BRUNA DI PROFIO DAIBS

**Avaliação da condição periodontal de pacientes
cirróticos candidatos ao transplante hepático**

São Paulo

2017

BRUNA DI PROFIO DAIBS

**Avaliação da condição periodontal de pacientes
cirróticos candidatos ao transplante hepático**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Mendes Pannuti

São Paulo

2017

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

Daibs, Bruna Di Profio.

Avaliação da condição periodontal de pacientes cirróticos candidatos ao transplante hepático / Bruna Di Profio Daibs; orientador Cláudio Mendes Pannuti. -- São Paulo, 2017.

85 p. : tab.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Periodontia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão original

1. Doenças periodontais. 2. Fígado. 3. Doença hepática terminal. 4. Cirrose hepática. 5. Transplante de fígado. I. Pannuti, Cláudio Mendes. II. Título.

Daibs BDP. Avaliação da condição periodontal de pacientes cirróticos candidatos ao transplante hepático. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: / /

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, sem Ele nada teria sido possível.

À minha mãe e ao meu irmão, Guto, vocês fizeram parte ativamente deste trabalho, além de me darem amor e carinho (mesmo naqueles momentos de maior estresse), apoio e suporte (inclusive técnico). Amo vocês!

À minha vovó Amélia que me ensinou o apreço ao conhecimento, sabedoria e inteligência... Vovó, você é uma das grandes culpadas pela minha decisão em ingressar na pós-graduação. Minha gratidão!

Ao meu orientador querido, Cláudio Mendes Pannuti, por toda confiança, dedicação e ensinamentos. Me sinto honrada em ser sua orientada. Obrigada por guiar meus passos. Minha eterna admiração!

À todos os professores da disciplina Giorgio De Micheli, Giuseppe Alexandre Romito, João Batista César Neto, Luciana Saraiva, Luiz Antonio Pugliesi Alves de Lima, Marco Antonio Paupério Georgetti, Marina Clemente Conde e Marinella Holzhausen, obrigada por todo conhecimento e por serem meus exemplos.

Aos meus colegas de pós graduação Alexandre, Carlitos, Carlos, Emanuel, Estelinha, Lucas, Luiz Marcelo, Mônica, Marília, Sirolli, Thais, Thaizinha, Vanessa, Vitor, vocês fizeram parte do meu crescimento, agradeço o companheirismo.

À toda equipe CAPE, que me receberam de forma tão doce, Professora Marina Gallotini, Cris Chiaradia, Fabiana Martins, Marília Figueiredo, Andressa, Cris Gil, Jeanne e Sandra. À professora Karen Lópes Ortega por todo o suporte técnico científico e prontidão, obrigada por todo ensinamento e por confiar em mim e em meu trabalho no cuidado destes pacientes tão especiais.

À toda equipe da Estomatologia, Professora Andrea Witzel, Professora Camila Gallo, Professor Celso Lemos, Professor Dante Migliari, Professor Fábio Alves, Professor Norberto Sugaya, Andresa Gonçalves, Camila Esteves, Welington Yanakizawa e Laerte que me receberam tão acolhedora e carinhosamente, se eu não amasse a periodontia, me juntaria a vocês. Muito obrigada pela atenção e carinho.

Aos meus colegas que participaram diretamente deste projeto Aline Trombini, Bruno França, Gislene Inoue, Ieda Abreu, Renata Jung e Vanessa Marui, vocês deixaram um pedacinho de si aqui, obrigada!

À Ciça, Marília e Nina saibam que vocês me ajudaram muito, questões técnicas, um café e uma conversa amiga. Obrigada, meninas!

Às meninas da biblioteca Glauci e Vânia, vocês também deixaram um pedacinho de si aqui, sempre meigas e muito pacientes comigo, minha gratidão!

Agradeço Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado.

Aos participantes como sujeitos de pesquisa, conhecer um pouco da história de vocês me enriqueceu muito, espero ter contribuído com qualidade de vida a vocês. Ouvir ao final do tratamento que meu sorriso foi luz no dia de vocês já fez tudo isso valer!

“Ser livre é também querer livres os outros .”

Simone de Beauvoir

RESUMO

Daibs BDP. Avaliação da condição periodontal de pacientes cirróticos candidatos ao transplante hepático [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2017. Versão Original.

Pacientes cirróticos apresentam comprometimento da defesa imunológica sistêmica, o que pode aumentar o risco de infecções, como as doenças periodontais. O objetivo desta investigação foi comparar pacientes cirróticos candidatos ao transplante com controles sem hepatopatia, em relação à prevalência, extensão e severidade de doença periodontal. Foram submetidos a exame periodontal completo 50 pacientes cirróticos (grupo cirrose) e 50 sujeitos sem hepatopatia (grupo controle). Os grupos foram pareados segundo sexo, idade e tabagismo. Foi aplicado questionário estruturado para registro de dados demográficos, condição hepática, saúde sistêmica e história médica relacionada a desordem hepática. Foi realizado exame periodontal completo de seis sítios por dente em boca toda: recessão gengival (RG), profundidade clínica de sondagem (PCS), sangramento a sondagem (SS) e índice de placa visível (IPV). Perda clínica de inserção (PCI) foi calculada pela soma da RG e PCS mensuradas em cada sítio. Pacientes com cirrose apresentaram maior prevalência de periodontite do que os controles sadios ($p < 0.001$). Além disso, apresentaram maior prevalência média de sítios com perda de inserção de 3mm ou mais ($p = 0,005$) e 5mm ou mais ($p = 0.004$), maior número médio de sítios com perda de inserção de 5mm ou mais ($p = 0,009$), maior média de retração gengival ($p < 0.001$) e maior número de dentes ausentes que o grupo controle ($p = 0,02$). A análise de regressão logística múltipla mostrou que cirróticos tinham cinco vezes mais chances de apresentar periodontite do que controles sem cirrose. Além disso, diabéticos apresentaram quatro vezes maior chance de apresentar periodontite, enquanto mais de oito anos de estudo foi um fator de proteção para a doença. Foi concluído que pacientes cirróticos apresentaram maior prevalência, extensão e severidade de periodontite que indivíduos não hepatopatas.

Palavras-chave: Doenças periodontais. Fígado. Doença hepática terminal. Cirrose hepática. Transplante de Fígado.

ABSTRACT

Daibs BDP. Periodontal status of cirrhotic liver transplant candidates [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2017. Versão Original.

Cirrhotic patients have compromised immune systemic defense, which may increase the risk of infections, such as periodontal diseases. The aim of this investigation was to compare cirrhotic liver transplant candidates with controls without liver disease, regarding prevalence, extent and severity of periodontal disease. Fifty cirrhotic patients (cirrhosis group) and 50 subjects without liver disease (control group) underwent complete periodontal examination. The groups were matched according to sex, age and smoking. A structured questionnaire was applied to record demographic data, hepatic condition, systemic health and medical history related to liver disorder. Whole-mouth complete periodontal examination of six sites per tooth was performed: gingival recession (GR), probing depth (PD), bleeding on probing (BOP) and visible plaque index (VPI). Attachment loss (AL) was calculated as the sum of GR and PD measured at each site. Patients with cirrhosis had higher prevalence of periodontitis than healthy controls ($p < 0.001$). In addition, they had higher mean prevalence of sites with attachment loss of 3mm or more ($p = 0.005$) and 5mm or more ($p = 0.004$), more sites with attachment loss of 5mm or more ($p = 0.009$), higher mean gingival recession ($p < 0.001$) and more missing teeth than control group ($p = 0.02$). Multiple logistic regression analysis showed that cirrhotics were 5 times more likely to present periodontitis than controls. In addition, diabetics were four times more likely to present periodontitis, while more than eight years of study was a protective factor for the disease. It was concluded that liver transplant candidates presented higher prevalence, extension and severity of periodontitis than non-cirrhotic patients.

Keywords: Periodontal diseases. Liver. End Stage Liver Disease. Liver cirrhosis. Liver Transplantation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Características dos casos e controles com relação às variáveis sócio-demográficas e comportamentais	41
Tabela 5.2- Características dos casos e controles com relação às variáveis periodontais.....	43
Tabela 5.3- Análise de regressão logística univariada para a variável de desfecho periodontite	45
Tabela 5.4- Modelo de regressão logística múltipla para a variável de desfecho periodontite	46
Tabela 5.5- Características dos casos e controles com relação à saúde sistêmica.....	47
Tabela 5.6- Características dos casos com relação à complicações, co-morbididades e demais características da doença hepática	47
Tabela 5.7- Características dos casos e controles com relação às variáveis relativas a exames laboratoriais.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPE	Centro de Atendimento ao Paciente Especial da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
IC	Intervalo de Confiança
IPV	Índice de Placa Visível
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i> (modelo para doença hepática terminal)
N	Número
OR	Odds Ratio
PCI	Perda Clínica de Inserção
PCS	Profundidade Clínica de Sondagem
RBT	Registro Brasileiro de Transplantes
RG	Recessão Gengival
RNI	Razão Normalizada Internacional
SS	Sangramento à Sondagem
SUS	Sistema Único de Saúde
TAP	Tempo de Atividade de Protrombina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
$\geq$	maior ou igual
$\leq$	menor ou igual
$<$	maior
$>$	menor
$\pm$	mais ou menos
=	igual
mm	milímetro
mg	miligrama
g	grama
dL	decilitro
R\$	valor em Reais
α	alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	23
2.1	Anatomia e Fisiologia hepática.....	23
2.2	Etiopatogenia da Cirrose.....	23
2.3	Complicações da cirrose.....	25
2.4	Alterações no sistema imune e infecções em pacientes com cirrose	27
2.5	Transplante	29
2.6	Condição bucal.....	30
2.7	Manejo Odontológico.....	31
3	PROPOSIÇÃO	33
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	35
4.1	Delineamento do Estudo e Pacientes	35
4.2	Questionário e Exame Clínico Periodontal.....	36
4.3	Exames Laboratoriais	37
4.4	Aspectos Éticos	38
4.5	Análise Estatística	38
5	RESULTADOS.....	41
5.1	Características dos casos e controles com relação às variáveis sócio-demográficas e comportamentais	41
5.2	Características dos casos e controles com relação às variáveis periodontais	43
5.3	Análise de regressão logística univariada para a variável de desfecho periodontite.....	45
5.4	Modelo de regressão logística múltipla para a variável de desfecho periodontite.....	46
5.5	Características dos casos e controles com relação à saúde sistêmica.....	46
5.6	Características dos casos com relação às complicações, co-morbidades e demais características da doença hepática.....	47

