivas, APM. Evaluation of oral manifestations in liver transplanted pediatric patients [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2012. Versão original.

Introduction. Liver transplantation has become the main therapeutic option for the treatment of various liver diseases. Subsequent to transplantation, it is necessary to administer immunosuppressive treatment to avoid rejection of the graft. A dental evaluation is critical to eliminate or prevent the emergence of infectious foci. Moreover, it is necessary to monitor the side effects in the oral cavity related to the use of immunosuppressive drugs. **Objectives.** To evaluate the dental conditions prior to liver transplantation and to identify oral abnormalities presented after liver transplantation. **Pacients and methods.** A retrospective study of 265 pediatric patients who underwent liver transplantation at Hospital A.C. Camargo, São Paulo-SP, between January 2002 and December 2009 was performed. Clinical information such as age, gender, diagnosis of liver disease, date of transplantation, immunosuppressive therapy (type, dose and duration), dental treatment and oral changes after transplantation were collected from medical records. Statistical analysis was performed in order to establish relevant information about the risks and possible predictive factors for the development of oral manifestations. **Results.** The age at liver transplantation ranged from 3.5 to 210.7 months, with a median of 15.5 months. Of the 265 patients, 150 patients (56.6%) were female and 165 (62.3%) were Caucasian. Among the diseases, biliary atresia was the most frequent, with 170 (64.1%) patients. A total of 73 patients were evaluated by the Department of Stomatology prior to transplantation, and 34 (46.6%) children presented caries. Regarding the presence of tooth pigmentation caused by bilirubin, 172 patients were evaluated and out of these, 100 (58.1%) had pigmentation. Regarding the presence of enamel hypoplasia, the change was observed in 56 (34.4%) of 163 patients. Interestingly, of the 100 patients with bilirubin pigmented teeth, 97 had cholestatic diseases ($p<0.001$). Of the cases of enamel hypoplasia, 52 (92.9%) belonged to the group of cholestatic diseases ($p<0.001$). Several changes in the oral mucosa were found after transplantation, whereas 135 patients had some complication. Of the 265

patients studied, the main problem was herpes simplex virus infection, found in 48 patients and 66.7% of cases occurred after 12 months from transplantation. The second most common infectious disease was oral candidiasis, observed in 39 patients and 61.5% of cases occurred during the first six months post-transplant. Important oral abnormalities were found in patients using tacrolimus such as the hypertrophy of the lingual papillae, dry lips, swollen lips, fissured lips, fissured tongue, angular cheilitis, cobblestoning and loss of tongue papillae, observed in 45, 39, 39, 38, 27, 11 and 6 patients respectively. The drug-induced gingival overgrowth was observed in 13 patients, and 8 of them were taking cyclosporine, while all others were using tacrolimus in addition to calcium channel blockers. The post-transplant complication that occurred earlier in patients was lymphoproliferative disease, on average 5.2 months after transplantation. **Conclusions.** The rate of caries was high, reflecting poor oral health status of these patients. The bilirubin pigmentation of teeth and enamel hypoplasia are abnormalities associated with cholestatic diseases, although they may occur in patients with non-cholestatic diseases that present periods of cholestasis. The most common oral infectious lesions were caused by herpes simplex virus and candidiasis. The drug-induced gingival overgrowth is associated with the use of cyclosporin and calcium channel blockers, while tacrolimus does not appear to induce this effect. Oral alterations such as hypertrophy of the lingual papillae, fissured tongue, loss of tongue papillae, dry, swollen and fissured lips; angular cheilitis and cobblestoning were found in patients using tacrolimus and usually occurred after 2 years from transplantation.

Keywords: Immunosuppressive drugs. Liver transplantation. Oral side effects. Pediatric patients. Tooth pigmentation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 5.1 - Distribuição etária dos 265 pacientes ao transplante hepático	34
Figura 5.2 - Pigmentação dentária por bilirrubina	36
Figura 5.3 - Hipoplasia do esmalte dentário em dentes decíduos e pigmentação por bilirrubina	36
Figura 5.4 - Distribuição dos 48 casos de infecção oral pelo vírus herpes simples em relação ao tempo do diagnóstico a partir do transplante hepático	40
Figura 5.5 - Distribuição dos 39 casos de candidose oral em relação ao tempo do diagnóstico a partir do transplante hepático	41
Figura 5.6 - Hipertrofia de papilas linguais	42
Figura 5.7 - Edema labial	42
Figura 5.8 - Edema e fissuras labiais	43
Figura 5.9 - Fissuras linguais e hipertrofia de papilas linguais	43
Figura 5.10 - Hiperplasia gengival medicamentosa	43
Figura 5.11 - Mucosa labial inferior exibindo mucosa com aspecto de pedra de calçamento	43
Figura 5.12 - Hipertrofia de pregas sublinguais	44
Figura 5.13 - Hipertrofia de freio labial superior	44
Figura 5.14 - Úlcera em ventre de língua	45
Figura 5.15 - Queilite angular bilateral	45
Figura 5.16 - Sarcoma de Kaposi em cavidade oral	45
Figura 5.17 - Distribuição dos 265 pacientes quanto ao estado atual	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Dados clínicos dos 265 pacientes submetidos ao transplante hepático.....	33
Tabela 5.2- Informações odontológicas dos 73 pacientes avaliados previamente ao transplante hepático	35
Tabela 5.3- Distribuição dos pacientes avaliados de acordo com presença de pigmentação dentária por bilirrubina e hipoplasia do esmalte em relação à doença de base	37
Tabela 5.4- Distribuição dos pacientes com alterações dentárias em relação às doenças de base colestáticas e não colestáticas	38
Tabela 5.5- Alterações bucais pós-transplante hepático em 135 pacientes e respectivos tempos em que foram diagnosticadas após o transplante	39
Tabela 5.6 - Distribuição dos 135 pacientes que apresentaram alterações bucais pós-transplante em relação às drogas usadas	46
Tabela 5.7- Informações odontológicas dos 104 pacientes avaliados após o transplante hepático	48

LISTA DE ABREVIATURAS

BSEP	Bile salt export protein
CMV	Citomegalovírus
EBV	Vírus Epstein-Barr
FK506	Tacrolimus
FKBP12	FK506-binding protein
FIC1	Familial intrahepatic cholestasis type 1
HSV1	Vírus herpes simples tipo 1
HHV-8	Herpes vírus humano tipo 8
IgE	Imunoglobulina E
MDR3	Multiple drug resistance 3
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NFAT	Nuclear factor of activated T cells
Pi	Inibidor de protease

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Doenças hepáticas em pacientes pediátricos	14
2.2 Drogas imunossupressoras empregadas em pacientes submetidos ao transplante hepático	20
2.3 Condições bucais associadas à hepatopatia em pacientes pediátricos ..	23
2.4 Complicações orais decorrentes da terapia imunossupressora	25
3 PROPOSIÇÃO	28
4 PACIENTES E MÉTODOS	29
4.1 Pacientes.....	29
4.2 Coleta de dados.....	29
4.3 Análise dos resultados	31
4.4 Análise estatística	31
5 RESULTADOS.....	32
5.1 Dados demográficos e clínicos.....	32
5.2 Informações sobre as condições dentárias e tratamentos odontológicos realizados previamente ao transplante hepático	34
5.3 Alterações dentárias dos pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático	36
5.4 Alterações bucais pós-transplante hepático	38
5.5 Informações sobre as condições dentárias e tratamentos odontológicos realizados após o transplante hepático.....	47
5.6 Informações quanto ao estado atual	49
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÕES	57
REFERÊNCIAS.....	58
APÊNDICE.....	64
ANEXO	66

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático é um tratamento bem estabelecido para crianças com doença hepática causada por atresia de vias biliares, hepatite fulminante, condições metabólicas hepáticas, tumores hepáticos e outras doenças colestáticas raras (Spada et al., 2009). Recentemente, o número de transplantes hepáticos tem aumentado e a sobrevida dos pacientes tem melhorado de forma significativa, principalmente devido ao aprimoramento de técnicas cirúrgicas, atuação de equipes multidisciplinares, maior disponibilidade de órgãos, manejo das complicações e da imunossupressão (Goss et al., 1998; Hendrickson et al., 2004). Terapias imunossupressoras, utilizando drogas como ciclosporina, tacrolimus e sirolimus, atuam na prevenção da rejeição ao órgão recebido. O efeito imunossupressor desejado é prevenir a rejeição do enxerto pelo sistema imunológico, enquanto preserva o controle de infecções e neoplasias (Pillai; Levitsky, 2009).

Após a realização do transplante, o tratamento imunossupressor é realizado por toda a vida do paciente. As complicações mais frequentes que acometem pacientes imunossuprimidos originam-se de infecções oportunistas, que tendem a evoluir rapidamente para condições agudas sistêmicas (Olczak-Kowalczyk et al., 2010). Muitos microrganismos que podem causar infecções fatais são encontrados na microbiota bucal. Neste sentido, a saúde bucal deve ser preservada, a fim de evitar a presença de focos infecciosos que, principalmente em pacientes imunossuprimidos, representam potencial risco de bacteremias (Sheehy et al., 1999).

Pacientes submetidos a transplante de órgãos podem apresentar uma variedade de lesões bucais, que parecem ser diretamente induzidas pelas drogas utilizadas na terapia desses pacientes, ou por consequência da imunossupressão causada por esses medicamentos. Tais lesões podem incluir as de origem viral ou fúngica, malignidades, hiperplasia gengival, entre outras alterações (Seymour et al., 1997). Consequentemente, novas situações e complicações têm sido assunto para novos estudos sobre as condições desses pacientes. Sendo assim, o presente estudo justifica-se por avaliar expressivo número de pacientes transplantados em uma única Instituição.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O primeiro transplante de fígado foi realizado em 1963, na cidade de Denver, nos Estados Unidos, pelo Dr. Thomas Starzl em uma criança de três anos, que morreu durante o procedimento cirúrgico devido a hemorragia (Starzl et al., 1963). Durante as próximas duas décadas subsequentes, o transplante hepático permaneceu um método experimental, com pouco sucesso e altas taxas de mortalidade. Entretanto, houve aprimoramento das técnicas cirúrgicas e melhora da terapia imunossupressora, de modo que hoje o transplante hepático se firmou como importante opção terapêutica eficaz no tratamento de doenças que causam danos irreversíveis no fígado, que não podiam ser tratadas no passado.

2.1 Doenças hepáticas em pacientes pediátricos

As principais indicações de transplante hepático na população pediátrica, segundo Spada et al. (2009), são as seguintes condições:

- Colestase extra-hepática: atresia de vias biliares;
- Colestase intra-hepática: colangite esclerosante primária, síndrome de Alagille, escassez não sindrômica de ductos biliares intra-hepáticos, colestase familiar progressiva intra-hepática;
- Doenças metabólicas: Doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina, síndrome de Crigler-Najjar, erro inato do metabolismo dos ácidos biliares, tirosinemia, doenças do ciclo da ureia, acidemia orgânica, defeito da lipase ácida, oxalúria tipo I, distúrbios do metabolismo de carboidratos;
- Insuficiência hepática aguda ou hepatite aguda fulminante;
- Tumores hepáticos primários: hepatoblastoma e hepatocarcinoma;

Colestase é o termo utilizado para descrever os estados patológicos que cursam com a redução do fluxo biliar, por alterações anatômicas ou funcionais do sistema biliar. Essa condição resulta em acúmulo de substâncias biliares no fígado, sangue e tecidos extra-hepáticos. Consequentemente, os pacientes colestatos apresentam concentrações séricas elevadas de substâncias que habitualmente são

excretadas pela bile, como a bilirrubina conjugada, os sais biliares e o colesterol. Os principais achados clínicos são a icterícia, a hipocolia ou acolia fecal, a colúria e o prurido; e os laboratoriais são o aumento sérico dos sais biliares, do colesterol e da bilirrubina direta (De Bruyne et al., 2011).

As crianças encaminhadas para um centro de transplante hepático são, tipicamente, bebês com doença hepática colestática. De 1187 crianças submetidas ao transplante hepático na América do Norte entre 1995 e maio de 2002, 33,5% apresentavam idade igual ou inferior a 12 meses ao transplantar, 55,6% eram portadoras de doença colestática e 41,6% tinham o diagnóstico de atresia de vias biliares (McDiarmid et al., 2004). No estudo espanhol de Bueno et al. (2007), de 50 pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático, 10% transplantaram antes de completar 1 ano de idade e 60% tinham atresia de vias biliares como doença de base. Segundo o registro europeu de transplante hepático em pacientes pediátricos realizado de maio de 1968 a dezembro de 2010, de 3444 crianças transplantadas antes de completar 2 anos de idade, 75% tinham doenças colestáticas, 9% tinham doenças metabólicas, 8% falência hepática aguda, 5% cirrose e 3% tumores malignos. Das 4477 crianças transplantadas de 2 a 15 anos de idade, em contrapartida, 43% apresentaram doenças colestáticas, 26% doenças metabólicas, 15% falência hepática aguda, 10% cirrose e 6% tumores malignos (European Liver Transplant Registry, 1968-2010).

Atresia de vias biliares extra-hepáticas

A atresia de vias biliares extra-hepáticas, definida como descontinuidade ou obliteração dos ductos biliares extra-hepáticos, acomete recém-nascidos e lactentes e constitui a principal causa de transplante hepático em crianças. O tratamento disponível é cirúrgico: a portoenterostomia de Kasai e suas modificações (Bates et al., 1998). As crianças, quando não tratadas, vão a óbito por complicações relacionadas à hipertensão portal e à cirrose hepática, e, mesmo os casos tratados necessitam, em sua maioria, do transplante hepático (Middlesworth; Altman, 1997). O prognóstico é melhor se a criança for submetida ao tratamento cirúrgico (portoenterostomia) dentro dos primeiros 2 meses de vida (Kobayashi; Stringer, 2003).

Conforme a época em que ocorre a obliteração das vias biliares, a atresia pode apresentar-se de duas formas: a embrionária ou fetal, e a clássica ou perinatal (Kahn, 2004). Os sinais clínicos que caracterizam a atresia de vias biliares são a icterícia, a acolia fecal, a colúria e a hepatomegalia.

Do ponto de vista laboratorial, os pacientes apresentam elevação da bilirrubina total, com predomínio da bilirrubina direta ou conjugada. Quanto às enzimas hepáticas, em geral, as canaliculares, gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina encontram-se mais elevadas do que as tissulares, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. Merece destaque especial a gamaglutamiltransferase, pois a fosfatase alcalina também tem origem óssea. A elevação dos ácidos biliares é observada em todos pacientes (Sokol et al., 2003). A função hepática, avaliada pelo nível de albumina e dos fatores da coagulação, encontra-se dentro da normalidade nas fases iniciais da doença, podendo-se detectar hipoalbuminemia e coagulopatia nos pacientes cirróticos.

Tirosinemia hereditária tipo 1

A tirosinemia hereditária tipo 1 é um distúrbio grave do metabolismo da tirosina, de herança autossômica recessiva, ocasionada pela deficiência da fumarilacetoacetato hidrolase, que impede o metabolismo da tirosina e ocasiona o acúmulo de metabólitos tóxicos (Holme; Lindstedt, 1995). Desses, o fumarilacetoacetato e seus metabólitos secundários, succinilacetoacetato e succinilacetona, são compostos hepatotóxicos e ocasionam doença hepática grave, enquanto o acúmulo do maleilacetoacetato ocasiona lesão tubular e pode estar envolvido na lesão renal observada nos pacientes com tirosinemia hereditária tipo 1.

Os sinais clínicos e os sintomas incluem retardo no ganho pômdero-estatural, anorexia, hepatoesplenomegalia, ascite e diátese hemorrágica. O sangramento é frequentemente desproporcional à magnitude da disfunção hepática. A icterícia é pouco frequente na fase inicial da doença e, quando presente, o seu grau é variável. Se não tratados, os lactentes geralmente falecem durante o primeiro ano de vida. Outras manifestações são o raquitismo resistente à vitamina D e as crises neurológicas. Pode ocorrer, ainda, dor abdominal intermitente, baixo ganho pômdero-estatural, vômitos, diarreia e, eventualmente, cirrose.

O tratamento da tirosinemia hereditária tipo 1 consiste em orientações dietéticas, uso de medicamentos e transplante hepático. O transplante de fígado continua sendo a única terapia definitiva para essa enfermidade, de modo que a doença hepática ligada à tirosina e a disfunção renal são eliminadas.

Síndrome de Alagille

A síndrome de Alagille tem padrão de herança autossômica dominante, com penetrância reduzida e expressividade variável, sendo decorrente de mutações do gene JAGGED-1, localizado no braço curto do cromossomo 20. Curiosamente, parece não haver correlação entre o fenótipo e o genótipo hepático, podendo ocorrer variabilidade fenotípica entre os pacientes portadores da mesma mutação.

Em geral, observam-se icterícia colestática de início precoce, acompanhada de hipocolia ou acolia fecal transitória, baixo peso ao nascer, déficit de crescimento e intensa hipercolesterolemia. O prurido e os xantomas são proeminentes nas fases mais avançadas da doença (Balistreri et al., 2005). Os pacientes exibem diferentes fenótipos, podendo apresentar-se com diferentes combinações dos achados descritos a seguir:

- colestase crônica, consequente à rarefação dos ductos biliares interlobulares (ductopenia);
- cardiopatia congênita (especialmente estenose pulmonar periférica);
- alterações vertebrais, como vértebras em borboleta, aumento da distância interpeduncular e outras;
- embriotóxon posterior, pupilas ectópicas e outras anormalidades oculares;
- fácies características (fronte alargada, queixo pontiagudo e proeminente, aparência triangular da face, hipertelorismo).

O diagnóstico da síndrome de Alagille baseia-se no achado de pelo menos 3 das características descritas, mas cardiopatias mais graves como a tetralogia de Fallot, alterações renais, pancreáticas e cerebrovasculares podem ser observadas. As alterações hepáticas e cardíacas são, na maioria das vezes, responsáveis pela morbidade e pela mortalidade dos pacientes. Complicações decorrentes da colestase, como deficiência de vitaminas lipossolúveis e doença óssea também podem estar presentes (Balistreri et al., 2005).

O prognóstico da síndrome de Alagille é variável. A progressão para cirrose ocorre em 10 a 20% dos casos. Nesses, o tratamento se dirige às complicações da hipertensão portal, devendo ser avaliada a necessidade de transplante hepático. Nos demais pacientes, as estratégias do manejo terapêutico incluem a prevenção e o tratamento das complicações da colestase crônica e das manifestações extra-hepáticas.

Deficiência de alfa-1-antitripsina

A alfa-1-antitripsina é uma glicoproteína sintetizada, principalmente, pelos hepatócitos e, em menor grau, pelos monócitos e macrófagos. Sua principal função é a inibição das proteases ao nível tissular, em particular a elastase liberada pelos neutrófilos durante o processo inflamatório. A sua deficiência se manifesta, em geral, com doença hepática em crianças e enfisema pulmonar de início precoce em adultos (Teckman, 2007).

Mais de 100 variantes genéticas de alfa-1-antitripsina foram identificadas. Esse polimorfismo é o resultado de diversas e múltiplas mutações do gene, sendo as variantes estruturais classificadas de acordo com o fenótipo do inibidor de proteases (Pi) (Bals, 2010).

Das variantes que cursam com deficiência de alfa-1-antitripsina, a mais comum associa-se ao fenótipo Pi ZZ. Essa forma (Z) é devida a uma mutação pontual no gene, que faz com que uma lisina substitua um ácido glutâmico na posição 342 da sequência dos aminoácidos da forma M (variante alélica normal). Relaciona-se à falha na excreção da alfa-1-antitripsina, com consequente retenção e acúmulo dessa proteína no retículo endoplasmático dos hepatócitos (Bals, 2010).

Apenas 20 a 30% dos pacientes Pi ZZ desenvolvem hepatopatias, sendo o quadro clínico de evolução e de gravidade variável. A criança pode apresentar icterícia colestática de início precoce, que, em geral, desaparece nos meses seguintes. Alguns pacientes apresentam evolução para cirrose hepática, em geral insidiosa. Entretanto, quadros caracterizados pela persistência de icterícia e evolução rápida e progressiva para a cirrose e insuficiência hepática também são relatados (Teckman, 2007).

A terapia de reposição pode, eventualmente, ser muito eficaz para evitar a progressão da doença pulmonar, mas ela não está indicada para prevenir ou

retardar a evolução da doença hepática. Atualmente, o transplante hepático é a melhor opção de tratamento nos casos de cirrose, devendo ser indicado antes da instalação da insuficiência hepática.

Colestase intra-hepática familiar progressiva

As patologias classificadas como colestase intra-hepática familiar progressiva envolvem um grupo de doenças hereditárias autossômicas recessivas, caracterizadas por doença hepática colesática, sem anormalidades estruturais hepatobiliares. Os mecanismos fisiopatológicos dessas patologias envolvem alterações na função de excreção hepática, especificamente, na geração do fluxo biliar (Morotti et al., 2011).

Atualmente, três entidades são classificadas como colestase intra-hepática familiar progressiva: deficiência de FIC1 (familiar intrahepatic cholestasis type 1 – proteína da colestase intra-hepática familiar tipo 1), deficiência de BSEP (bile salt export pump – bomba de transporte de sais biliares) e deficiência de MDR3 (multiple drug resistance 3 – proteína de resistência multidrogas 3). Estas doenças estão relacionadas a mutações de genes específicos envolvidos na formação e transporte de ácido biliar (Morotti et al., 2011). Apesar de algumas diferenças clínicas, laboratoriais e histológicas, elas são caracterizadas por:

- colestase hepatocelular crônica;
- ausência de distúrbios anatômicos identificáveis;
- padrão de ocorrência consistente com herança autossômica recessiva;
- combinação característica de aspectos clínicos, bioquímicos e histológicos.

Hepatite aguda fulminante

A hepatite aguda fulminante caracteriza-se por súbita instalação em pacientes com fígado previamente normal ou em alguns portadores de doença hepática crônica. Em geral, assume evolução rápida, levando à insuficiência hepatocelular, traduzida por hipoglicemia, falência de múltiplos órgãos, coagulopatia e distúrbios do sistema nervoso central, estes representados por letargia, sonolência e coma. O transplante hepático tem reduzido o índice de mortalidade de pacientes com esta doença. As causas desse quadro podem ser infecciosas (hepatites virais), exposição

química a fármacos, doenças hepáticas crônicas, entre outras (Bhaduri; Mieli-Vergani, 1996; Whittington; Alonso, 2001).

Cirrose criptogênica

Cirrose criptogênica é o termo utilizado para cirroses de etiologia desconhecida, que provavelmente, e com certa frequência, são o resultado de hepatites crônicas.

Colangite esclerosante primária

A colangite esclerosante primária é uma condição crônica colestática progressiva, levando à destruição dos ductos biliares intra e extra-hepáticos (Angulo; Lindor, 1999). Existem evidências de que a colangite esclerosante primária seja mediada por mecanismos autoimunes. A maioria dos pacientes estarão assintomáticos ao tempo do diagnóstico, mas desenvolverão icterícia, prurido e cansaço em algum momento da evolução. Cirrose e hipertensão portal ocorrem em doença avançada. Trata-se o prurido, a esteatorreia, a deficiência vitamínica, a doença óssea metabólica e a colangite bacteriana, porém o transplante hepático é o tratamento definitivo para pacientes com doença avançada (Ibrahim; Lindor, 2011).

2.2 Drogas imunossupressoras empregadas em pacientes submetidos ao transplante hepático

A utilização de drogas imunossupressoras após o transplante hepático tem a função de evitar a rejeição ao órgão transplantado. Regimes imunossupressores incluem inibidores de calcineurina, anti-metabólitos, inibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin – alvo da rapamicina em mamíferos), esteroides e terapias baseadas em anticorpos. Esses agentes têm como alvo diferentes regiões da cascata de ativação de células T, inibindo a ativação/proliferação de células T ou através da depleção dessas células. A seleção dos agentes baseia-se na história médica do paciente e no protocolo do grupo de transplante. Muitos regimes

imunossupressores combinam drogas com diferentes formas de ação na resposta de células T, permitindo ajustes de dosagem para minimizar os efeitos colaterais e toxicidade (Pillai; Levitsky, 2009).

Os corticosteroides foram as primeiras drogas a serem utilizadas no controle na rejeição e ainda são essenciais no regime imunossupressor, pois são efetivos tanto na prevenção quanto no tratamento da rejeição ao enxerto. O mecanismo de ação está associado à supressão de anticorpos, inibição da síntese de citocinas como interleucinas-2 e interferon- γ , redução na proliferação de células T e B; e redução da migração e atividade de neutrófilos. O uso prolongado de esteroides tem sido associado a efeitos metabólicos adversos (Quadro 2.1), aumento da incidência de infecções bacterianas, fúngicas e virais, entre outros (Spada et al., 2009).

Atualmente, os regimes imunossupressores mais utilizados são os inibidores de calcineurina. A rotina de uso dessa classe de drogas reduziu de forma significativa a incidência de rejeição e perda do enxerto. Em contrapartida, o uso prolongado desses medicamentos pode causar vários efeitos colaterais, como diabetes, hipertensão e nefrotoxicidade (Quadro 2.1) (Mukherjee; Mukherjee, 2009). A ciclosporina e o tacrolimus são exemplos de drogas inibidoras de calcineurina, cujo modo primário de ação consiste na inibição da ativação de células T. A ciclosporina liga-se à ciclofilina resultando na inibição da fosfatase calcineurina, interferindo na desfosforilação do fator de transcrição NFAT (nuclear factor of activated T cells – fator nuclear de células T ativadas), o que impede a translocação deste para o núcleo e; por conseguinte, interfere na regulação de citocinas pró-inflamatórias. O resultado final é a inibição da transcrição do gene de interleucina-2. Contudo, o tacrolimus também inibe a calcineurina, porém liga-se especificamente a uma imunofilina distinta, a FKBP12 (FK506-binding protein – proteína de ligação do tacrolimus). O complexo FKBP12-tacrolimus inibe diretamente a calcineurina, impedindo a desfosforilação do fator de transcrição NFAT e, consequentemente, a liberação da interleucina-2, responsável pela ativação dos linfócitos T (Pillai; Levitsky, 2009). Como resultado destas ações moleculares, essas drogas inibem especialmente a resposta imune mediada por células.