5.7	Características dos casos e controles com relação às variáveis relativas a exames laboratoriais.....	48
6	DISCUSSÃO.....	49
7	CONCLUSÃO.....	53
	REFERÊNCIAS	55
	ANEXOS.....	65

1 INTRODUÇÃO

Cirrose hepática é um processo de necroinflamação e fibrose do fígado, que pode ser desencadeada por diversos mecanismos de injúria. É definida anatomo-histologicamente por regeneração nodular difusa circunscrita por septos e bandas fibrosas (Schuppan; Afdhal, 2008) que substituem o parênquima hepático, causando degradação da estrutura e da arquitetura vascular hepática, por meio da produção e deposição anormal e contínua de tecido conjuntivo (Tsochatziz et al., 2014).

A progressão do colapso do tecido hepático promove remodelação microvascular e capilarização sinusóide, aumentando a resistência intra-hepática e a pressão sanguínea da veia porta (Fernández et al., 2009). Apesar de ser uma doença assintomática, em estados avançados a cirrose pode estar associada a complicações, tais como ascite, sepse, sangramento de varizes porto-sistêmicas, encefalopatia e icterícia (Tsochatziz et al., 2014).

Pacientes cirróticos frequentemente apresentam alterações de componentes do sistema imune inato e adaptativo, desenvolvendo um estado de imunossupressão adquirida (Tsochatziz et al., 2014; Albillos et al., 2014). Essas alterações podem predispor os pacientes cirróticos a diversos tipos de infecções sistêmicas, tais como peritonite bacteriana, infecções urinárias, infecções respiratórias e bacteremia, entre outras (Fernández; Gustot, 2012; Jalan et al., 2014).

Cirróticos também apresentam alterações na cavidade bucal. Algumas investigações mostram que estes indivíduos apresentam má higiene bucal (Oettinger-Barak et al., 2001; Niederhagen et al., 2003; Guggenheimer et al., 2007). Estudos transversais também demonstram que portadores de doenças hepáticas apresentam alta prevalência e severidade de doença cárie (Lin et al., 2003; Niederhagen et al., 2003; Silva Santos et al., 2012) e de periodontite (Barak et al., 2000; Guggenheimer et al., 2007; Silva Santos et al., 2012; Oettinger-Barak et al., 2001; Oettinger-Barak et al., 2002; Oettinger-Barak et al., 2007). Uma revisão sistemática recente concluiu que há evidência de correlação entre doença periodontal e cirrose (Grønkjær, 2015). No entanto, alguns destes estudos não incluíram controles não-cirróticos (Niederhagen et al., 2003; Guggenheimer et al., 2007; Lins et al., 2011), o que impossibilita inferir sobre uma relação causal entre as duas condições. O artigo de Silva Santos et al. (2012) não pareou cirróticos e

controles em relação a variáveis preditoras de periodontite. Além disso, embora os estudos de Barak et al. (2000), Oettinger-Barak et al. (2001), Oettinger-Barak et al. (2002) e Oettinger-Barak et al. (2007) tenham incluído controles sadios, pareados por sexo e idade, não foi realizado pareamento ou ajuste por tabagismo e diabetes, que são dois importantes fatores de risco pra periodontite (Genco; Borgnakke, 2013). Por fim, alguns estudos não informaram o critério de definição de periodontite, o que dificulta a comparação de resultados entre estes. Mais estudos sobre este assunto são necessários (Grønkjær, 2015), com controles sadios e pareamento ou ajuste para outros fatores de risco da periodontite. Assim, o objetivo deste estudo é comparar cirróticos à controles sadios, com relação à prevalência, severidade e extensão da doença periodontal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anatomia e Fisiologia hepática

O fígado é composto por quatro lobos hepáticos. Sua unidade funcional básica é o lóbulo hepático. Os lóbulos são compostos por placas celulares que se irradiam ao redor de uma veia central (veia porta) que drena para veias hepáticas e por fim para a veia cava. Além disso, os lóbulos apresentam uma vênula e uma arteríola, ramos da veia porta e da artéria hepática, nervos, vasos linfáticos e um canalículo biliar que drena para os ductos biliares. Os ramos da veia porta e da artéria hepática convergem para uma rede de capilares chamados sinusóides. Os sinusóides são capilares que ocupam o espaço entre as placas de hepatócitos. Suas paredes são revestidas de células endoteliais típicas e por células de Kupffer (macrófagos fixos que compõe o sistema reticuloendotelial no fígado). O espaço que separa os sinusóides dos hepatócitos recebe o nome de espaço de Disse e é composto por fibras reticulares. Os capilares sinusóides desembocam em uma veia localizada no centro do lóbulo chamada veia centrolobular a qual é o ramo inicial da veia hepática.

O fígado exerce diversas funções, como: depurar e realizar o *clearance* do sangue por meio do sistema macrofágico (sistema reticuloendotelial); ser responsável pela homeostase metabólica, através do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas; armazenar vitaminas (A, D e B₁₂), ferro na forma de ferritina; produzir substâncias de coagulação como fibrinogênio, protrombina, globulina aceleradora e Fator VII, além de vitamina K associada a produção dos Fatores VII, IX e X de coagulação; remover fármacos e hormônios, por exemplo, e excretar na forma de bile (Hall, 2011; Heidelbaugh; Bruderly, 2006).

2.2 Etiopatogenia da Cirrose

Cirrose hepática é definida anato-patologicamente pela presença de nódulos regenerativos no fígado, encapsulados por feixes e septos colágenos, em

decorrência de uma injúria hepatocelular crônica ou aguda (Schuppan; Afdhal, 2008; Tsochatzis et al., 2014) que inicia um processo necroinflamatório (Møller; Bendtsen, 2015). Existem diversas causas atribuídas ao desenvolvimento da cirrose, tais como: infecciosas (principalmente virais), toxicológicas, imunológicas, doenças e obstruções biliares, além de distúrbios metabólicos e vasculares (Heidelbaugh; Bruderly, 2006; Tsochatzis et al., 2014).

A cirrose caracteriza-se por um processo difuso de fibrose e formação de nódulos delimitados por denso septo fibroso, que substitui paulatinamente o parênquima hepático (Tsochatzis et al., 2014). É acompanhada frequentemente de necrose hepatocelular, que degenera, de maneira irreversível, a arquitetura fisiológica do fígado (Heidelbaugh; Bruderly, 2006). Além de resultar em oclusão vascular, *shunts* vasculares intra-hepáticos e disfunção endotelial (Fernandez et al., 2009).

O processo de cirrose é desencadeado por células estreladas do fígado. No fígado sadio, as células estreladas são responsáveis pelo metabolismo e armazenamento citoplasmático de vitamina A (retinol). Também contribuem para o processo de desenvolvimento e regeneração hepáticos, imunorregulação, produção de lipoproteínas, fatores de crescimento, citocinas, fatores desintoxicantes e antioxidantes, regulação de pH e geração de estresse oxidativo. Localizam-se no espaço de Disse, entre a superfície basolateral dos hepatócitos e o endotélio de sinusóides. Representam aproximadamente um terço das células não parenquimatosas (hepatócitos) e 15% do número total de células hepáticas (Giampieri et al., 1981; Jezequel et al., 1984).

Após injúria hepática, as células estreladas tornam-se ativadas e passam a ter propriedades proliferativas, fibrogênicas e contráteis. Tornam-se semelhantes à miofibroblastos e iniciam o processo de produção de fibras colágenas de forma progressiva culminando em alterações da arquitetura estrutural hepática (Gressener, 1996; Gong et al., 1998; Dooley et al., 2000; Friedman, 2008).

2.3 Complicações da cirrose

A cirrose não apresenta sinais e sintomas clínicos precoces, e costuma ser diagnosticada acidentalmente, através de exames de rotina (Heidelbaugh; Bruderly, 2006).