Outra droga utilizada mais recentemente é o sirolimus, um antibiótico macrolídeo que penetra livremente nas células, unindo-se à mesma imunofilina que o tacrolimus (FKBP12). Este complexo sirolimus-FKBP12 não inibe a calcineurina, mas bloqueia o sinal de transdução da proteína mTOR, essencial para a proliferação

dos linfócitos T. Além da atividade imunossupressora, o sirolimus tem demonstrado efeito antitumoral, antiangiogênico e ainda propriedades antifúngicas e antiproliferativas (Mukherjee; Mukherjee, 2009).

O micofenolato mofetil constitui um imunossupressor antimetabólito não nefrotóxico. Seu mecanismo de ação decorre de inibição da síntese das purinas através da via *de novo*, que é indispensável para a proliferação dos linfócitos T e B (Allison; Eugui, 1993). É raramente utilizado como monoterapia em transplantados devido ao alto índice de rejeição quando comparado aos inibidores de calcineurina, podendo ser adicionado como suplemento à terapia imunossupressora realizada com outras drogas.

DROGA	EFEITOS ADVERSOS
Tacrolimus	Nefrotoxicidade, neurotoxicidade, diabetes, hipercalemia, acidose metabólica, hipertensão, hiperlipidemia
Ciclosporina	Nefrotoxicidade, neurotoxicidade, diabetes, hiperlipidemia, hipertensão, hipercalemia, acidose metabólica, hiperplasia gengival e hipertricose
Micofenolato mofetil	Mielossupressão, efeitos gastrointestinais, infecções virais (CMV, HSV), aborto espontâneo em mulheres grávidas
Sirolimus	Hiperlipidemia, mielossupressão, proteinúria, má cicatrização de feridas, pneumonite, rash cutâneo
Corticosteroides	Diabetes, hipertensão, obesidade, osteoporose, necrose avascular, retardamento do crescimento, características cushingoides, psicose, má cicatrização, supressão adrenal, cataratas

Quadro 2.1 - Efeitos colaterais comuns relacionados a agentes imunossupressores (Pillai; Levitsky, 2009)

Os pacientes submetidos ao transplante hepático apresentam ainda risco de desenvolvimento de doenças mediadas imunologicamente como a hepatite autoimune *de novo*, a doença inflamatória intestinal *de novo* e condições alérgicas. A maioria das doenças alérgicas consiste em reações induzidas por alimentos, podendo resultar de forma imediata em angioedema, urticária/rash, sintomas respiratórios e reações anafiláticas (Lykavieris et al., 2003).

Como manifestação alérgica em região orofacial, o angioedema tem sido observado em pacientes pediátricos transplantados hepáticos e tem sido relacionado

a reações alimentares como à proteína do leite de vaca, do ovo ou do trigo. O angioedema representa uma reação aguda, iniciando minutos após ingestão do alimento e tendendo regredir após período de 2 a 4 horas; tem sido considerado reação primariamente mediada por IgE e associada à imunossupressão com tacrolimus (Lykavieris et al., 2003).

2.3 Condições bucais associadas à hepatopatia em pacientes pediátricos

Os principais efeitos bucais decorrentes de disfunções hepáticas são hipoplasia de esmalte, pigmentação dentária decorrente do acúmulo de bilirrubina, atraso generalizado na erupção dentária, maior susceptibilidade ao desenvolvimento de cáries dentárias; entre outras alterações bucais (Sheehy et al., 2000; Lin et al., 2003; Amaral et al., 2008).

A principal alteração causada pela hiperbilirrubinemia de interesse do cirurgião-dentista é a pigmentação dentária e de tecidos moles (Amaral et al., 2008). A bilirrubina, produto da degradação da hemoglobina, pode ser depositada em diferentes tecidos, entre eles o tecido dentário em formação, o qual desenvolverá uma coloração esverdeada. Diferentemente da pigmentação de tecidos moles, que é transitória devido à intensa renovação celular, a pigmentação dentária é permanente, pois este tecido perde a atividade metabólica após a maturação (Watanabe et al., 1999). Logo, o tratamento clareador nos dentes pigmentados pela bilirrubina pode não ser efetivo, pois a pigmentação está presente na dentina (Amaral et al., 2008).

A atresia de vias biliares ocorre no período fetal e neonatal, portanto o período de hiperbilirrubinemia tende a coincidir com a formação dos dentes. Por essa razão, mesmo após o transplante e normalização do nível sérico da bilirrubina, os dentes poderão erupcionar pigmentados. Seow et al. (1991) observaram coloração de amarelo-acastanhada à esverdeada nos 9 pacientes estudados (8 portadores de atresia de vias biliares e um com síndrome de Alagille). Hosey et al. (1995) encontraram a prevalência de pigmentação intrínseca esverdeada em 25 (sendo 23 com diagnóstico prévio de atresia de vias biliares) de 42 pacientes (59,5%) com dentição decídua, enquanto apenas 1 paciente dos 13 com dentição

permanente apresentou pigmentação devido ao fato de ter sido transplantado relativamente tarde quando comparados aos demais pacientes com atresia de vias biliares. Similarmente, na pesquisa de Wondimu et al. (2001), 50% dos 12 pacientes com atresia de vias biliares apresentaram coloração esverdeada dos dentes; e na pesquisa de Lin et al. (2003), foi verificada a presença de pigmentação esverdeada em dentes e tecido gengival de 61,3% de 31 pacientes com atresia de vias biliares.

A hipoplasia de esmalte pode ser causada por alterações na matriz orgânica do esmalte em desenvolvimento por conta de distúrbios metabólicos, porém é mais provável que esteja relacionada aos efeitos da osteopenia e outros distúrbios do metabolismo do cálcio e fosfato presentes em doenças hepáticas crônicas. Todos os 9 pacientes estudados por Seow et al. (1991) apresentaram hipoplasia de esmalte. Em contrapartida, uma prevalência menor foi observada no estudo de Hosey et al. (1995), quando apenas 6 pacientes dos 55 examinados apresentaram hipoplasia de esmalte. Wondimu et al. (2001) verificaram a presença de hipoplasia do esmalte em 11 dos 30 pacientes transplantados por disfunções hepáticas.

O atraso de erupção dentária provavelmente reflete o retardo geral do crescimento e desenvolvimento observado em pacientes pediátricos portadores de hepatopatias, os quais frequentemente são desnutridos (Seow et al., 1991). A prevalência de atraso da erupção dentária encontrada por Hosey et al. (1995) foi de 7 (41%) de 17 crianças com menos de 3 anos de idade, todas elas com diagnóstico de atresia de vias biliares.

A maior suscetibilidade a cárie dentária nos pacientes pediátricos hepatopatas pode estar relacionada a vários fatores, como por exemplo a alimentação frequente necessária para compensar a baixa absorção de nutrientes pelo intestino; o hábito de alimentação noturna (cárie de mamadeira); a hipoplasia do esmalte, que predispõe dentes afetados ao enfraquecimento; a dificuldade em encontrar profissionais aptos a tratar pacientes transplantados (Seow et al., 1991; Shiboski et al., 2009). No estudo de Lin et al. (2003), a prevalência de cárie foi de 61,8% de 34 pacientes em programação de transplante hepático. Sheehy et al. (2000) enfatizaram a precária condição de saúde bucal dos pacientes submetidos ao transplante hepático, sendo que 32-40% dos 27 pacientes apresentaram cárie. Shiboski et al. (2009) concluíram alta prevalência de cárie também, com 43% de 142 pacientes transplantados renais e hepáticos, apresentando ao menos uma superfície dentária cariada.

2.4 Complicações orais decorrentes da terapia imunossupressora

Na literatura existem estudos bem estabelecidos sobre a associação entre a hiperplasia gengival e ciclosporina, sendo que a prevalência dessa alteração pode variar de 8 a 100% dos pacientes transplantados e em uso da droga, segundo a revisão de Wright et al. (2005). Hosey et al. (1995) observaram a prevalência de hiperplasia gengival em 34 (61,8%) dos 55 pacientes em uso de ciclosporina após transplante hepático. Conforme os relatos de Sheehy et al. (2000), o aumento gengival foi observado em 10 dos 20 pacientes em uso de ciclosporina, enquanto o único paciente dos 7 usuários do tacrolimus que apresentou hiperplasia gengival teve a medicação trocada de ciclosporina para o tacrolimus pouco tempo antes da avaliação. De forma semelhante, no estudo de Wondimu et al. (2001), 35% dos 17 pacientes em uso de ciclosporina apresentaram hiperplasia gengival, enquanto nenhum dos 13 pacientes em uso de tacrolimus apresentou aumento gengival. Ainda de acordo com esses achados, Shiboski et al. (2009) concluíram que o tacrolimus não está associado a hiperplasia gengival, enquanto a ciclosporina continua sendo o principal fator de risco, sendo que 53% dos 34 pacientes que desenvolveram a condição recebiam regime de drogas que incluía a ciclosporina. Lin e Yang (2010) avaliaram 25 crianças imediatamente após o transplante hepático e também após 3, 6 e 12 meses. Eles observaram uma tendência maior de aumento gengival durante exames imediatamente após o transplante e também 3 meses após. Ao longo do estudo, a prevalência de aumento gengival após administração de ciclosporina variou de 40% a 88%, com uma média de 63%.

Muitos fatores que poderiam contribuir para o aumento gengival induzido pela ciclosporina têm sido investigados, especialmente em relação à dose e níveis séricos da droga e também quanto à higiene oral. Estudos têm mostrado que a higiene oral adequada pode reduzir o grau da hiperplasia gengival de pacientes em uso de ciclosporina, porém não inibe seu desenvolvimento (Chabria et al., 2003). Para Lin e Yang (2010), o aumento gengival está estatisticamente mais relacionado aos índices de placa dental do que a fatores como idade, gênero, inflamação gengival e níveis séricos de ciclosporina. A intervenção cirúrgica pode ser benéfica temporariamente, mas a recidiva da hiperplasia gengival é inevitável enquanto o uso

da ciclosporina for continuado. Uma alternativa, dependendo da gravidade do aumento gengival, é a troca da ciclosporina pelo tacrolimus (Wondimu et al., 2001).

Apesar de efeitos sinérgicos terem sido relatados entre a ciclosporina e nifedipina em relação à presença e/ou exacerbação da hiperplasia gengival, os estudos não mostraram nenhuma relação significativa entre esta associação medicamentosa e a hiperplasia gengival entre pacientes pediátricos transplantados (Hosey et al., 1995; Sheehy et al., 2000; Chabria et al., 2003).

Os mecanismos bioquímicos para explicar a relação da ciclosporina com o aumento gengival ainda não são completamente esclarecidos. Teorias apontam que esse imunossupressor afeta a proliferação de fibroblastos, promove acúmulo de componentes da matriz extracelular na lâmina própria gengival; e age sobre as enzimas que degradam a matriz extracelular. Bolzani et al. (2000) demonstraram que a ciclosporina inibe, significativamente e em nível de proteína, a produção de metaloproteinase-1 e metaloproteinase-3 pelos fibroblastos gengivais. Hyland et al. (2003) concordam com a hipótese de acúmulo de colágeno devido a inibição da atividade colagenolítica pela ciclosporina, indicando inibição da expressão da metaloproteinase-1 em nível de mRNA e proteico. Ainda de acordo com esses achados, Chiu et al. (2009) mostraram que a ciclosporina inibe a expressão de metaloproteinase-1 em gengiva e até que pode reduzir a ativação de metaloproteinase-2.

Outra reação adversa de terapias pós-transplante é o desenvolvimento de úlceras orais decorrentes do uso de sirolimus. Por ocorrerem logo após a introdução de sirolimus, a literatura sugere que as úlceras orais sejam efeitos tóxicos diretos da droga nas membranas mucosas (Mahé et al., 2005). Montalbano et al. (2004), em um estudo retrospectivo, relataram que 24,2% de 175 pacientes transplantados hepáticos e em uso de sirolimus apresentaram úlceras orais. Em frequência semelhante, porém em uma amostra menor, Fricain et al. (2008) descreveram incidência de úlceras orais em 8 (21,6%) de 37 pacientes transplantados renais em uso de sirolimus. O uso do imunossupressor pode chegar a ser interrompido dependendo da gravidade e persistência das lesões orais.

As manifestações bucais como doença linfoproliferativa, sarcoma de Kaposi e úlceras orais estão provavelmente mais associadas à imunossupressão iatrogênica. Algumas lesões orais podem ainda estar associadas a infecções, como pelo

citomegalovírus (CMV), vírus herpes simples tipo 1 (HSV1), vírus Epstein-Barr (EBV) e *Candida* spp. (Olczak-Kowalczyk et al., 2008).

Saalman et al. (2010) descreveram lesões localizadas em mucosa oral em 8 crianças submetidas a transplante de órgãos, sendo 7 transplantadas de fígado e uma transplantada renal. Todas as crianças receberam tacrolimus como principal terapia imunossupressora. A principal característica observada foi de presença de múltiplos nódulos esféricos recobrimdo o dorso da língua desses pacientes. Todos, exceto um paciente, apresentaram aspecto fissurado da língua. Sete dos 8 pacientes apresentaram saliências e fissuras nas mucosas orais. Outras características coexistentes incluíram aparência de pedra de calçamento das mucosas orais, lábios edemaciados e queilite angular. Análise histopatológica revelou infiltrado subepitelial crônico com células redondas e alguns granulócitos eosinofílicos. O epitélio oral apresentou uma aparência normal com algumas células inflamatórias. Não foram observados granulomas como aqueles presentes na granulomatose orofacial. Curiosamente, a maioria dos pacientes também apresentou reação alérgica induzida por alimentos, inclusive angioedema, porém essa manifestação clínica não ocorreu concomitantemente com as alterações orais.

A maioria dos estudos da literatura tem relatado a incidência de cáries, atraso da erupção dentária e outras condições existentes antes mesmo do transplante e até de efeitos gengivais decorrentes do uso de fármacos imunossupressores, como a hiperplasia gengival medicamentosa. Entretanto, existem poucos estudos avaliando as manifestações bucais em pacientes submetidos à terapia imunossupressora após o transplante hepático.

A presença de algumas alterações bucais podem indicar que o paciente está sob excessiva imunossupressão (Little; Rhodus, 1992). Por exemplo, infecções recorrentes pelo vírus herpes simples, herpes zoster, candidose, úlceras aftosas extensas e de lenta cicatrização; e em raras ocasiões doença linfoproliferativa, linfoma, sarcoma de Kaposi e leucoplasia pilosa. Cabe ao cirurgião-dentista informar ao médico sobre a presença de qualquer uma dessas alterações. Dependendo da gravidade dessas alterações, a droga imunossupressora poderá ter a dose ajustada ou mesmo ser trocada pelo médico.

3 PROPOSIÇÃO

Os objetivos do presente estudo foram:

- Avaliar as condições bucais e tratamentos odontológicos realizados em crianças previamente ao transplante hepático;
- Avaliar as alterações e complicações bucais apresentadas após o transplante hepático;
- Verificar a possível relação entre os efeitos colaterais bucais e as drogas imunossupressoras utilizadas no transplante hepático.

4 PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, no qual foram avaliados pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático no Hospital A.C. Camargo, São Paulo-SP, sob aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital A.C. Camargo, São Paulo, conforme registro 1435/10 (ANEXO A).

4.1 Pacientes

Foram analisados prontuários de 265 pacientes com idade inferior a 18 anos, submetidos ao transplante hepático entre janeiro de 2002 e dezembro de 2009 no Hospital A.C. Camargo, São Paulo-SP.

4.2 Coleta de dados

Informações gerais

Os dados demográficos (idade, gênero, cor da pele), informações sobre o transplante hepático, terapia imunossupressora, tratamento odontológico (realizado antes e após o transplante) e sobre a presença de alterações bucais pós-transplante foram obtidos a partir dos prontuários médicos dos pacientes localizados no Serviço de Arquivo Médico e sumarizados em fichas clínicas padronizadas para o estudo (APÊNDICE A).

As informações avaliadas sobre o transplante hepático incluíram idade do paciente ao transplantar, tipo de doador (vivo ou cadáver) e o diagnóstico da doença de base do paciente. As principais doenças relacionadas ao transplante incluem atresia de vias biliares, síndrome de Budd-Chiari, hepatite fulminante, colestase familiar, deficiência de alfa-1-antitripsina, tirosinemia, colangite esclerosante primária, colestase crônica, cirrose criptogênica, hiperoxalúria, glicogenose,

hepatoblastoma, hepatite autoimune, cisto de colédoco, fibrose hepática congênita, hepatocarcinoma, síndrome de Alagille, doença de Wilson, doença de Caroli, entre outras doenças.

Informações sobre as drogas imunossupressoras empregadas pós-transplante (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, micofenolato mofetil, azatioprina e prednisona), suas respectivas doses e período em que foram utilizadas pelos pacientes também foram pesquisadas.

Foram coletadas ainda informações sobre o seguimento do paciente, como por exemplo desenvolvimento de rejeições ao fígado transplantado, realização de retransplante, desenvolvimento de reações alérgicas pós-transplante e o estado atual do paciente. O estado atual foi dividido em vivo, morto por complicações pós-operatórias (até 30 dias após o transplante hepático), morto por complicações tardias ao transplante (rejeição ao fígado, trombose de vasos hepáticos, sepse, neoplasias malignas secundárias à imunossupressão) e morto por outras causas.

Informações odontológicas

Os registros sobre tratamento odontológico realizado antes e depois do transplante foram coletados, sendo que o tratamento pode incluir profilaxia, raspagem periodontal, restauração dentária, pulpotomia, endodontia e exodontia. Outro dado avaliado sobre o tratamento odontológico foi quanto à realização de anestesia local ou geral.

Dados sobre a presença de alterações bucais foram coletados. Essas alterações, quando relacionadas ao quadro de hepatopatia, podem incluir pigmentação dentária por bilirrubina, hipoplasia do esmalte dentário e atraso de erupção dentária. Contudo, algumas alterações bucais podem estar presentes no período pós-transplante, estando direta ou indiretamente associadas à terapia imunossupressora, como por exemplo: hipertrofia de papilas linguais, fissuras linguais, hiperplasia gengival, fissuras labiais, hiperplasia da mucosa oral, úlceras orais, queilite angular, lesões infecciosas, entre outras. As datas do diagnóstico dessas alterações bucais pós-transplante também foram coletadas.

4.3 Análise dos resultados

As doenças hepáticas foram divididas em colestáticas e não colestáticas para correlação quanto à presença de alterações dentárias como pigmentação, hipoplasia do esmalte e atraso de erupção.

Dessa forma, as doenças de base foram divididas:

Colestáticas: Atresia de vias biliares, síndrome de Alagille, colangite esclerosante primária, colestase familiar, colestase crônica e cisto do colédoco.

Não colestáticas: Síndrome de Budd-Chiari, hepatite fulminante, deficiência de alfa-1-antitripsina, tirosinemia, cirrose criptogênica, hiperoxalúria, glicogenose, hepatoblastoma, hepatite autoimune, fibrose hepática congênita, hepatocarcinoma, doença de Wilson, doença de Caroli.

Considerando que a administração de drogas nos pacientes estudados pode sofrer alterações, com suspensão de algumas drogas e início de outras, na análise das drogas usadas durante o diagnóstico de alterações bucais foram consideradas aquelas com tempo mínimo de 1 mês de uso.

4.4 Análise estatística

Os dados foram relatados através da frequência absoluta e relativa no caso de variáveis categóricas (qualitativas) e através de média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo no caso de variáveis numéricas (quantitativas). Houve aplicação do teste qui-quadrado de Pearson.

O programa estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 20.0 foi utilizado para os cálculos da análise estatística. Os resultados considerados significativos apresentam $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Dados demográficos e clínicos

A idade ao transplante hepático variou de 3,5 a 210,7 meses, tendo uma mediana de 15,5 meses. Dos 265 pacientes transplantados, 150 (56,6%) pacientes eram do gênero feminino e 165 (62,3%) eram leucodermas. Dentre as doenças de base, a atresia de vias biliares foi a mais frequente, acometendo 170 (64,1%) dos pacientes transplantados. Em relação ao tipo de doador de fígado, 230 (86,8%) eram vivos e 35 (13,2%) eram cadáveres (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 - Dados clínicos dos 265 pacientes submetidos ao transplante hepático

Variável	Categoria	n	%
Idade ao Transplante Hepático (meses)	Média	35,5 ± 45,1	-
	Mediana	15,5	-
	Mínima	3,5	-
	Máxima	210,7	-
Gênero	Feminino	150	56,6
	Masculino	115	43,4
Cor da pele	Leucoderma	165	62,3
	Feoderma	76	28,7
	Melanoderma	22	8,3
	Xantoderma	2	0,7
Doença de base	Atresia de vias biliares	170	64,1
	Hepatite Fulminante	15	5,6
	Cirrose criptogênica	10	3,8
	Hepatoblastoma	9	3,4
	Deficiência de alfa-1-antitripsina	8	3,0
	Colangite esclerosante primária	7	2,6
	Tirosinemia	7	2,6
	Síndrome de Alagille	7	2,6
	Síndrome de Budd-Chiari	5	1,9
	Cisto do colédoco	4	1,5
	Colestase familiar	4	1,5
	Hepatite autoimune	4	1,5
	Hepatocarcinoma	3	1,1
	Doença de Caroli	2	0,8
	Hiperoxalúria	2	0,8
	Síndrome de Criggler Najjar	2	0,8
	Colestase crônica	1	0,4
	Doença de Wilson	1	0,4
	Fibrose hepática congênita	1	0,4
	Glicogenose	1	0,4
	Hepatite neonatal	1	0,4
	Síndrome de Hardikar	1	0,4
Tipo de doador	Vivo	230	86,8
	Cadáver	35	13,2

A figura 5.1 exibe a distribuição etária ao transplantar, mostrando que o transplante é realizado na maioria das vezes nos primeiros anos de vida.

Figura 5.1 - Distribuição etária dos 265 pacientes ao transplante hepático

5.2 Informações sobre as condições dentárias e tratamentos odontológicos realizados previamente ao transplante hepático

Dos 265 pacientes submetidos ao transplante hepático, 73 foram avaliados pelo Departamento de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo previamente ao transplante. Destes, 36 necessitaram de algum tratamento odontológico e 37 não necessitaram de nenhum tratamento.

Cárie dentária foi o principal problema encontrado, acometendo 34 (46,6%) crianças. Sobre o tratamento odontológico realizado, 24 pacientes submeteram-se a restaurações dentárias, 18 a exodontias, sendo que destes, 16 tiveram dentes removidos por cárie e 2 por processo de esfoliação. Para a realização dos

procedimentos odontológicos, 15 pacientes receberam anestesia local, 9 geral e em 12 não foi necessário nenhum tipo de anestesia. Um total de 76 dentes foi restaurado em 22 pacientes (média 3,4 dentes por paciente) e 63 dentes extraídos em 17 pacientes (3,7 dentes por paciente), sendo 59 removidos por cárie e 4 por estarem em processo de esfoliação. Ressalta-se que 1 paciente foi submetido a múltiplas exodontias e 2 a múltiplas restaurações, não sendo especificado a quantidade de cada procedimento. Demais informações sobre os tratamentos são mencionados na Tabela 5.2.

Tabela 5.2 - Informações odontológicas dos 73 pacientes avaliados previamente ao transplante hepático

Variável	Categoria	Pacientes	%	n° dentes
Cárie Pré-Transplante	Sim	34	46,6	155*
	Não	39	53,4	
Necessidade de Tratamento Odontológico Pré-Transplante	Sim	36	49,3	-
	Não	37	50,7	
Profilaxia	Sim	18	24,7	-
	Não	55	75,3	
Raspagem Periodontal	Sim	1	1,4	-
	Não	72	98,6	
Restauração	Sim	24	32,9	76**
	Não	49	67,1	
Pulpotomia	Sim	2	2,7	5
	Não	71	97,3	
Endodontia	Sim	5	6,8	9
	Não	68	93,2	
Exodontia	Sim	18	24,7	63***
	Não	55	75,3	
Ulectomia	Sim	1	1,4	2
	Não	72	98,6	
Gengivectomia	Sim	0	0	-
	Não	73	100	
Tipo de anestesia	Local	15	41,7	-
	Geral	9	25	
	Não	12	33,3	
	necessária			

* sem informação de 3 pacientes ** sem informação de 2 pacientes *** sem informação de 1 paciente

5.3 Alterações dentárias dos pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático

Quanto à presença de pigmentação dentária por bilirrubina (Figura 5.2), foram encontradas informações de 172 pacientes. Destes, 100 (58,1%) apresentaram pigmentação. Em relação a presença de hipoplasia do esmalte dentário (Figura 5.3), a alteração foi observada em 56 (34,4%) de 163 pacientes. Interessantemente, em 4 pacientes havia informação de atraso na erupção dos dentes, mas não foi possível precisar o total de pacientes avaliados neste quesito.