A progressão da cirrose hepática está associada à diversas complicações, tais como hipertensão portal, varizes porto-sistêmicas, sangramento esofágico, hepatomegalia, esplenomegalia, hiperesplenismo, ascite, síndrome hepato-renal, encefalopatia hepática, e diabetes hepatogênica.

A hipertensão portal é caracterizada pelo aumento da resistência do fluxo sanguíneo na veia porta. É causada pelo processo de fibrinogênese e compressão dos vasos e sinusóides e está relacionada a alteração da arquitetura do fígado (Heidelbaugh; Sherbondy, 2006). Frequentemente, a hipertensão portal precede o surgimento de varizes porto sistêmicas. As varizes porto sistêmicas, que incluem varizes esofágicas, esplênicas, gástricas e periesofágicas, se desenvolvem como forma colateral de suprimento sanguíneo (Hodler et al., 2010). As varizes gastroesofágicas são encontradas em 50% dos pacientes cirróticos (Møller; Bendtsen, 2015) e oferecem alto risco de hemorragia e mortalidade (Bendtsen et al., 2008).

A esplenomagalia e o hiperesplenismo são decorrentes do aumento da pressão no sistema porta. O aumento do fluxo na veia esplênica ocasiona congestão e consequente dilatação do baço (esplenomegalia), segue-se o colapso e disfunção da atividade esplênica, exacerbando a remoção precoce de componentes celulares, levando a pancitopenia. Em alguns casos, há a hiperplasia da medula (hiperesplenismo) num movimento de compensar as alterações de células brancas, vermelhas e plaquetas (Petroian, 2004).

Ascite é o acúmulo de líquido na cavidade peritoneal, causada principalmente pela hipertensão portal, devido ao aumento da pressão hidrostática dos sinusóides, que favorece a transudação de fluido para a cavidade peritoneal. Pode também ser caracterizada pelo desequilíbrio entre produção e drenagem do líquido linfático. Esta complicação é o primeiro sinal clássico de descompensação hepática e está presente em mais de 60% dos cirróticos (Møller et al., 2009). É associada a vasodilatação arterial e ativação neuro-humoral, processo que lidera a retenção de

água e sódio (Gentilini et al., 2002; European Association for the Study of the Liver, 2010).

A síndrome hepato-renal é definida como insuficiência da função pré-renal que não apresenta alterações morfológicas ou da função tubular (Gentilini et al., 2002; European Association for the Study of the Liver, 2010). Ocorre devido a cascata de eventos relacionados a descompensação da homeostase e da regulação do volume vascular (Møller; Bendtsen, 2016). A somatória destes eventos relacionados a redução da homeostase circulatória é responsável, ainda, por complicações cardiovasculares e redução da capacidade de ventilação e perfusão pulmonar (Møller; Bendtsen, 2015).

Encefalopatia hepática é uma disfunção neuropsiquiátrica, caracterizada por alterações de memória, personalidade, concentração e cognição. Ocorre devido a ineficiência hepática em remover compostos nitrogenados e outros componentes tóxicos do sangue, o que resulta em aumento da contração plasmática de amino ácidos aromáticos derivados de amônia, com potencial neurotóxico que causam danos às células neuronais (Golla et al., 2004; Heidelbaugh; Sherbondy, 2006; Rahimi; Rockey, 2014). É associada predominantemente a hipertensão portal e a presença de *shunts* porto sistêmicos (Rahimi; Rockey, 2014). Além disso, está relacionada a alterações inflamatórias provenientes da insuficiência hepática (Rahimi; Rockey, 2014).

A diabetes hepatogênica é uma complicação frequente da cirrose. O fígado é o órgão responsável pela homeostase da glicose através dos processos de glicogenólise, gliconeogênese e pelo armazenamento do glicogênio. Em pacientes com cirrose avançada, alterações no metabolismo da glicose acarretam na chamada diabetes hepatogênica (Picardi et al., 2006; Elkrief et al., 2016). A somatória de fatores como a redução da massa parenquimatosa do fígado (responsável pela metabolização de insulina) e o surgimento de vasos colaterais venosos porto-sistêmicos (que reduzem a metabolização de primeira passagem e aumentam a resistência periférica à insulina) resultam na diminuição do *clearance* e no aumento dos níveis séricos de insulina (Picardi et al., 2006). A hiperinsulinemia pode levar à resistência à insulina pelo pâncreas, através da regulação dos receptores de insulina (Shanik et al., 2008) e exacerbação pelo aumento das AGE's (produtos da glicosilação avançada) (Vlassara; Uribarri, 2014), fatores induzíveis por hipoxia (HIFs) e o aumento da resistência periférica a insulina. A diabetes hepatogênica tem

características clínicas particulares: ao contrário da diabetes mellitus de tipo 2, é menos frequentemente associada a fatores de risco como idade, índice de massa corporal e história familiar de diabetes; é menos frequentemente associada a retinopatia, complicações cardiovasculares e renais; é mais frequentemente associada a episódios hipoglicêmicos, como resultado de insuficiência da função hepática (Elkrief et al., 2016). Essa complicação é considerada um fator de risco independente para mortalidade de pacientes cirróticos (Elkrief et al., 2014). Além disso, está associada à ascite, disfunção renal, encefalopatia hepática e infecções bacterianas. Em pacientes com diabetes hepatogênico, o transplante hepático é capaz reverter a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina (Shanik et al., 2008).

Além destas complicações, casos avançados de cirrose podem apresentar os seguintes sinais: icterícia (coloração amarelada da pele, mucosas e escleras, devido ao aumento do nível de bilirrubina sérica $\geq 3\text{mg/dL}$); equimose (causada por trombocitopenia ou deficiência de fatores de coagulação); dilatação superficial de veias periumbilicais (reflexo da hipertensão portal e da baixa circulação devido ao processo de fibrose); eritema palmar (efeito da vasodilatação local, sinal comum do abuso de álcool); angiomas aracnóides na pele (em que há um angioma central de onde se irradiam pequenos vasos); pigmentação da pele; linhas de Muehrcke (bandeamento nas unhas, relacionadas a hipoalbuminemia $< 2\text{g/dL}$); edema periférico (observado a partir da albuminemia ou falha cardíaca); esplenomegalia (aumento do baço) e hepatomegalia (aumento do fígado, que passa a apresentar consistência firme contorno nodular) (Firriolo, 2006; Møller; Bendsten, 2015). Sintomas como fraqueza, fadiga, câimbra muscular, perda de força, anorexia, náuseas e vômitos também podem estar presentes (Firriolo, 2006).

2.4 Alterações no sistema imune e infecções em pacientes com cirrose

Alterações da resposta imune adaptativa e inata constituem outra complicação decorrente de doenças hepáticas terminais (Albillos et al., 2014). Cirróticos apresentam disfunção do sistema reticuloendotelial hepático, caracterizada pela redução e alteração da atividade fagocítica das células de Kupffer

(Rimola et al., 1984; Pinzone et al., 2012; Albillos et al., 2014). Além disso, os pacientes com cirrose apresentam comprometimento da defesa imunológica sistêmica, como função neutrofílica alterada (quimiotaxia, adesão, fagocitose e morte celular) (DeMeo; Andersen, 1972; Rajkovic; Williams, 1986; Mookerjee et al., 2007; Tritto et al., 2011); deficiências do sistema complemento (DeMeo; Andersen 1972, Homann et al., 1997); redução do número e função de monócitos (Hassner et al., 1979; Wasmuth et al., 2005; Fernández; Gustot, 2012); número reduzido e função alterada de células T e B (McGovern et al., 2007; Massonnet et al., 2009; Doi et al., 2012; Morishima et al., 2012) e alteração da função de células *natural killers* (Tian et al., 2013).

Como resultado destas alterações no sistema imune, pacientes cirróticos apresentam maior risco, frequência e severidade de infecções (Foreman et al., 2003; Fernandez; Gustot 2012; Jalan et al., 2014), bem como maior número e tempo de internações (Aggarwal et al., 2001; Fernández et al., 2012; Pant et al., 2015; Bartoletti et al., 2016; Jalan et al., 2014). Além disso, estas infecções estão associadas à piora da função hepática (Tandon; Garcia-Tsao, 2008; Gustot et al., 2009; Jalan et al., 2012) e aumento da morbidade e mortalidade destes pacientes (Thulstrup et al., 2000; Jalan et al., 2014), atingindo quatro vezes maior risco de morte (Arvaniti et al., 2010).

A peritonite bacteriana espontânea é uma das infecções mais frequentes em cirróticos. É caracterizada por infecção bacteriana do líquido ascítico (Fernández et al., 2002; Fernández; Gustot, 2012, European Association for the Study of the Liver, 2010). Entre os mecanismos fisiopatogênicos aceitos, estão: alterações da integridade da mucosa intestinal (Deitch et al., 1990; Du Plessis et al., 2013; Bartoletti et al., 2016; Assimakopoulos et al., 2012), alteração da microbiota intestinal (Bauer et al., 2001; Pande et al., 2009), disfunção do sistema reticuloendotelial hepático, composto por células de Kupffer (Rimola et al., 1984); translocação bacteriana através de linfonodos mesentéricos (Wiest; Garcia-Tsao, 2005; Wiest et al., 2014).

2.5 Transplante

Cirrose é considerada uma doença terminal, cujas complicações podem levar à morte caso o paciente não receba transplante de fígado (Radmand et al., 2013; Tsochatzis et al., 2014).