Figura 5.2 - Pigmentação dentária por bilirrubina

Figura 5.3 - Hipoplasia do esmalte dentário em dentes decíduos e pigmentação por bilirrubina

Algumas alterações dentárias como pigmentação por bilirrubina, hipoplasia de esmalte e atraso na erupção foram avaliadas de acordo com a doença de base. Dos 100 pacientes com pigmentação dentária por bilirrubina, 85 tinham atresia de vias biliares, 6 síndrome de Alagille, 2 cirrose criptogênica e os demais diagnósticos associados estão listados na Tabela 5.3. Um total de 56 pacientes apresentavam hipoplasia do esmalte, sendo 46 portadores de atresia de vias biliares, 3 colestase familiar, 3 síndrome de Alagille, 2 cirrose criptogênica, 1 tirosinemia e 1 doença de Caroli (Tabela 5.3). Dos 4 pacientes com atraso de erupção dentária, 2 tiveram hepatoblastoma e foram submetidos a tratamento quimioterápico previamente ao transplante, 1 era portador de atresia de vias biliares e 1 de deficiência de alfa-1-antitripsina.

Tabela 5.3 - Distribuição dos pacientes avaliados de acordo com presença de pigmentação dentária por bilirrubina e hipoplasia do esmalte em relação à doença de base

Doença de base	Pigmentação dentária (n=172)				Hipoplasia do esmalte (n=163)			
	Sim		Não		Sim		Não	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Atresia de vias biliares	85	78,7	23	21,3	46	46,5	53	53,5
Síndrome de Alagille	6	100	0	0	3	50	3	50
Colestase familiar	3	75	1	25	3	75	1	25
Cirrose criptogênica	2	25	6	75	2	25	6	75
Colangite esclerosante primária	1	16,7	5	83,3	0	0	6	100
Cisto do colédoco	1	100	0	0	0	0	1	100
Colestase crônica	1	100	0	0	0	0	1	100
Hepatite fulminante	1	11,1	8	88,9	0	0	9	100
Hepatoblastoma	0	0	7	100	0	0	7	100
Síndrome de Budd-Chiari	0	0	4	100	0	0	4	100
Deficiência de alfa-1-antitripsina	0	0	4	100	0	0	4	100
Tirosinemia	0	0	4	100	1	25	3	75
Hepatite autoimune	0	0	2	100	0	0	2	100
Hepatocarcinoma	0	0	2	100	0	0	2	100
Hiperoxalúria	0	0	1	100	0	0	1	100
Glicogenose	0	0	1	100	0	0	1	100
Fibrose hepática congênita	0	0	1	100	0	0	1	100
Doença de Wilson	0	0	1	100	0	0	1	100
Doença de Caroli	0	0	1	100	1	100	0	0
Hepatite neonatal	0	0	1	100	0	0	1	100
Total	100	58,1	72	41,9	56	34,4	107	65,6

Os casos de pigmentação dentária por bilirrubina, hipoplasia do esmalte e atraso de erupção dentária foram distribuídos em 2 grupos: doenças de base colestáticas e não colestáticas. Dos 100 pacientes com pigmentação dentária por bilirrubina, 97 apresentavam doenças colestáticas. Quanto aos casos de hipoplasia do esmalte, dos 56 pacientes que apresentavam essa alteração, 52 pertenciam ao

grupo de doenças colestáticas (Tabela 5.4). Já em relação ao atraso de erupção dentária, apenas 1 dos 4 pacientes tinha doença colestática.

Tabela 5.4 - Distribuição dos pacientes com alterações dentárias em relação às doenças de base colestáticas e não colestáticas

Variável	Categoria	n	Doença de base				p
			Colestática		Não Colestática		
			n	%	n	%	
Pigmentação dentária	Sim	100	97	97	3	3	<0,001
	Não	72	29	40,3	43	59,7	
Hipoplasia do esmalte	Sim	56	52	92,9	4	7,1	<0,001
	Não	107	65	60,7	42	39,3	

5.4 Alterações bucais pós-transplante hepático

Com relação às alterações em mucosa bucal, 135 pacientes apresentaram alguma complicação. O principal problema encontrado foi infecção pelo vírus herpes simples, em 48 pacientes, que ocorreu em média 21,1 meses após o transplante. Outra importante alteração foi a hipertrofia de papilas linguais, encontrada em 47 pacientes, em média 32 meses após o transplante. As complicações que ocorreram mais precocemente nos pacientes após o transplante foram a doença linfoproliferativa, em média após 5,2 meses; e a candidose, em média após 9,3 meses (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 - Alterações bucais pós-transplante hepático em 135 pacientes e respectivos tempos em que foram diagnosticadas após o transplante

Alterações Bucais	n	Média de tempo pós-transplante do diagnóstico (meses)	Mediana / mín. e máx. de tempo pós-transplante do diagnóstico (meses)
Herpes simples	48	21,1 ± 18,2	17,1
Hipertrofia de papilas linguais	47	32 ± 17,3	28,3
Lábios ressecados	45	34,3 ± 20,2	30,4
Candidose	39	9,3 ± 12	3,1
Edema em lábio	39	32,8 ± 18	29,4
Fissuras labiais	39	33,7 ± 18,8	27,3
Fissuras linguais	38	41,8 ± 18	41,3
Úlceras orais inespecíficas	32	20 ± 16,5	15
Queilite angular	27	35,3 ± 19,7	28,8
Hiperplasia gengival medicamentosa	13	37,1 ± 18,3	34
Mucosa com aspecto de pedra de calçamento	11	31,6 ± 20,3	26,2
Língua despapilada	6	54,8 ± 16,8	52,7
Doença linfoproliferativa	3	5,2 ± 1,24	5,2
Doença mão-pé-boca	3	32,1 ± 18,6	26,3
Verruga vulgar	3	34,8 ± 34	25,4
Hipertrofia de pregas sublinguais	2	56,4	(38-74,9)
Sarcoma de Kaposi	2	19,7	(11-28,5)
Hipertrofia de freio labial superior	1	38	-
Hiperplasia gengival inflamatória	1	85,6	-

Lesões Virais

As lesões bucais infecciosas de origem viral encontradas nos pacientes foram: lesões por herpes simples, doença mão-pé-boca e verrugas.

Dos 48 pacientes que apresentaram lesões orais causadas pelo vírus herpes simples, 21 estavam em uso de tacrolimus apenas, 11 usavam tacrolimus e prednisona, 9 usavam tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona, 4 usavam tacrolimus e micofenolato mofetil, 1 ciclosporina e prednisona, 1 sirolimus e prednisona e 1 sem uso de imunossupressores, porém em tratamento

quimioterápico para tratamento de linfoma (Tabela 5.6). O diagnóstico dessas lesões foi realizado em mediana de tempo pós-transplante de 17,1 (mínima 0,3 e máxima 94,2) meses; e 32 (66,7%) pacientes apresentaram as lesões a partir de 12 meses após o transplante (Figura 5.4).

Figura 5.4 - Distribuição dos 48 casos de infecção oral pelo vírus herpes simples em relação ao tempo do diagnóstico a partir do transplante hepático

Os 3 pacientes que desenvolveram verruga vulgar estavam em uso de tacrolimus, sendo que 2 deles usavam prednisona também. Os casos foram diagnosticados em média $34,8 \pm 34$ (mínima 1,2 e máxima 68,4) meses pós-transplante.

Os 3 pacientes que apresentaram doença mão-pé-boca estavam em uso de tacrolimus e ocorreram em média $32,1 \pm 18,6$ (mínima 17,1 e máxima 53) meses após o transplante.

Lesões Fúngicas

De 39 pacientes que apresentaram candidose oral, 23 estavam em uso de tacrolimus e prednisona, 4 usavam apenas tacrolimus, 4 usavam tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona, 2 usavam tacrolimus e micofenolato mofetil, 1 ciclosporina, micofenolato mofetil e prednisona, 1 apenas prednisona, 1 apenas ciclosporina, 1 ciclosporina e micofenolato mofetil, 1 sirolimus, micofenolato mofetil e prednisona e 1 sirolimus e prednisona. A mediana de tempo em que o diagnóstico foi realizado a partir do transplante foi de 3,1 (mínima 0,2 e máxima 49,2) meses, sendo que 24 (61,5%) dos 39 casos ocorreram durante o primeiro semestre pós-transplante (Figura 5.5).

Figura 5.5 - Distribuição dos 39 casos de candidose oral em relação ao tempo do diagnóstico a partir do transplante hepático

Lesões associadas às drogas imunossupressoras

Todos os 47 pacientes que desenvolveram hipertrofia de papilas linguais (Figura 5.6) usavam tacrolimus e foram diagnosticados após mediana de 28,3 (mínima 5,1 e máxima 77,6) meses pós-transplante; sendo que 31 usavam apenas o tacrolimus, 6 usavam também micofenolato mofetil, 5 prednisona, 3 micofenolato mofetil e prednisona, 1 azatioprina e prednisona e 1 azatioprina.

Dos 45 pacientes que apresentaram lábios ressecados, todos usavam tacrolimus. Destes, 31 usavam apenas tacrolimus e os demais usavam algum outro imunossupressor em associação: 4 usavam também prednisona, 4 micofenolato mofetil, 4 prednisona e micofenolato mofetil, 1 azatioprina e 1 azatioprina e prednisona. Essas alterações foram diagnosticadas em mediana de 30,4 (mínima 2,7 e máxima 77,6) meses após o transplante.

Dos 39 pacientes que apresentaram edema labial (Figura 5.7), todos usavam tacrolimus, sendo que 24 usavam apenas o tacrolimus ao diagnóstico e os demais usavam outras drogas em associação: 6 usavam o micofenolato mofetil, 4 usavam prednisona, 3 usavam micofenolato mofetil e prednisona, 1 usava azatioprina, 1 azatioprina e prednisona. A mediana de tempo em que essas lesões foram diagnosticadas após o transplante foi de 29,4 (mínima 2,7 e máxima 77,6) meses.

Dos 39 pacientes que apresentaram fissuras labiais (Figura 5.8), todos usavam tacrolimus, sendo que 28 usavam apenas o tacrolimus ao diagnóstico e os demais usavam outros imunossupressores em associação ao tacrolimus: 4 usavam micofenolato mofetil, 4 usavam prednisona, 2 usavam micofenolato mofetil e prednisona, 1 azatioprina e outro micofenolato mofetil. A mediana do tempo passado do transplante ao diagnóstico da alteração nesses pacientes foi de 27,3 (mínima 4,7 e máxima 77,6) meses.

Dos 38 pacientes que apresentaram fissuras linguais (Figura 5.9), alteração diagnosticada com mediana de 41,3 (mínima 7 e máxima 77,6) meses pós-transplante, todos usavam tacrolimus, sendo que 25 usavam apenas o tacrolimus, 8 usavam também o micofenolato mofetil, 2 prednisona, 1 azatioprina, 1 sirolimus e prednisona e 1 azatioprina e prednisona.

Figura 5.6 - Hipertrofia de papilas linguais

Figura 5.7 - Edema labial

Figura 5.8 - Edema e fissuras labiais

Figura 5.9 - Fissuras linguais e hipertrofia de papilas linguais

Dos 13 pacientes que apresentaram hiperplasia gengival medicamentosa (Figura 5.10), 8 faziam uso de ciclosporina e todos os outros 5 pacientes usavam tacrolimus. Dos 8 que usavam ciclosporina, 2 usavam apenas ciclosporina, 3 usavam também o micofenolato mofetil, 1 usava prednisona, 1 micofenolato e prednisona e outro, azatioprina, amlodipina e prednisona. Dos 5 que usavam tacrolimus, todos usavam bloqueadores de canais de cálcio: 1 usava amlodipina, 1 usava nifedipina e micofenolato mofetil, 2 usavam amlodipina, prednisona e micofenolato mofetil e outro usava amlodipina e prednisona. A hiperplasia gengival ocorreu após uma mediana de 34 (mínima 14,8 e máxima 67) meses pós-transplante.

Onze pacientes apresentaram mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento (Figura 5.11) em mediana de 26,2 (mínima 13,4 e máxima 74,9) meses pós-transplante. Destes, todos usavam tacrolimus, sendo que 2 deles usavam micofenolato mofetil em associação.

Figura 5.10 - Hiperplasia gengival medicamentosa

Figura 5.11 - Mucosa labial inferior exibindo mucosa com aspecto de pedra de calçamento

Os 2 pacientes que apresentaram hipertrofia de pregas sublinguais (Figura 5.12) estavam em uso de tacrolimus, sendo que um caso foi diagnosticado 38 e o outro 74,9 meses após o transplante. Um deles também apresentou hipertrofia de freio labial superior (Figura 5.13) 38 meses pós-transplante.

Figura 5.12 - Hipertrofia de pregas sublinguais

Figura 5.13 - Hipertrofia de freio labial superior

Outras doenças

Dos 32 pacientes que desenvolveram úlceras orais inespecíficas (Figura 5.14), 11 usavam apenas o tacrolimus, 9 usavam tacrolimus e prednisona, 4 usavam tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona, 3 tacrolimus e micofenolato mofetil, 1 tacrolimus, sirolimus, micofenolato mofetil e prednisona, 1 ciclosporina e micofenolato mofetil, 1 sirolimus, 1 prednisona e 1 sem medicação. Essas lesões ocorreram em mediana de 15 (mínima 0,2 e máxima 58,8) meses após o transplante.

Dos 27 pacientes que apresentaram queilite angular (Figura 5.15), todos estavam em uso de tacrolimus, sendo que 18 usavam somente o tacrolimus, 5 usavam tacrolimus e prednisona, 3 usavam tacrolimus e micofenolato mofetil, e 1 tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona. A mediana de tempo de 28,8 (mínima 5,1 e máxima 75,3) meses pós-transplante foi encontrada para o diagnóstico dessa alteração.

Figura 5.14 - Úlcera em ventre de língua

Figura 5.15 - Queilite angular bilateral

Seis pacientes apresentaram língua despilada após em média $54,8 \pm 16,8$ (mínima 31,8 e máxima 81,2) meses após o transplante. Todos eles usavam tacrolimus, porém 1 usava micofenolato mofetil em associação e outro usava micofenolato mofetil e prednisona também.

Três pacientes desenvolveram doença linfoproliferativa em cavidade oral em média $5,2 \pm 1,24$ (mínima 4 e máxima 6,5) meses pós-transplante. Todos eles estavam em uso de tacrolimus e dois deles ainda usavam prednisona. Os dois pacientes que desenvolveram sarcoma de Kaposi em boca (Figura 5.16) estavam em uso de tacrolimus e um deles ainda usava micofenolato mofetil e prednisona em associação. Um dos casos foi diagnosticado 11 e o outro 28,5 meses após o transplante.

Figura 5.16 - Sarcoma de Kaposi em cavidade oral

O paciente que apresentou hiperplasia gengival inflamatória (localizada) foi diagnosticado 85,6 meses após o transplante e estava em uso de tacrolimus.

Tabela 5.6 - Distribuição dos 135 pacientes que apresentaram alterações bucais pós-transplante em relação às drogas usadas

ALTERAÇÃO BUCAL	N	DROGAS							
		Tacrolimus	Ciclosporina	Sirolimus	Micofenolato mofetil	Azatioprina	Prednisona	Nifedipina	Amlodipina
Herpes simples	48	45	1	1	13	-	22	-	1
Hipertrofia de papilas linguais	47	47	-	-	9	2	9	-	-
Lábios ressecados	45	45	-	-	8	2	9	-	3
Candidose	39	33	3	2	9	-	31	-	1
Edema labial	39	39	-	-	9	2	8	-	3
Fissuras labiais	39	39	-	-	7	1	6	-	2
Fissuras linguais	38	38	-	1	8	2	4	-	-
Úlceras orais inespecíficas	32	28	1	2	9	-	15	-	1
Queilite angular	27	27	-	-	4	-	6	-	-
Hiperplasia gengival medicamentosa	13	5	8	-	7	1	6	1	5
Mucosa com aspecto de pedra de calçamento	11	11	-	-	2	-	-	-	1
Língua despapilada	6	6	-	-	2	-	1	-	-
Doença linfoproliferativa	3	3	-	-	-	-	2	-	-
Doença mão-pé- boca	3	3	-	-	-	-	-	-	-
Verruga vulgar	3	3	-	-	-	-	2	-	-
Hipertrofia de pregas sublinguais	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Sarcoma de Kaposi	2	2	-	-	1	-	1	-	-
Hipertrofia de freio labial superior	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Hiperplasia gengival inflamatória	1	1	-	-	-	-	-	-	-

5.5 Informações sobre as condições dentárias e tratamentos odontológicos realizados após o transplante hepático

Dos 265 pacientes submetidos ao transplante hepático, 104 foram avaliados pelo Departamento de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo após o transplante. Destes, 81 necessitaram de algum tratamento odontológico, enquanto 23 não necessitaram de nenhum tratamento. Quanto à cárie dentária, 69 (66,3%) pacientes apresentaram a doença. Sobre o tratamento odontológico realizado, 51 pacientes necessitaram de restaurações dentárias e 36 de exodontias. Para a realização dos procedimentos odontológicos, 25 pacientes receberam anestesia local, 10 geral, em 27 não foi necessário nenhum tipo de anestesia e em 8 não foi informado. Um total de 150 dentes foi restaurado em 44 pacientes (média 3,4 dentes por paciente) e 97 dentes extraídos em 36 pacientes (2,6 dentes por paciente), sendo que 44 dentes estavam em processo de esfoliação. Ressalta-se que 7 pacientes necessitaram de múltiplas restaurações, não sendo especificado a quantidade de cada procedimento. Demais informações sobre os tratamentos são mencionados na Tabela 5.7.

Tabela 5.7 - Informações odontológicas dos 104 pacientes avaliados após o transplante hepático

Variável	Categoria	Pacientes	%	n° dentes
Cárie Pós-Transplante	Sim	69	66,3	220*
	Não	35	33,7	
Necessidade de Tratamento Odontológico Pós-Transplante	Sim	81	77,9	-
	Não	23	22,1	-
Profilaxia	Sim	48	46,2	-
	Não	56	53,8	-
Raspagem Periodontal	Sim	2	1,9	-
	Não	102	98,1	-
Restauração	Sim	51	49	150**
	Não	53	51	-
Pulpotomia	Sim	1	1	1
	Não	103	99	-
Endodontia	Sim	15	14,4	21***
	Não	89	85,6	-
Exodontia	Sim	36	34,6	97
	Não	68	65,4	-
Ulectomia	Sim	0	0	-
	Não	104	100	-
Gengivectomia	Sim	2	1,9	-
	Não	102	98,1	-
Tipo de anestesia	Local	25	35,7	-
	Geral	10	14,3	-
	Não necessária	27	38,6	-
	Não informado	8	11,4	-

*sem informação de 11 pacientes **sem informação de 7 pacientes ***sem informação de 1 paciente

5.6 Informações quanto ao estado atual

Em relação ao estado atual dos 265 pacientes, 221 (83,4%) pacientes estão vivos, 14 (5,3%) morreram por complicações cirúrgicas pós-transplante e 28 (10,6%) foram a óbito por complicações tardias ao transplante. Os 2 (0,8%) pacientes que morreram por outras causas foram devido à dengue e metástase cerebral de hepatocarcinoma (Figura 5.17).

Figura 5.17 - Distribuição dos 265 pacientes quanto ao estado atual

6 DISCUSSÃO

O transplante de fígado é um importante tratamento para crianças com insuficiência hepática aguda e crônica, doenças metabólicas e tumores. Recentemente, o número de transplantes de fígado tem aumentado exponencialmente, principalmente pelo diagnóstico precoce das doenças de base, evolução de técnicas cirúrgicas, seleção de pacientes e drogas imunossupressoras eficazes. O Hospital A.C. Camargo é um importante centro de transplante hepático do Brasil, com mais de 10 anos de experiência e resultados comparáveis aos dos melhores centros do mundo. O crescente número de pacientes transplantados e imunossuprimidos tem implicado em necessidade de cuidados multidisciplinares adequados. Destaca-se também a importância de realização de estudos para caracterizar possíveis efeitos e complicações que esses pacientes podem apresentar.

McDiarmid et al. (2004) realizaram um importante levantamento de dados demográficos e informações do transplante de fígado em crianças nos Estados Unidos e Canadá e mostraram que, de 1187 pacientes pediátricos transplantados, 33,5% apresentavam idade igual ou inferior a 12 meses ao transplantar, 53,9% eram do gênero feminino, 61,5% eram leucodermas, 55,6% eram portadoras de doença colestática e 41,6% tinham o diagnóstico de atresia de vias biliares. Similarmente, os dados demográficos do presente estudo mostraram que 37,7% apresentavam idade igual ou inferior a 12 meses ao transplantar. Houve predileção pelo gênero feminino (56,6%) e 62,3% eram leucodermas. Contudo, houve algumas diferenças em relação à doença de base: 72,8% eram portadores de doenças colestáticas e 64,1% tinham o diagnóstico de atresia de vias biliares. Quanto ao tipo de doador, apenas 16,2% das crianças receberam enxerto de doador vivo no estudo de McDiarmid et al. (2004), enquanto no presente estudo a porcentagem foi de 86,8%.

Pacientes pediátricos hepatopatas podem apresentar alterações bucais de interesse ao cirurgião-dentista. A pigmentação dentária por bilirrubina é uma das principais alterações odontológicas apresentadas nos portadores de doenças colestáticas. Os estudos de Hosey et al. (1995), Wondimu et al. (2001) e Lin et al. (2003) encontraram prevalência desta pigmentação intrínseca em 50 a 61,3% dos pacientes. Similarmente, no presente estudo de 172 pacientes, 100 (58,1%)

apresentaram esta alteração, sendo que 85 tinha diagnóstico de atresia de vias biliares. Interessantemente, 3 pacientes com doença de base não colestáticas que apresentaram pigmentação dentária (2 portadores de cirrose criptogênica e 1 portador de hepatite fulminante) apresentaram curso colestático, o que provocou a pigmentação dentária devido aos períodos de hiperbilirrubinemia.

Doenças colestáticas podem ainda estar associadas à presença de hipoplasia do esmalte, pois uma complicação decorrente da colestase é a deficiência de vitaminas lipossolúveis, como a vitamina D, que promove a absorção de cálcio, essencial para o desenvolvimento normal dos ossos e dentes. As prevalências de hipoplasia do esmalte encontradas nos estudos de Hosey et al. (1995) e Wondimu et al. (2001) foram 10,9% e 36,6%, respectivamente. Nos resultados apresentados neste estudo, de 163 pacientes, 56 (34,4%) apresentaram hipoplasia do esmalte. Foi observado, ainda, que destes 56 pacientes, 52 (92,9%) eram portadores de doenças colestáticas. Dos 4 pacientes com doenças não colestáticas que apresentaram hipoplasia do esmalte, 3 tiveram curso colestático (2 eram portadores de cirrose criptogênica e 1 de doença de Caroli) e o paciente que não teve colestase era portador de tirosinemia, e neste caso, a malformação do esmalte dentário pode estar associada à perda renal de cálcio.

Muitos estudos tem mostrado alta incidência de cáries em crianças com hepatopatias e submetidas ao transplante hepático, o que pode estar associado à alimentação frequente necessária para compensar a baixa absorção de nutrientes pelo intestino, hábito de alimentação noturna, hipoplasia do esmalte, e até à dificuldade em encontrar profissionais aptos para tratar pacientes transplantados. Nos estudos de Lin et al. (2003) e de Sheehy et al. (2000), as prevalências de cárie foram de 61,8% e 32-40%, respectivamente, em pacientes que estavam em programação de transplante hepático. De forma semelhante, nosso estudo mostrou que 46,6% dos 73 pacientes avaliados apresentavam cárie previamente ao transplante hepático. Considerando a presença de cárie nos pacientes transplantados, Shiboski et al. (2009) observaram cárie em 43% de 142 crianças com acompanhamento de pelo menos 6 meses após o transplante renal ou hepático. Nossos dados mostraram aumento no índice de cáries, sendo que 66,3% dos 104 pacientes avaliados após o transplante apresentaram cárie. Este fato provavelmente está relacionado ao maior tempo de seguimento dos pacientes transplantados.

O atraso da erupção dentária tem sido relatado nos pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático e reflete o retardo geral do crescimento e desenvolvimento observado em pacientes pediátricos portadores de hepatopatias. A prevalência de atraso da erupção dentária encontrada por Hosey et al. (1995) foi de 41% de 17 crianças com atresia de vias biliares com menos de 3 anos de idade. No presente estudo, foram identificados somente 4 pacientes com atraso de erupção dentária, porém este tópico não foi avaliado durante as consultas odontológicas no Departamento de Estomatologia e, conseqüentemente, não foi possível precisar o total de pacientes com essa alteração. Destes 4 casos que apresentaram significativo atraso na dentição, 2 apresentavam hepatoblastoma e foram submetidos a quimioterapia previamente ao transplante, o que pode ter ocasionado o atraso. Dos outros 2, 1 era portador de atresia de vias biliares e outro de deficiência de alfa-1-antitripsina.