O primeiro transplante de fígado foi realizado em 1963 (Starzl et al., 1963), sendo o primeiro com sobrevida (13 meses) em 1967 (Starzl et al., 1968).

Inicialmente, a alocação para o transplante hepático era baseada no tempo na lista de espera (Salvalaggio et al., 2012). No entanto, a constatação da alta mortalidade dos candidatos na lista de espera levou os Estados Unidos a adotarem o sistema MELD (Model for End-stage Liver Disease, Modelo para Doença Hepática Terminal) para alocação dos órgãos para o transplante. Esse sistema passou a ser adotado em diversos países, incluindo o Brasil (Salvalaggio et al., 2012). O MELD é um escore que indica a severidade da doença hepática e prediz o risco de mortalidade do hepatopata em três meses (Radmand et al., 2013). É calculado por meio dos valores de bilirrubina sérica, creatinina sérica e RNI (*International Normalized Ratio*, Índice Internacional Normalizado), variando de 6 a 40, por meio da fórmula expressa abaixo:

$$\text{MELD} = 3,78[\text{Ln bilirrubina sérica (mg/dL)}] + 11,2[\text{Ln INR}] + 9,57[\text{Ln creatinina sérica (mg/dL)}] + 6,43$$

Segundo o Registro Brasileiro de Transplantes (RTB), foram realizados 1809 transplantes hepáticos no ano de 2015 (Registro Brasileiro de Transplantes de Órgãos, 2015). Ainda em 2015, 2634 pacientes ingressaram na lista de espera e 835 vieram a óbito por não receberem o transplante a tempo. Resultados do Registro Brasileiro de Transplantes de Órgãos (2016) revelaram que foram realizados 1880 transplantes de fígado. O mesmo levantamento informa que, neste mesmo período 3733 indivíduos foram inscritos na fila de transplante de fígado e a mortalidade foi de 723.

No Brasil, todo transplante de órgãos sólidos, tecidos ou células é regulamentado e realizado pelo Sistema Nacional de Transplantes, junto ao

Ministério da Saúde e ao Sistema Único de Saúde (SUS). O valor de MELD mínimo aceito para inscrição em lista é 11 (Brasil, 2009).

2.6 Condição bucal

Estudos prévios demonstram que candidatos ao transplante de fígado apresentam higiene bucal inadequada (Oettinger-Barak et al., 2001; Niederhagen et al., 2003; Guggenheimer et al., 2007). Além disso, portadores de doenças hepáticas apresentam alta prevalência e severidade de doença cárie (Lin et al. 2003; Niederhagen et al., 2003; Silva Santos et al. 2012).

A doença periodontal parece ser mais prevalente e severa em cirróticos candidatos ao transplante do que em controles sadios (Barak et al., 2000; Oettinger-Barak et al., 2001; Oettinger-Barak et al., 2002; Silva Santos et al., 2012). Autores sugerem que, em indivíduos cirróticos, o avanço da doença hepática resulta em numerosos fatores de risco que predispõe a perda óssea, tais como deficiência de vitamina D, hiperparatireoidismo, perda de peso, colestase e hipogonadismo, causando a diminuição da massa óssea, redução da formação óssea e alterações significativas do metabolismo mineral ósseo, osteoporose e fraturas (Diamond et al., 1989; Rodino; Shane, 1998; Barak et al., 2000; Stein et al., 2007; Oettinger-Barak et al. 2007).

Com o aumento dos transplantes bem sucedidos, do número de procedimentos e expectativa de vida de pós-transplantados é esperado que os cirurgiões-dentistas entrem em contato com esta população em algum momento de suas carreiras.

2.8 Manejo odontológico

Não existe nenhum protocolo universal estabelecido no manejo destes pacientes. Entretanto recomenda-se realização de exames completos, profilaxias e erradicação de focos infecciosos bucais.

No manejo de pacientes hepatopatas, algumas considerações são importantes: a imprevisibilidade do metabolismo hepático na administração fármacos (causado por alterações de absorção, *clearance*, biotransformação, farmacocinética e excreção), o alto risco à hemorragias (devido redução da produção de fatores de coagulação, de contagem de plaquetas e trombocitopenia), além do risco aumentado à infecções (Firriolo, 2006).

Desordens bucais representam um potencial risco de infecção em pacientes transplantados. Apesar de saber-se que infecções bacterianas e episódios sépticos são as maiores complicações no período pós-transplante, ainda existem poucos relatos na literatura correlacionando ambos. Considerando o aumento do número de transplantes hepáticos e da sobrevida dos pacientes transplantados, a adequação do meio bucal deve ser realizada tanto pelo doador quanto pelo receptor do enxerto, uma vez que infecções podem se agravar se não tratadas em um paciente em regime imunossupressor, representando possível fonte de complicações. (Guggenheimer et al., 2005).

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo primário dessa investigação foi comparar pacientes cirróticos candidatos ao transplante com controles sem hepatopatia, em relação à prevalência, extensão e severidade de doença periodontal.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo e Pacientes

Este estudo transversal foi conduzido com uma amostra de pacientes que procuraram atendimento odontológico entre 2013 e 2016 na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), São Paulo, Brasil. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da FOUSP, parecer número 401.802 (Anexo A).

Pacientes portadores de cirrose hepática candidatos ao transplante de fígado (grupo cirrose) foram recrutados consecutivamente no Centro de Atendimento ao Paciente Especial da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (CAPE-FOUSP). Estes pacientes foram pareados com sujeitos sem hepatopatia (grupo controle), que foram incluídos consecutivamente no serviço de triagem da FOUSP.

Os critérios de inclusão para o Grupo Cirrose foram 1) estar na lista de espera para o transplante hepático, 2) $\geq$ seis dentes naturais (excluindo os terceiros molares) e 3) ter idade $\geq$ 18 anos.

Os Critérios de Exclusão foram 1) presença de condição sistêmica não relacionada a doença hepática (por exemplo, síndrome da imunodeficiência adquirida) e 2) tratamento periodontal em período anterior a seis meses. Os critérios de eleição do Grupo Controle foram os mesmos do Grupo Cirrose, exceto a presença de doença hepática. Os pacientes foram pareados com os controles de acordo com sexo, idade ($\pm$ três anos) e tabagismo. Foram considerados tabagistas os indivíduos que fumaram mais de 100 cigarros durante a vida (Centers for Disease Control and Prevention, 2012). Ex-fumantes que pararam de fumar há pelo menos 10 anos foram considerados não tabagistas.

Os pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade foram convidados a participar do estudo e a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos B e C).

4.2 Questionário e Exame Clínico Periodontal

Um investigador calibrado (B.P.) aplicou um questionário estruturado (Anexo D) para registro de dados demográficos (idade, sexo, anos de estudo, renda mensal), hábitos (tabagismo e etilismo), causa provável da cirrose, tratamento atual, medicações utilizadas, data de inclusão na lista de transplante, MELD, comorbidades (doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, úlcera gástrica, nefropatia, tuberculose), complicações da cirrose (hipertensão portal, hepatomegalia, hiperesplenismo, ascite, encefalopatia hepática, icterícia, fadiga, prurido, varizes esofágicas).

O mesmo investigador realizou um exame periodontal de toda a boca, excluindo os terceiros molares (Anexo E). Recessão gengival (RG), profundidade clínica de sondagem (PCS) e sangramento a sondagem (SS) foram registrados em seis sítios por dente (mesio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, lingual e disto-lingual), utilizando uma sonda periodontal manual (North Carolina periodontal probe PCP-UNC 15, Hu-Friedy Manufacturing Inc., Chicago, IL, USA). Perda clínica de inserção (PCI) foi calculada pela soma da RG e PCS mensuradas em cada sítio. As medidas foram arredondadas para o menor milímetro. Índice de placa visível (IPV) foi registrado de maneira dicotômica (1: presença de placa, 0: ausência de placa) em duas superfícies por dente (vestibular e lingual). O número de dentes presentes também foi registrado.

Foram realizados treinamento e calibração antes e durante o estudo, para os parâmetros PCS e RG. Foram realizados dois exames de boca completa com intervalo de uma semana em quatro pacientes. A reprodutibilidade dos parâmetros foi verificada pelo coeficiente de correlação intra-classe. O coeficiente de correlação intra-classe foi de 0,90 [intervalo de confiança (IC) 95% 0,87–0,93] para mensurações de RG e 0,78 (IC 95% 0,71–0,83) para PCS.

4.3 Exames Laboratoriais

Todos os candidatos ao transplante hepático eram oriundos do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e disponibilizaram para os pesquisadores os resultados de seus exames laboratoriais.

Os resultados dos seguintes exames foram acessados: bilirrubinas (direta, indireta e total), TAP (tempo de atividade de protrombina) e RNI albumina e creatinina (Anexo F).

O MELD foi calculado a partir do resultado do exame laboratorial com a data mais próxima ao exame clínico.

4.4 Aspectos Éticos

Um periodontista (GI) realizou tratamento periodontal convencional que consistiu em orientação de higiene oral, raspagem e alisamento de coroa e raiz e remoção de fatores que retém biofilme dentário. Extração de dentes condenados, tratamento endodôntico, restaurador e protético foi realizado pela equipe do CAPE (grupo cirrose) ou na FOUSP (grupo controle).