Pacientes submetidos a transplante de órgãos podem apresentar uma variedade de complicações orais, que parecem ser diretamente induzidas pelas drogas utilizadas na terapia desses pacientes, ou por consequência da imunossupressão causada por esses medicamentos. A hiperplasia gengival medicamentosa associada ao uso da ciclosporina e drogas bloqueadoras dos canais de cálcio, como a nifedipina e a amlodipina já é um evento bem conhecido. Hosey et al. (1995) observaram prevalência de hiperplasia gengival em 61,8% dos 55 pacientes em uso de ciclosporina. Em revisão da literatura sobre aumento gengival relacionado ao uso de ciclosporina realizada por Wright et al. (2005), verificou-se que a prevalência dessa alteração pode variar de 8 a 100% dos pacientes transplantados. Interessantemente, Shiboski et al. (2009) concluíram que o tacrolimus não está associado a hiperplasia gengival, enquanto a ciclosporina continua sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento dessa condição. No presente estudo, 13 dos 265 pacientes apresentaram hiperplasia gengival medicamentosa. Destes 13, 8 faziam uso de ciclosporina e os outros 5 pacientes usavam tacrolimus e bloqueadores de canais de cálcio (1 usava nifedipina e os outros 4; amlodipina). Nenhum paciente que apresentou hiperplasia gengival usava apenas tacrolimus. Nossos dados corroboram mostrando que o tacrolimus não causa hiperplasia gengival, e sim as drogas bloqueadoras dos canais de cálcio que são usadas concomitantemente.

Recentemente, Saalman et al. (2010) descreveram lesões de mucosa oral, definidas pelos autores como nova entidade clínica, em 8 crianças transplantadas e em uso de tacrolimus. A principal característica observada foi de múltiplos nódulos recobrimdo o dorso da língua desses pacientes. Outras características coexistentes incluíram aspecto fissurado da língua, saliências e fissuras nas mucosas orais, aparência de pedra de calçamento das mucosas orais, lábios edemaciados e queilite angular. Essas características clínicas foram comparadas por Salman et al. (2010) às da granulomatose orofacial. No presente estudo, essas alterações também foram encontradas em pacientes em uso de tacrolimus, sendo a hipertrofia de papilas linguais também a mais frequente, observada em 47 pacientes. Além disso, foi verificado que 45 pacientes apresentaram ressecamento labial, 39 apresentaram edema labial, 39 fissuras labiais, 38 fissuras linguais, 27 queilite angular e 11 mucosa com aspecto de pedra de calçamento. Outras alterações encontradas em pacientes em uso de tacrolimus foram língua despapilada, em 6 pacientes, hipertrofia de pregas sublinguais em 2 pacientes e hipertrofia do freio labial superior em 1 paciente. No geral, as lesões foram diagnosticadas, segundo as medianas de tempo encontradas, a partir de 24 meses pós-transplante e, nos oito casos relatados por Saalman et al. (2010), a mediana de tempo entre o transplante e o aparecimento das lesões foi de 3 anos. A etiopatogenia dessas lesões não está esclarecida, mas deve estar associada ao uso do tacrolimus, pois apesar de nem todos os pacientes pediátricos em uso de tacrolimus desenvolverem essas lesões, todos os que apresentaram as lesões faziam uso do medicamento. Saalman et al. (2010) apontaram alguns fatores que podem contribuir para o desenvolvimento das lesões, como por exemplo a doença hepática de base, idade precoce ao transplantar, imaturidade do sistema imunológico e o tratamento imunossupressor pós-transplante. Além disso, esses autores observaram coexistência das lesões em mucosa oral e reações alérgicas induzidas por alimentos (principalmente angioedema) em 7 das 8 crianças relatadas. Em nosso estudo não foi possível quantificar os pacientes que apresentaram lesões orais e apresentaram essas reações alérgicas devido a escassez de informações relacionadas a alergias alimentares.

A literatura mostrou nos últimos anos uma forte associação entre úlceras orais e uso de sirolimus. Em alguns estudos tem sido observado alta incidência de úlceras orais após troca de drogas inibidoras de calcineurina para o sirolimus e ainda que as

lesões tendem a regredir após semanas de interrupção ou ajuste da dose da droga (Campistol et al., 2010). Outra droga imunossupressora que tem sido associada ao aparecimento de úlceras orais é o micofenolato mofetil, descrito em alguns casos como causador de lesões bucais em pacientes adultos transplantados renais e hepáticos (Apostolou et al., 2004; Naranjo et al., 2007). Neste estudo, 32 pacientes apresentaram úlceras orais, sendo que apenas 2 estavam em uso de sirolimus. A maioria usava tacrolimus, sendo que 9 usavam ainda o micofenolato mofetil e 15 usavam também a prednisona. Nesses pacientes foram realizados exames citológicos e sorológicos para avaliar infecção decorrente de vírus família Herpes (HSV1 e CMV), porém essas análises foram negativas.

A imunossupressão favorece desenvolvimento de infecções fúngicas e virais, sendo que candidose oral e lesões por herpes simples são particularmente comuns (Scully, 1992). No presente estudo, as lesões orais infecciosas mais comuns foram herpes e candidose, que acometeram 48 e 39 pacientes (do total de 265 pacientes), respectivamente. Nos primeiros meses após o transplante hepático, o risco de infecções oportunistas é alto. Nos resultados deste estudo, 61,5% dos casos de candidose oral ocorreram nos primeiros 6 meses pós-transplante. Entretanto, 66,7% dos casos de lesões orais herpéticas ocorreram depois de 1 ano do transplante. Essa diferença de distribuição dos casos de candidose e lesões herpéticas ao longo do tempo pós-transplante está associada com a menor idade desses pacientes, que são portadores de *Candida* spp. em cavidade oral ao transplantar, e diante do quadro de imunossupressão, a infecção oportunista é iniciada. Por outro lado, o contato com o vírus herpes simples pode ocorrer mais tardiamente, justificando a ocorrência de lesões herpéticas mais tardias. Além disso, foi observado que 31 dos 39 pacientes que apresentaram candidose oral estavam em uso de prednisona, sendo que a maioria deles usavam outros imunossupressores em associação. Assim, a ocorrência de candidose nesses pacientes pode estar associada à imunossupressão excessiva, quando a prednisona é utilizada juntamente com outros imunossupressores, o que normalmente é realizado nos primeiros meses pós-transplante. Outras lesões orais infecciosas foram encontradas mais raramente, como doença mão-pé-boca em 3 pacientes, e verruga vulgar em outros 3 pacientes, que ocorreram em média 32,1 e 34,8 meses pós-transplante, respectivamente.

A doença linfoproliferativa é uma complicação significativa pós-transplante hepático, particularmente em crianças, e é geralmente relacionada a presença de

linfócitos infectados pelo EBV. Segundo a revisão de Kamdar et al. (2011), a incidência é maior em órgãos ricos em linfócitos B, como o intestino delgado, e os fatores de risco incluem soronegatividade pré-transplante para EBV, transplante em pacientes com idade precoce, intensidade de imunossupressão e o período do primeiro ano pós-transplante. No estudo de Allen et al. (2005), de 22 crianças que desenvolveram doença linfoproliferativa pós-transplante (hepático, cardíaco, renal ou pulmonar), 50% dos casos localizavam-se em tonsilas/adenoides, 18,2% ocorreram nos intestinos e 13,6% em linfonodos, sendo que a ocorrência da doença não foi associada ao uso de nenhuma droga imunossupressora específica. No presente estudo, foram levantados os casos de doença linfoproliferativa em cavidade oral e foram encontrados 3 casos, todos localizados em palato mole. Os três pacientes estavam em uso do tacrolimus, e foram diagnosticados 4, 5 e 6 meses pós-transplante. Esses pacientes transplantaram aos 7, 8 e 15 meses de idade, respectivamente. Portanto, os casos ocorreram durante os 6 primeiros meses pós-transplante e em pacientes transplantados com poucos meses de vida.

O sarcoma de Kaposi, uma doença angioproliferativa e associada à infecção pelo vírus HHV-8 (herpes vírus humano tipo 8), é outra complicação observada em pacientes sob imunossupressão iatrogênica. Os casos observados são raros e quando relatados em pacientes transplantados, estão mais associados a pacientes submetidos ao transplante renal. Yuksekkaya et al. (2009) encontraram apenas 1 caso de sarcoma de Kaposi entre 120 pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático (0,8%). Em nosso estudo, de 265 crianças transplantadas, apenas 2 desenvolveram sarcoma de Kaposi (0,75%). Interessantemente, os dois pacientes apresentaram lesões iniciais em cavidade oral envolvendo gengiva e palato, 11 e 28 meses pós-transplante, sendo que em um havia envolvimento também de mucosa jugal e no outro; mucosa labial. O caso descrito por Yuksekkaya et al. (2009), também apresentou lesões inicialmente em palato 30 meses após o transplante, com rápida apresentação generalizada da doença e a droga imunossupressora utilizada era também o tacrolimus.

O progresso que tem sido observado no transplante de fígado é refletido na significativa melhora na sobrevida dos pacientes. Muitos estudos têm mostrado taxas de sobrevida em 5 anos superiores a 80% em crianças submetidas ao transplante hepático (Guariso et al., 2007). Em relação ao estado atual dos

pacientes de nosso estudo, 83,4% estão vivos. Os óbitos ocorreram principalmente por complicações tardias ao transplante, correspondendo a 10,6% dos pacientes.

O transplante hepático evoluiu muito nas últimas décadas, tornando-se um tratamento eficaz para muitas doenças hepáticas em crianças. A sobrevida dos pacientes tem se mostrado elevada em longo prazo, porém complicações como sepse, rejeição e desenvolvimento de neoplasias são questões importantes. Destaca-se, ainda, o desenvolvimento de alterações bucais identificadas recentemente como entidades clínicas novas, observadas em mucosa oral de crianças submetidas ao transplante hepático e em uso do tacrolimus, cujos efeitos ainda precisam ser mais estudados. Diante do aumento do número de transplantados e imunossuprimidos, equipes multidisciplinares são essenciais para adequado acompanhamento e cuidado desses pacientes.

7 CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos neste estudo podemos concluir que:

1. O índice de cáries é elevado em pacientes pediátricos em programação de transplante hepático e mostra-se ainda maior em pacientes avaliados pós-transplante, refletindo as precárias condições de saúde bucal desses pacientes.

2. A pigmentação por bilirrubina e a hipoplasia do esmalte são alterações dentárias associadas a doenças colestáticas, embora possam ocorrer em pacientes portadores de doenças não colestáticas e que apresentem períodos de colestase.

3. As lesões orais infecciosas mais frequentes encontradas nos pacientes transplantados foram lesões pelo vírus herpes simples e candidose. A maior parte dos casos de candidose ocorreram precocemente, nos primeiros 6 meses pós-transplante, enquanto as lesões herpéticas ocorreram mais tardiamente, após 12 meses do transplante.

4. A hiperplasia gengival medicamentosa está relacionada ao uso de ciclosporina e de bloqueadores de canais de cálcio, sendo que o tacrolimus não parece induzir o efeito.

5. Alterações bucais como hipertrofia de papilas linguais, fissuras linguais, língua despilada, ressecamento, edema e fissuras labiais; queilite angular e mucosa oral com aspecto de pedra de calçamento foram encontradas em pacientes em uso de tacrolimus e normalmente ocorreram 2 anos após o transplante.

REFERÊNCIAS¹

- Allen UD, Farkas G, Hébert D, Weitzman S, Stephens D, Petric M, et al. Risk factors for post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients: a case-control study. *Pediatr Transplant*. 2005 Aug;9(4):450-5.
- Allison AC, Eugui EM. Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate. *Immunol Rev*. 1993;136:5-28.
- Amaral TH, Guerra Cde S, Bombonato-Prado KF, Garcia de Paula E, Silva FW, de Queiroz AM. Tooth pigmentation caused by bilirubin: a case report and histological evaluation. *Spec Care Dentist*. 2008 Nov-Dec;28(6):254-7.
- Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999 Jul; 30 (1): 325-32.
- Apostolou T, Tsagalis G, Koutroubas G, Hadjiconstantinou V, Drakopoulos S. Mycophenolate mofetil and oral ulcerations. *Transplantation*. 2004 Jun 27;77(12):1911-2.
- Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):222-35.
- Bals R. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;24(5):629-33.
- Bates MD, Bucuvalas JC, Alonso MH, Ryckman FC. Biliary atresia: pathogenesis and treatment. *Semin Liver Dis*. 1998;18(3):281-93.
- Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. *Semin Liver Dis*. 1996 Nov;16(4):349-55.
- Bolzani G, Della Coletta R, Martelli Júnior H, Graner E. Cyclosporin A inhibits production and activity of matrix metalloproteinases by gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*. 2000 Feb;35(1):51-8.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Bueno J, Medina A, Ortega J, Escartin A, Bello M, Bilbao I, et al. Liver transplantation in childhood with more than 10 years of follow-up: analysis of a single-center experience. *Transplant Proc.* 2007 Sep;39(7):2288-9.

Campistol JM, de Fijter JW, Flechner SM, Langone A, Morelon E, Stockfleth E. mTOR inhibitor-associated dermatologic and mucosal problems. *Clin Transplant.* 2010 Mar-Apr;24(2):149-56.

Chabria D, Weintraub RG, Kilpatrick NM. Mechanisms and management of gingival overgrowth in paediatric transplant recipients: a review. *Int J Paediatr Dent.* 2003 Jul;13(4):220-9.

Chiu HC, Lu YT, Chin YT, Tu HP, Chiang CY, Gau CH, et al. Cyclosporine A inhibits the expression of membrane type-I matrix metalloproteinase in gingival. *J Periodontal Res.* 2009 Jun;44(3):338-47.

De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr.* 2011 Mar;170(3):279-84.

European Liver Transplant Registry – ELTR. 1968-2010 [Feb 10 2012]. Available from: <http://www.eltr.org>.

Fricain JC, Cellérié K, Sibaud V, Catros S, Taïeb A, Merville P. Oral ulcers in kidney allograft recipients treated with sirolimus. *Ann Dermatol Venerol.* 2008 Nov;135(11):737-41.

Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid SV, Maggard M, Swenson K, Seu P, et al. Long-term results of paediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants. *Annals of Surgery.* 1998; 228:411-20.

Guariso G, Visonà Dalla Pozza L, Manea S, Salmaso L, Lodde V, Facchin P; SIGENP Group of Liver Transplantation. Italian experience of pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2007 Nov;11(7):755-63.

Hendrickson RJ, Karrer FM, Wachs ME, Slater K, Bak TE, Kam I. Pediatric liver transplantation. *Curr Opin Pediatr.* 2004 Jun;16(3):309-13.

Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. *Curr Opin Pediatr.* 1995 Dec;7(6):726-32.

Hosey MT, Gordon G, Kelly DA, Shaw L. Oral findings in children with liver transplants. *Int J Paediatr Dent*. 1995 Mar;5(1):29-34.

Hyland PL, Traynor PS, Myrillas TT, Marley JJ, Linden GJ, Winter P, et al. The effects of cyclosporin on the collagenolytic activity of gingival fibroblasts. *J Periodontol*. 2003 Apr;74(4):437-45.

Ibrahim SH, Lindor KD. Current management of primary sclerosing cholangitis in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2011 Apr 1;13(2):87-95.

Kahn E. Biliary atresia revisited. *Pediatr Dev Pathol*. 2004 Mar-Apr;7(2):109-24.

Kamdar KY, Rooney CM, Heslop HE. Posttransplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011 Jun;16(3):274-80.

Kobayashi H, Stringer MD. Biliary atresia. *Semin Neonatol*. 2003 Oct;8(5):383-91.

Lin YT, Lin YT, Chen CL. A survey of the oral status of children undergoing liver transplantation. *Chang Gung Med J*. 2003;26:184-8.

Lin YT, Yang FT. Gingival enlargement in children administered cyclosporine after liver transplantation. *J Periodontol*. 2010 Sep;81(9):1250-5.

Little JW, Rhodus NL. Dental treatment of the liver transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992 Apr;73(4):419-26.

Lykavieris P, Frauger E, Habes D, Bernard O, Debray D. Angioedema in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation*. 2003 Jan 15;75(1):152-5.

Mahé E, Morelon E, Lechaton S, Sang KH, Mansouri R, Ducasse MF, et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation*. 2005 Feb 27;79(4):476-82.

Middlesworth W, Altman RP. Biliary atresia. *Curr Opin Pediatr*. 1997 Jun;9(3):265-9.

McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS; SPLIT Research Group. Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transplant*. 2004 Jun;8(3):284-94.

Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green G, et al. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation*. 2004 Jul 27;78(2):264-8.

Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis*. 2011 Feb;31(1):3-10.

Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. *J Transplant*. 2009;2009:701464.

Naranjo J, Poniachik J, Cisco D, Contreras J, Oksenberg D, Valera JM, et al. Oral ulcers produced by mycophenolate mofetil in two liver transplant patients. *Transplant Proc*. 2007 Apr;39(3):612-4.

Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Cukrowska B, Kluge P, Witkowska-Vogtt E, Dzierzanowska-Fangrat K, et al. Local presence of cytomegalovirus and *Candida* species vs oral lesions in liver and kidney transplant recipients. *Ann Transplant*. 2008;13(4):28-33.

Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Garczewska B, Smirska E, Grenda R, Syczewska M, et al. Oral candidiasis in immunosuppressed children and young adults after liver or kidney transplantation. *Pediatr Dent*. 2010 May-Jun;32(3):189-94.

Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009 Sep 14;15(34):4225-33.

Saalman R, Sundell S, Kullberg-Lindh C, Lövsund-Johannesson E, Jontell M. Long-Standing Oral Mucosal Lesions in Solid Organ-Transplanted Children-A Novel Clinical Entity. *Transplantation*. 2010 Mar 15;89(5):606-11.

Scully C. Oral infections in the immunocompromised patient. *Br Dent J*. 1992 Jun 6;172(11):401-7.

Seow WK, Shepherd RW, Ong TH. Oral changes associated with end-stage liver disease and liver transplantation: implications for dental management. *ASDC J Dent Child*. 1991 Nov-Dec;58(6):474-80.

Seymour RA, Thomason JM, Nolan A. Oral lesions in organ transplant patients. *J Oral Pathol Med*. 1997 Aug;26(7):297-304.

Sheehy EC, Heaton N, Smith P, Roberts GJ. Dental management of children undergoing liver transplantation. *Pediatr Dent*. 1999 Jul-Aug;21(4):272-80.

Sheehy EC, Roberts GJ, Beighton D, O'Brien G. Oral health in children undergoing liver transplantation. *Int J Paediatr Dent*. 2000 Jun;10(2):109-19.

Shiboski CH, Kawada P, Golinveaux M, Tornabene A, Krishnan S, Mathias R, et al. Oral disease burden and utilization of dental care patterns among pediatric solid organ transplant recipients. *J Public Health Dent*. 2009 Winter;69(1):48-55.

Shiboski CH, Krishnan S, Besten PD, Golinveaux M, Kawada P, Tornabene A, et al. Gingival enlargement in pediatric organ transplant recipients in relation to tacrolimus-based immunosuppressive regimens. *Pediatr Dent*. 2009 Jan-Feb;31(1):38-46.

Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Jul;37(1):4-21.

Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonio D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb 14;15(6):648-74.

Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117: 659-76.

Teckman JH. Alpha1-antitrypsin deficiency in childhood. *Semin Liver Dis*. 2007 Aug;27(3):274-81.

Watanabe K, Shibata T, Kurosawa T, Morisaki I, Kinehara M, Igarashi S, et al. Bilirubin pigmentation of human teeth caused by hyperbilirubinemia. *J Oral Pathol Med*. 1999 Mar;28(3):128-30.

Whittington PF, Alonso EM. Fulminant hepatitis in children: evidence for an unidentified hepatitis virus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 Nov;33(5):529-36.

Wondimu B, Németh A, Modéer T. Oral health in liver transplant children administered cyclosporin A or tacrolimus. *Int J Paediatr Dent*. 2001 Nov;11(6):424-9.

Wright G, Welbury RR, Hosey MT. Cyclosporin-induced gingival overgrowth in children. *Int J Paediatr Dent*. 2005 Nov;15(6):403-11.

Yuksekkaya HA, Arikan C, Yazici A, Baran M, Aydogdu S, Kilic M. Successful treatment of a child having generalized Kaposi's sarcoma after living donor liver transplantation with conversion to sirolimus. *Pediatr Transplant*. 2009 May;13(3):375-8.

APÊNDICE A - Ficha clínica

1. Identificação.....|_|_|_|_|
2. Registro Hospitalar.....|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
3. Data de nascimento.....|_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
4. Cidade e Estado de origem.....
5. Residência localizada em zona (1)urbana (2)rural.....|_|
6. Cor da pele (1)Melanoderma (2)Leucoderma (3)Feoderma (4)Xantoderma (0)ND.....|_|
7. Gênero (1)Masculino (2)Feminino.....|_|
8. Doença de base: (1)Atresia de vias biliares (2)Síndrome de Budd-Chiari (3)Hepatite fulminante (4)Coolestase familiar (5)Deficiência de alfa-1-antitripsina (6)Tirosinemia (7)Colangite esclerosante primária (8)Coolestase crônica (9)Cirrose criptogênica (10)Hiperoxalúria (11)Glicogenose (12)Hepatoblastoma (13)Hepatite autoimune (14)Cisto de colédoco (15) Fibrose hepática congênita (16)Hepatocarcinoma (17)Síndrome de Alagille (18)Doença de Wilson (19)Doença de Caroli (20)Síndrome de Crigglar Najjar (21)Hepatite neonatal (22)Síndrome de Hardikar.....|_|_|
9. Data do diagnóstico da doença de base.....|_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
10. Tratamento odontológico realizado pré-transplante? (1)sim (2)não necessário (0)ND....|_|
11. Quais tratamentos realizados? Anotar dentes (1)Profilaxia (2)Raspagem periodontal (3)Restauração.....(4)Pulpotomia.....(5)Endodontia.....(6)Exodontia.....(7)Ulectomia (8)Gengivectomia (99)Não se aplica.....|_|-|_|-|_|-|_|
12. Tipo de anestesia do tratamento odontológico? (1)local (2)geral (3)não necessária (99)Não se aplica.....|_|
13. Cárie pré-transplante (1)sim (2)não (0)ND.....|_|
14. Data do transplante.....|_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
15. Doador (1)vivo (2)cadáver.....|_|
16. Imunossupressores empregados.
 (1) Tacrolimus |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|, |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|, |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|
 (2) Ciclosporina |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|, |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|, |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|
 (3) Sirolimus |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|, |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|, |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|
 (4) Micofenolato mofetil |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|, |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|
 (5) Azatioprina |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|, |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|, |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|
 (6) Prednisona |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|, |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|, |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|
17. Uso de (N)Nifedipina (A)Amlodipina (2)não.....|_|
18. Período de uso Nidipina |_|_|_|_|_|até|_|_|_|_|_|, |_|_|_|_|_|até|_|_|_|_|_|

19. Período de uso Amlodipina |__|_|_|até|__|_|_|, |__|_|_|até|__|_|_|
20. Rejeição ao fígado transplantado (1)sim (2)não.....|__|
21. Data do diagnóstico de rejeição |__|_|-|__|_|-|__|_|, |__|_|-|__|_|-|__|_|, |__|_|-|__|_|-|__|_|, |__|_|-|__|_|-|__|_|, |__|_|-|__|_|-|__|_|, |__|_|-|__|_|-|__|_|.
22. Retransplante (1)sim (2)não.....|__|
23. Data do retransplante.....|__|_|-|__|_|-|__|_|_|_|
24. Doador retransplante (1)vivo (2)cadáver.....|__|
25. Pigmentação dentária por bilirrubina (1)sim (2)não (0)ND.....|__|
26. Hipoplasia do esmalte dentário (1)sim (2)não (0)ND.....|__|
27. Atraso de erupção dentária (1)sim (2)não (0)ND.....|__|
28. Alterações bucais pós-transplante hepático: (1)Hipertrofia de papilas linguais (2)Fissuras linguais (3)Hiperplasia gengival medicamentosa (4)Fissuras labiais (5)Edema em lábio (6)Mucosa com aspecto de pedra de calçamento (7)Papilomas-Verrugas/HPV (8)Úlceras orais (9)Queilite angular (10)Doença linfoproliferativa (11)Sarcoma de Kaposi (12)Leucoplasia pilosa (13)Candidose (14)Herpes (15)Doença mão-pé-boca (16)Língua despapilada (17)Hiperplasia gengival inflamatória (18)Hipertrofia de pregas sublinguais (19)Hipertrofia de freio labial (20)Lábios ressecados (0)ND.....|__|_|-|__|_|-|__|_|-|__|_|-|__|_|
29. Alergias alimentares (1)sim (2)não (0)ND.....|__|
30. Reações alérgicas (1)angioedema (2)rash/urticária (3)sintomas respiratórios (4)sintomas gastrointestinais (5)sintomas anafiláticos (0)ND.....|__|_|-|__|_|-|__|_|
31. Alimentos identificados como desencadeadores da reação alérgica.....
32. Tratamento odontológico realizado após transplante? (1)sim (2)não necessário (3)necessário, mas não realizado (0)ND.....|__|
33. Quais tratamentos realizados? Anotar dentes (1)Profilaxia (2)Raspagem periodontal (3)Restauração.....(4)Pulpotomia.....(5)Endodontia.....(6)Exodontia.....(7)Ulectomia.....(8)Gengivectomia (99)Não se aplica.....|__|_|-|__|_|-|__|_|-|__|_|
34. Tipo de anestesia do tratamento odontológico? (1)local (2)geral (3)não necessária (99)Não se aplica.....|__|
35. Cárie pós-transplante (1)sim (2)não (0)ND.....|__|
36. Estado atual: (1)Vivo (2)Morto por complicações pós-operatórias (3)Morto por complicações tardias ao transplante (4)Morto por outras causas.....|__|
37. Data do óbito.....|__|_|-|__|_|-|__|_|_|_|

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 20 de Setembro de 2010.

Ao
Dr. Fábio de Abreu Alves

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1435/10
“Avaliação de manifestações bucais secundárias ao uso de drogas imunossupressoras em pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 10/08/2010, **aprovaram** a realização do estudo em referência e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração de Ausência de Financiamento;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Estomatologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Transplante Hepático.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1