4.5 Análise Estatística

Todos os dados das entrevistas, prontuários, exames clínicos e laboratoriais foram convertidos em um formulário eletrônico por meio do software de dados Excel (Microsoft Office Excel versão 14.0, Microsoft, Redmond, Washington, Estados Unidos). A análise estatística foi realizada pelos programas Excel, SPSS (SPSS Statistics for Windows, versão 17.0, IBM, Chicago, Estados Unidos) e Bioestat (BioEstat versão 5.3, Instituto Mamirauá, Tefé, Amazonas, Brasil).

As variáveis periodontais PCS e PCI foram avaliadas pelos seguintes desfechos:

- número médio de sítios com PCS $\geq 4\text{mm}$ e $\geq 6\text{mm}$ e número médio de sítios com PCI $\geq 3\text{mm}$ e $\geq 5\text{mm}$: soma dos sítios de cada variável acima, em cada indivíduo

- prevalência de sítios com PCS $\geq 4\text{mm}$ e $\geq 6\text{mm}$ e de sítios com PCI $\geq 3\text{mm}$ e $\geq 5\text{mm}$: soma dos sítios de cada variável acima, dividido pelo número total de sítios em cada indivíduo

Em seguida, foram calculadas as médias e desvios-padrão das variáveis acima, para cada grupo.

Além disso, foram calculadas as médias e desvios-padrão das variáveis PCS e PCI, considerando todos os sítios.

Também foram calculadas as médias e desvios-padrão das demais variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram avaliadas por meio de distribuição de frequências.

Os casos foram comparados com os controles em relação às variáveis contínuas por meio do teste t de Student. A associação entre variáveis categóricas foi realizada por meio do teste de qui-quadrado.

Foi conduzida regressão logística univariada para verificar se havia associação entre doença periodontal e cirrose, bem como tabagismo, diabetes, consumo de álcool, sexo, anos de estudo e renda. Para tanto, periodontite foi definida como presença de 30% ou mais de sítios proximais com perda clínica de inserção (PCI) $\geq 5\text{mm}$ (Tonetti & Claffey 2005). Em seguida, foi realizada regressão logística multivariada, com as variáveis que apresentaram p-valor de 0,20 ou menos na regressão univariada.

O nível de significância $\alpha = 0,05$ foi utilizado em todos os testes estatísticos.

5 RESULTADOS

Entre setembro de 2013 e dezembro 2016 foram examinados 64 cirróticos e 54 controles saudáveis. Destes, foram incluídos neste estudo 50 sujeitos no grupo cirrose e 50 no grupo controle.

5.1 Características dos casos e controles com relação às variáveis sócio-demográficas e comportamentais

A tabela 5.1 mostra as características dos dois grupos com relação às variáveis sócio-demográficas e comportamentais. No grupo cirrose a idade média dos participantes foi de $52,3 \pm 9,6$ anos. Quarenta e um indivíduos (82%) eram do sexo masculino, estudaram em média $9,5 \pm 4,2$ anos. A renda *per capita* média foi de $1630,7 \pm 1617,9$ reais. Oito pacientes (16%) eram tabagistas, dez (20%) ex-tabagistas e 32 não tabagistas. Cinco sujeitos (10%) eram consumidores regulares de bebidas alcoólicas e 17 (34%) eram ex-etilistas.

No grupo controle a idade média dos participantes foi de $61,6 \pm 9,3$ anos. Quarenta e um (82%) indivíduos eram do sexo masculino e estudaram em média $10,5 \pm 5,2$ anos. A renda *per capita* média foi de $1732,7 \pm 1654,7$ reais. Oito pacientes (16%) eram tabagistas e 42 não tabagistas. Doze indivíduos (24%) eram consumidores regulares de bebidas alcoólicas e 2 (4%) eram ex-etilistas.

Foi observada associação significativa entre cirrose e consumo de bebida alcoólica ($p=0,002$) e entre cirrose e ser ex-tabagista ($p=0,002$).

Tabela 5.1 – Características dos casos e controles com relação às variáveis sócio-demográficas e comportamentais

	Controles (N = 50)	Cirróticos (N = 50)	p-valor
opMédia (DP) de idade em anos	61,6 (9,3)	52,3 (9,6)	0,35
Número (%) de homens	41 (82)	41 (82)	
Média (DP) de anos de Estudo	10,5 (5,2)	9,5 (4,2)	0,13
Renda per capita em reais	1732,7 (1654,7)	1630,7 (1617,9)	0,39
Número (%) de consumidores regulares de bebida alcoólica	13 (26)	5 (10)	0,068
Número (%) de ex- consumidores regulares de bebida alcoólica	3 (6)	16 (32)	0,002*
Número (%) de tabagistas	8 (16)	8 (16)	1,00
Média (DP) de tempo de tabagismo em anos	30,9 (13,7)	30,4 (12,9)	0,46
Média (DP) de consumo de cigarro por dia	13,3 (9,6)	11,1 (6,1)	0,26
Número (%) de ex-tabagistas	0 (0)	10 (20)	0,002*

* diferença significativa ao nível alfa de 5%

N= número; DP = desvio padrão

5.2 Características dos casos e controles com relação às variáveis periodontais

A tabela 5.2 mostra a comparação dos casos e controles com relação às variáveis periodontais.

O grupo cirrose apresentou $18,9 \pm 6,3$ dentes; IPV de $71,5 \pm 26,6\%$; $28,8 \pm 23,4$ sítios com PCS $\geq 4\text{mm}$; prevalência média de sítios com PCS $\geq 4\text{mm}$ de $23,2 \pm 20,7$; $5,7 \pm 6,5$ sítios com PCS $\geq 6\text{mm}$; prevalência média de sítios com PCS $\geq 6\text{mm}$ $4,5 \pm 6,4$ e média de PCS de $2,7 \pm 0,7\text{mm}$.

O grupo controle apresentou $21,2 \pm 5,1$ dentes; IPV de $68,7 \pm 20,4\%$; $16,7 \pm 20,2$ sítios com PCS $\geq 4\text{mm}$; prevalência média de sítios com PCS $\geq 4\text{mm}$ de $15,9 \pm 17,3$; $3,8 \pm 5,1$ sítios com PCS $\geq 6\text{mm}$; prevalência média de sítios com PCS $\geq 6\text{mm}$ $3,6 \pm 5,1$ e média de PCS de $2,6 \pm 0,6\text{mm}$.

Cirróticos apresentaram significativamente maior número de dentes ausentes ($p=0,02$), prevalência média de sítios com PCI $\geq 3\text{mm}$ ($p=0,005$); número médio de

sítios com PCI $\geq 5\text{mm}$ ($p=0,009$); prevalência média de sítios com PCI $\geq 5\text{mm}$ ($p=0,004$); média de PCI ($p<0,001$) e média de retração gengival ($p<0,001$) do que controles sadios. Além disso, a prevalência de periodontite foi significativamente maior entre cirróticos (56%) do que entre controles sadios (18%) ($p<0,001$).

Tabela 5.2 – Características dos casos e controles com relação às variáveis periodontais

	Controles (N = 50)	Cirróticos (N = 50)	p-valor
Número (%) de dentes ausentes	6,74 (5,07)	9,06 (6,34)	0,02*
Porcentagem média (DP) de sítios com placa	68,7 (20,4)	71,5 (26,6)	0,28
Número médio (DP) de sítios com PCS $\geq 4\text{mm}$	16,7 (20,2)	28,8 (23,4)	0,47
Prevalência média (DP) de sítios com PCS $\geq 4\text{mm}$	15,9 (17,3)	23,2 (20,7)	0,29
Número médio (DP) de sítios com PCS $\geq 6\text{mm}$	3,8 (5,1)	5,7 (6,5)	0,41
Prevalência média (DP) de sítios com PCS $\geq 6\text{mm}$	3,6 (5,1)	4,5 (6,4)	0,49
Média (DP) de PCS	2,6 (0,6)	2,7 (0,7)	0,17
Número médio (DP) de sítios com PCI $\geq 3\text{mm}$	79 (26,52)	83,18 (35,21)	0,25
Prevalência média (DP) de sítios com PCI $\geq 3\text{mm}$	63,47 (19,53)	74,79 (23,89)	0,005*
Número médio (DP) de sítios com PCI $\geq 5\text{mm}$	24,58 (23,6)	37,3 (29,43)	0,009*
Prevalência média (DP) de sítios com PCI $\geq 5\text{mm}$	21,71 (24,42)	35,22 (25,43)	0,004*
Média (DP) de PCI	3,35 (1,14)	4,15 (1,26)	$< 0,001^*$
Média (DP) de retração gengival	0,82 (0,87)	1,35 (0,76)	$< 0,001^*$
Porcentagem média (DP) de sítios com sangramento à sondagem	33,4 (22,88)	33,95 (22,37)	0,45
Prevalência de periodontite [¶]	09 (18)	28 (56)	$< 0,001^*$

* diferença significativa ao nível alfa de 5%

[¶] de acordo com Tonetti & Claffey (2005)

N=número; DP =desvio padrão; PCS = profundidade clínica de sondagem; PCI = perda clínica de inserção

5.3 Análise de regressão logística univariada para a variável de desfecho periodontite

A tabela 5.3 mostra a análise de regressão logística univariada da associação entre cada uma das variáveis independentes (cirrose, tabagismo, diabetes, consumo de álcool, oito ou mais anos de estudo, renda superior a 1500,00 per capita) e a variável dependente (periodontite).

De acordo com a regressão logística univariada, cirróticos tiveram 5,8 vezes mais chance de apresentarem periodontite que não-cirróticos [*odds ratio* (OR)=5,79; IC 95% 2,33-14,44; $p=0,0002$]. Foi realizada regressão logística para outras variáveis que normalmente são associadas a periodontite. A análise sugeriu associação com diabetes (OR=4,04; IC 95% 1,58-10,33; $p = 0,0035$) e que mais de oito anos de estudo foi um fator de proteção para a periodontite (OR=0,3299; IC 95% 0,14-0,79; $p=0,0122$).

Tabela 5.3 – Análise de regressão logística univariada para a variável de desfecho periodontite

Variável	Categorias	Odds Ratio	Intervalo de Confiança 95%	p-valor de
Cirrose	Não (ref)			
	Sim	5,79	2,33-14,44	0,0002*
Tabagismo	Não (ref)			
	Sim	1,68	0,68-4,17	0,26
Diabetes	Não (ref)			
	Sim	4,04	1,58-10,33	0,0035*
Consumo de álcool	Não (ref)			
	Sim	1,27	0,55-2,93	0,57
Sexo	Feminino (ref)			
	Masculino	2,35	0,71-7,70	0,15
Oito ou mais anos de estudo	Não (ref)			
	Sim	0,3299	0,14-0,79	0,0122*
Renda maior ou igual à R\$ 1500,00	Não (ref)			
	Sim	2,0368	0,88-4,69	0,09

* diferença significativa ao nível alfa de 5%

5.4 Análise de regressão logística multivariada para a variável de desfecho periodontite

Segundo a análise de regressão logística multivariada (Tabela 5.4), cirróticos (OR=5,04; IC 95% 1,90-13,41; $p=0,0012^*$) e diabéticos (OR=4,01, IC 95% 1,45-11,15; $p=0,0075^*$) demonstram maior chance de apresentar periodontite, enquanto estudar mais de oito anos (OR=0,2685) foi um fator de proteção contra a doença.

Tabela 5.4 – Modelo de regressão logística múltipla para a variável de desfecho periodontite

Variável	Categorias	Odds Ratio	Intervalo de Confiança 95%	p-valor de
Cirrose	Não (ref)			
	Sim	5,04	1,90-13,41	0,0012*
Diabetes	Não (ref)			
	Sim	4,01	1,45-11,15	0,0075*
Oito anos de estudo ou mais	Não (ref)			
	Sim	0,2685	0,10-0,74	0,011*

* diferença significativa ao nível alfa de 5%

5.5 Características dos casos e controles com relação à saúde sistêmica

A porcentagem de diabéticos foi significativamente maior ($p=0,023$) entre os cirróticos (34%) do que entre os indivíduos sadios (14%). O consumo de insulina era realizado apenas por cirróticos (26%), havendo diferença significativa entre os grupos ($p<0,001$), como demonstra a tabela 5.5. Não houve relatos de anemia. Em relação a variável hepatite viral, apenas os cirróticos eram portadores 18 (36%), uma vez que esta desordem constituiu um critério de exclusão para o grupo controle ($p<0,001$). Hipertensão arterial foi relatada por 16 (32%) dos controles sadios e 13 (26%) dos cirróticos. Cardiopatias foram citadas por 2 (4%) dos controles sadios e 11 (22%) dos cirróticos. Um (2%) dos indivíduos do grupo controle utilizava cortisona, comparado com 7 (14%) entre os cirróticos.

Tabela 5.5 – Características dos casos e controles com relação à saúde sistêmica

	Controles (N = 50)	Cirróticos (N = 50)	p-valor
N (%) de diabetes	7 (14)	17 (34)	0,023*
N (%) de paciente com anemia	0 (0)	0 (0)	-
N (%) de hepatite viral	0 (0)	18 (36)	<0,001*
N (%) de cardiopatia	2 (4)	9 (18)	0,21
N (%) de hipertensão arterial	16 (32)	13 (26)	0,46
N (%) de nefropatia	2 (4)	11 (22)	0,011*
N (DP) de medicações	1,3 (1,9)	4,5 (2,0)	<0,001*
N (%) de pacientes que usam insulina	0 (0)	13 (26)	<0,001*
N (%) de pacientes que usam cortisona	1 (2)	7 (14)	0,056

* diferença significativa ao nível alfa de 5%
N =número; DP =desvio padrão

5.6 Características dos casos com relação à complicações, co-morbidades e demais características da doença hepática

Dentre os casos, foram incluídos 17 (34%) portadores de cirrose alcoólica, 3 (5%) cirrose autoimune, 7 (14%) cirrose criptogênica, 2 (4%) cirrose medicamento e 1 (2%) doença de Wilson.

A tabela 5.6 mostra complicações, co-morbidades e demais características da doença hepática no grupo cirrose. Estes indivíduos estavam alocados na fila de espera pelo transplante hepático em média 5,96 ± 13,55 meses, variando entre 1 mês e 47 meses.

Tabela 5.6 – Características dos casos com relação à complicações, co-morbidades e demais características da doença hepática

	Cirróticos (n = 50)
Tempo em meses (DP) na fila do transplante	5,96 (13,55)
N (%) de paciente com hipertensão portal	28 (56)
N (%) de paciente com hepatomegalia	27 (54)
N (%) de paciente com hiperesplenismo	23 (46)
N (%) de paciente com ascite	32 (64)
N (%) de paciente com encefalopatia	26 (52)
N (DP) de paciente com icterícia	27 (54)
N (DP) de paciente com varizes porto-sistêmicas	37 (74)
N (%) de paciente com fadiga	34 (68)
N (%) de pacientes com prurido	19 (38)

N =número; DP=desvio padrão

5.7 Características dos exames laboratoriais de marcadores hepáticos do grupo cirrose

A tabela 5.7 demonstra os resultados obtidos a partir de exames laboratoriais de marcadores hepáticos com a finalidade de compreender a severidade da desordem hepática e obter o cálculo mais recente do MELD do candidato ao transplante. O score MELD variou de 8 à 25 (média = $16,4 \pm 4,1$).

Tabela 5.7 – Características dos casos e controles com relação às variáveis relativas a exames laboratoriais

Cirróticos (N=50)	Média (DP)	Valores de Referência
Bilirrubina direta	0,82 (0,54)	0,1-0,4 mg/dL
Bilirrubina indireta	1,61 (0,95)	0,0-0,8 mg/dL
Bilirrubina total	2,44 (1,2)	0,1-1,2 mg/dL
Creatinina	0,96 (0,81)	0,6-1,2 mg/dL
TAP (%)	57,17 (11,72)	70-100%
RNI	1,6 (0,59)	0,8-1,2
Albumina	3,04 (0,45)	3,5-5,5/dL
Média (DP) de MELD	$16,4 \pm 4,1$	-

* diferença significativa ao nível alfa de 5%

N= número; DP=desvio padrão; RNI=razão normalizada internacional; TAP=tempo de atividade de protrombina; MELD=*Model for End-Stage Liver Disease* (modelo para doença hepática terminal).

6 DISCUSSÃO

Neste estudo observou-se que pacientes com cirrose apresentaram maior prevalência de periodontite do que os controles saudáveis. Além disso, apresentaram maior severidade e extensão de periodontite, demonstradas pela maior prevalência média de sítios com perda de inserção de 3mm ou mais e 5mm ou mais e maior número médio de sítios com perda de inserção de 5mm ou mais. Também encontrou-se maior média de retração gengival e maior número de dentes ausentes nos cirróticos que no grupo controle.

Os achados estão de acordo com a literatura. Outros estudos revelam alta prevalência de doença periodontal em pacientes hepatopatas pré-transplantados (Novacek et al., 1995; Barak et al., 2000; Coates et al., 2000; Oettinger-Barak et al., 2001; Niederhagen et al., 2003; Oettinger-Barak et al., 2007; Guggenheimer et al., 2007; Silva Santos et al., 2012; Helenius-Hietala et al., 2012; Raghava et al., 2013). No presente estudo, foi observado que 56% dos cirróticos apresentaram periodontite, concordando com os resultados de Lins et al. (2011) e Silva Santos et al. (2012) que observaram 52% e 68% de periodontite, respectivamente. Neste estudo, candidatos ao transplante apresentaram maior média de PCS e PCI quando comparados aos controles, convergindo com resultados de outros autores (Oettinger-Barak et al., 2001; Silva Santos et al., 2012).

Uma possível explicação para a maior prevalência e severidade de periodontite nestes pacientes seria a má higiene bucal (Grønkjær, 2015). Alguns estudos mostram que pacientes cirróticos apresentam higiene bucal inadequada (Oettinger-Barak et al., 2001; Niederhagen et al., 2003; Guggenheimer et al., 2007). No entanto, em nosso estudo, não houve diferença significativa entre cirróticos e controles com relação ao índice de placa visível. Da mesma maneira, os estudos de Oettinger-Barak et al. (2001) e Oettinger-Barak et al. (2002) encontraram maior severidade de periodontite, porém não observaram diferença entre hepatopatas candidatos ao transplante e controles saudáveis em relação a placa. Assim, outros fatores, além da má higiene bucal, devem explicar a pior condição periodontal destes pacientes.

Outros fatores de risco para doença periodontal, tais como fatores sócio-

demográficos, comportamentais e doenças sistêmicas, também poderiam estar associados a pior condição periodontal de cirróticos. No entanto, neste estudo, realizou-se pareamento de cirróticos e controles em relação a sexo, idade e tabagismo. A análise de regressão logística univariada não mostrou associação de diversos destes fatores com periodontite. As únicas variáveis que demonstraram associação positiva com periodontite no modelo de regressão multivariada foram cirrose, diabetes e anos de estudo, sendo que este último representou um fator de proteção para a doença. Mesmo após o ajuste por diabetes e anos de estudo, cirrose continuou apresentando associação significativa com periodontite. Assim, é provável que a maior prevalência, extensão e severidade de periodontite nos cirróticos estejam relacionadas às alterações e complicações imunes, características destes pacientes (Albillo et al., 2014).

Neste estudo, sete (14%) dos controles não-cirróticos apresentaram diabetes, enquanto entre os casos 17 (34%) eram diabéticos. A associação entre as duas condições foi significativa. No entanto, é importante esclarecer que em cirróticos a diabetes manifesta-se clinicamente à medida que a função hepática se deteriora. Assim, alguns dos diabéticos do grupo cirrose podem ter desenvolvido diabetes hepatogênico, um indicador de doença hepática avançada (Elkrief et al., 2014). A história natural do diabetes hepatogênico é diferente da diabetes do tipo 2, por apresentar menor tempo duração e características clínicas diferentes. Holstein et al. (2002) observaram, entre 50 pacientes com diabetes hepatogênico, que apenas 16% tinham história familiar de diabetes e apenas 8% tinham retinopatia. Após um seguimento médio de 5 anos, 52% dos pacientes foram a óbito, principalmente por complicações de cirrose. Não foram relatados óbitos por doenças cardiovasculares, característicos de diabetes tipo 2. Também é importante ressaltar que a distinção entre diabetes tipo 2 e diabetes hepatogênico não é simples. Não é possível estimar o tempo de exposição do sujeito ao diabetes hepático, seja devido ao tempo de evolução da desordem hepática, seja pelo tempo de evolução do próprio diabetes, devido ao caráter silencioso e progressivo de ambas as desordens. No presente estudo, o tempo de espera na fila de transplante foi curto (em média, seis meses). Considerando-se o curto tempo de espera na fila e que o diabetes hepatogênico se desenvolve apenas na fase avançada de doença hepática, é pouco provável que o mesmo tenha exercido um efeito significativo na progressão da periodontite entre os casos.

Pacientes cirróticos diagnosticados há mais de três anos apresentam maior prevalência de doença periodontal do que aqueles diagnosticados há menos tempo (Movin, 1981; Raghava et al., 2013). O agravamento das condições periodontais é consistente com a negligência da saúde oral à medida que a cirrose progride (Grønkjær, 2015). Este fato sugere que se os cirróticos estivessem doentes, diagnosticados e alocados na fila há mais tempo, a diferença de prevalência da periodontite entre grupo caso e controle seria maior, uma vez que o tempo médio dos cirróticos em fila de espera pelo transplante observado neste estudo foi de aproximadamente seis meses.

Assim como o presente estudo, Helenius-Hietala et al. (2012) observaram maior número de dentes ausentes em cirróticos, quando comparados a grupo controle. Os autores relatam que cárie dentária foi a maior a razão extrações, seguida por periodontite, relacionadas principalmente à higiene oral e cuidados dentários inadequados (Novacek et al., 1995; Helenius-Hietala et al., 2012). Assim como o presente estudo, o delineamento transversal, somado ao fato da impossibilidade de acesso ao histórico completo dos procedimentos odontológicos realizados pelos pacientes cirróticos, impediu o estabelecimento da causa das perdas.

Cirróticos em fila de transplante são submetidos a tratamentos que visam eliminar focos infecciosos antes da cirurgia (Helenius-Hietala et al., 2012). Estas infecções podem resultar no cancelamento ou adiamento de um transplante e podem ser causa de sepse pós-transplante (Guggenheimer et al., 2005). Dentes com infecções são frequentemente extraídos antes do transplante, embora o efeito da prática na prevenção de episódios sépticos permaneça controverso (Helenius-Hietala et al., 2012). Em nosso estudo encontrou-se um número maior de dentes ausentes em cirróticos ($9,06 \pm 6,34$) em relação ao grupo controle ($6,74 \pm 5,07$), concordando com outros estudos que relatam alto número de dentes ausentes (Coates et al., 2000; Guggenheimer et al., 2007; Helenius-Hietala et al., 2012; Castellanos-Cosano et al., 2013).

Além das exodontias prévias ao transplante, a perda óssea alveolar relacionada à periodontite é um achado comum em candidatos ao transplante hepático (Barak et al., 2000; Oettinger-Barak et al., 2001; Oettinger-Barak et al., 2002) e também pode ser um fator que contribui para a perda dentária.

Outros fatores também poderiam explicar a maior perda dentária em cirróticos. Comorbidades físicas, comportamentais e sociais em cirróticos podem contribuir para a maior perda dentária (Guggenheimer; Moore, 2003; Guggenheimer et al., 2007). Fatores como idade avançada, limitações físicas, saúde comprometida, questões econômicas, preocupação com o estado de saúde, falta de motivação, fadiga, deficiências cognitivas, nível de escolaridade, ansiedade, depressão, uso de diversas medicações e dificuldade em encontrar cirurgiões-dentistas aptos e dispostos a realizarem tratamento odontológico especializado são alguns dos fatores citados por estes autores para explicar a pior condição bucal e maior perda dentária. No entanto, neste estudo, não havia diferença entre cirróticos e controles em relação à renda ou escolaridade.

Dada a limitação de dados prévios sobre a associação entre a cirrose hepática e a periodontite, uma abordagem observacional foi utilizada para examinar esta hipótese e seus resultados devem ser interpretados com cautela. Embora este estudo forneça indícios de associação entre as condições e de maior prevalência de periodontite em candidatos ao transplante de fígado, o desenho transversal não permite conclusões categóricas quanto à causalidade das relações observadas (Sutton-Tyrrell, 1991; Lopez et al., 2007).

Outro possível viés é a fonte dos controles. Neste estudo, controles foram selecionados no serviço de triagem da FOUSP, que atende pacientes com diversos problemas bucais e que ainda não foram submetidos ao tratamento odontológico para o qual foram encaminhados. O propósito foi que a inclusão dos sujeitos no grupo controle não estivesse relacionada à exposição de interesse, periodontite (Sutton-Tyrrell, 1991; Lopez et al., 2007). Entretanto, devido ao fato da FOUSP ser um centro de referência, não havia uma forma de impedir que a procura dos controles pela instituição, não tivesse origem periodontal (Nishioka et al., 2001; Lopez et al., 2007). Consequentemente, a prevalência de periodontite pode ter se apresentado superestimada no grupo controle. Outros estudos também apresentaram essa limitação relacionada a seleção de um grupo controle hospitalar (Barak et al., 2000; Oettinger-Barak et al., 2001; Oettinger-Barak et al., 2002; Oettinger-Barak et al., 2007; Lins et al., 2011; Helenius-Hietala et al., 2012; Silva Santos et al., 2012; Castellanos-Cosanos et al., 2013). Esta escolha de controles pode levar a viés de seleção, pois estes indivíduos podem não ser comparáveis aos casos, por não constituírem uma amostra aleatória da população-fonte que deu

origem aos casos (Lopez et al., 2007).

Além disso, o Hospital Israelita Albert Einstein é um centro de referência em transplantes hepáticos subsidiados pelo SUS. Assim, ao contrário do grupo controle, os pacientes transplantados neste hospital eram oriundos de diversas regiões e estados brasileiros, o que não lhes conferiu um perfil homogêneo. Este fato não permitiu a coleta de dados junto à população-fonte dos casos, conferindo heterogeneidade aos dados demográficos (como origem, status socioeconômico, moradia atual, hábitos, escolaridade, renda média).

Uma das dificuldades relacionadas a pesquisa em periodontia está atrelada à vasta gama de definições de doença periodontal e medidas clínicas utilizadas. Existem diferentes índices para mensurar a presença, extensão e severidade da doença periodontal, mas nenhum índice tem aplicação ou aceitação universal (Grønkjær, 2015). Neste estudo, foi utilizada uma definição de periodontite (Tonetti; Claffey, 2005) amplamente aceita e aplicada pela literatura, com objetivo de possibilitar a comparação com estudos futuros. No entanto, não houve um consenso na literatura quanto a uma classificação de doença periodontal nos estudos sobre associação entre cirrose e periodontite (Barak et al., 2000; Oettinger-Barak et al., 2002; Díaz-Ortiz et al., 2005; Oettinger-Barak et al., 2007; Helenius- Hietala et al., 2012; Lins et al., 2011; Helenius-Hietala et al., 2012; Niederhagen et al., 2003; Guggenheimer et al., 2007; Silva Santos et al., 2012), limitando a capacidade de comparação dos dados obtidos no presente estudo com a literatura.

A cirrose hepática é uma doença crônica, silenciosa e de diagnóstico tardio. Apesar do estudo ter encontrado diferenças significativas em relação a associação entre número de dentes ausentes, prevalência média de sítios com PCI ≥ 3 mm, número médio de sítios com PCI ≥ 5 mm, prevalência média de sítios com PCI ≥ 5 mm, média de PCI, média de retração gengival e prevalência de periodontite e cirrose, não é possível definir o impacto do tempo de sua progressão (neste estudo, seis meses em fila de espera) e severidade (MELD médio= 16,4) na prevalência, extensão e severidade na periodontite. Da mesma forma, a periodontite é passível de ser subestimada por mensurações clínicas, uma vez que não é possível realizar o diagnóstico de estágios sub-clínicos da doença periodontal, o que configura um viés de incidência-prevalência. Este viés surge em estudos de doenças que são rapidamente fatais, transitórias ou subclínicas (Grimes; Schulz, 2002).

Considerando as limitações de estudos transversais, mais estudos prospectivos sobre o assunto são necessários, com objetivo de verificar se a cirrose interfere na progressão da doença periodontal.

7 CONCLUSÃO

Cirróticos apresentaram maior prevalência, extensão e severidade de periodontite que controles sem hepatopatia.

REFERÊNCIAS¹

Aggarwal A, Ong JP, Younossi ZM, Nelson DR, Hoffman-Hogg L, Arroliga AC. Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU. *Chest*. 2001 May;119(5):1489-97.

Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014 Dec;61(6):1385-96.

Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1246-56.

Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, Karatza E, Triantos C, Vagianos CE et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *Eur J Clin Invest* 2012 Apr;42(4):439-46.

Barak S, Machtei EE, Oettinger-Barak O, Peled M, Ardekian L, Laufer D et al. Alveolar Bone Height in Patients After Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2000 Jun;32(4):718-20.

Bartoletti M, Giannella M, Lewis RE, Viale P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Virulence*. 2016 Apr 2;7(3):309-19.

Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Schwacha H, Aponte JJ et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Oct;96(10):2962-7.

Bendtsen F, Krag A, Møller S. Treatment of acute variceal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2008 May;40(5):328-36.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.600, de 21 de outubro de 2009. Brasília, DF; 2009. [citado 28 fev. 2017]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Segura-Sampedro JJ, Torres-Lagares D, López-López J, Velasco-Ortega E et al. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root canal treatments in liver transplant candidates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(5):e773-9.

Centers for Disease Control and Prevention. Current Cigarette Smoking Among Adults — United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Nov 6;61(4):890. [citado em 04.mai.2017]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6144.pdf>

Coates EA, Brennan D, Logan RM, Goss AN, Scopacasa B, Spencer AJ et al. Hepatitis C infection and associated oral health problems. *Aust Dent J*. 2000 Jun;45(2):108-14.

Deitch EA, Morrison J, Berg R, Specian RD. Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal morphology, and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. *Crit Care Med*. 1990 May;18(5):529-36.

DeMeo AN, Andersen BR. Defective chemotaxis associated with a serum inhibitor in cirrhotic patients. *N Engl J Med*. 1972 Apr 6;286(14):735-40.

Diamond T, Stiel D, Mason R, Lissner D, Bikle D, Wilson S et al. Serum vitamin D metabolites are not responsible for low turnover osteoporosis in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Dec;69(6):1234-9.

Díaz-Ortiz ML, Micó-Llorens JM, Gargallo-Albiol J, Baliellas-Comellas C, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Dental health in liver transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005 Jan-Feb;10(1):66-76.

Dietrich T, Walter C, Oluwagbemigun K, Bergmann M, Pischon T, Pischon N et al. Smoking, Smoking Cessation, and Risk of Tooth Loss: The EPIC-Potsdam Study. *J Dent Res*. 2015 Oct;94(10):1369-75.

Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang KM, Vonderheide RH, Kaplan et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology*. 2012 Mar;55(3):709-19.

Dooley S, Delvoux B, Lahme B, Mangasser-Stephan K, Gressner AM. Modulation of transforming growth factor beta response and signaling during transdifferentiation of rat hepatic stellate cells to myofibroblasts. *Hepatology*. 2000 May;31(5):1094-106.

Du Plessis J, Vanheel H, Janssen CE, Roos L, Slavik T, Stivaktas PI et al. Activated intestinal macrophages in patients with cirrhosis release NO and IL-6 that may disrupt intestinal barrier function. *J Hepatol*. 2013 Jun;58(6):1125-32.

Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014 Sep;60(3):823-31.

Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int*. 2016 Jul;36(7):936-48.

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):397-417.

Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1551-61.

Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56(1):S1–12.

Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002 Jan;35(1):140-8.

Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol*. 2009 Mar;50(3):604-20

Firriolo FJ. Dental Management of Patients with End-Stage Liver Disease. *Dent Clin North Am*. 2006 Oct;50(4):563-90

Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest*. 2003 Sep;124(3):1016-20.

Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*. 2008 Jan;88(1):125-72.

Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013 Jun;62(1):59-94

Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, Zipoli M, Foschi M, Romanelli RG. Update on ascites and hepatorenal syndrome. *Dig Liver Dis*. 2002 Aug;34(8):592-605.

Giampieri MP, Jezequel AM, Orlandi F. The lipocytes in normal human liver. A quantitative study. *Digestion*.1981;22(4):165-9.

Golla K, Eptein JB, Cabay RJ. Liver disease: Current perspectives on medical and dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Nov;98(5):516-21.

Gong W, Pecci A, Roth S, Lahme B, Beato M, Gressner AM. Transformation-dependent susceptibility of rat hepatic stellate cells to apoptosis induced by soluble Fas ligand. *Hepatology*. 1998 Aug;28(2):492-502.

Gressner AM. Transdifferentiation of hepatic stellate cells (Ito cells) to myofibroblasts: a key event in hepatic fibrogenesis. *Kidney Int Suppl*. 1996 May;54:S39-45.

Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002 Jan 19;359(9302):248-52.

Grønkjær LL. Periodontal disease and liver cirrhosis: A systematic review. *SAGE Open Med*. 2015 Sep 9;3:2050312115601122.

Guggenheimer J, Eghtesad B, Close JM, Shay C, Fung JJ. Dental Health Status of Liver Transplant Candidates. *Liver Transpl*. 2007 Feb;13(2):280-6.

Guggenheimer J, Mayher D, Eghtesad B. A survey of dental care protocols among US organ transplant centers. *Clin Transplant*. 2005 Feb;19(1):15-8.

Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia. Etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc*. 2003 Jan;134(1):61-9; quiz 118-9.

Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):2022-33.

Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 12a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. Capítulo 70, p. 881-6.

Hassner A, Kletter Y, Jedwab M et al. Impaired monocyte function in liver cirrhosis. *Lancet*. 1979 Feb 10;1(8111):329-30.

Heidelbaugh JJ, Bruderly YM. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation. *Am Fam Physician*. 2006 Sep 1;74(5):756-62.

Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician*. 2006 Sep 1;74(5):767-76.

Helenius-Hietala J, Meurman JH, Höckerstedt K, Lindqvist C, Isoniemi H. Effect of the aetiology and severity of liver disease on oral health and dental treatment prior to transplantation. *Transpl Int*. 2012 Feb;25(2):158-65.

Hodler, J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, Zollikofer CL. Diseases of the abdomen and Pelvis 2010-2013: Diagnostic Imaging and Interventional Techniques. Springer Science & Business Media, 2010. [citado em 04.maio.2017]. Disponível em: <http://www.springer.com/la/book/9788847056589>

Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts E-H. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Jun;17(6):677-81.

Homann C, Varming K, Høgåsen K, Mollnes TE, Graudal N et al. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut*. 1997 Apr;40(4):544-9.

Jalan R, Fernández J, Wiest R Schnabl B, Moreau R, Angeli P et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014 Jun;60(6):1310-24.

Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia- Tsao G et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol*. 2012 Dec;57(6):1336-48.

Jezequel AM, Novelli G, Venturini C, Orlandi F. Quantitative analysis of the perisinusoidal cells in human liver; the lipocytes. *Front Gastrointestinal Res*. 1984;8:85–90.

Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11:356.

Lin YT, Lin YT, Chen CL. A survey of the oral status of children undergoing liver transplantation. *Chang Gung Med J*. 2003 Mar;26(3):184-8.

Lins L, Bittencourt PL, Evangelista MA, Lins R, Codes L, Cavalcanti AR, Paraná R, Bastos J. Oral health profile of cirrhotic patients awaiting liver transplantation in the Brazilian Northeast. *Transplant Proc*. 2011 May;43(4):1319-21.

Lopez, R Cheutz F, Errboe M, Baelum V. Selection bias in case-control studies on periodontitis: a systematic review. *Eur J Oral Sci*. 2007 Oct;115(5):339-43.

Massonnet B, Delwail A, Ayrault JM, Chagneau-Derrode C, Lecron JC, Silvain C. Increased immunoglobulin A in alcoholic liver cirrhosis: exploring the response of B cells to Toll-like receptor 9 activation. *Clin Exp Immunol*. 2009 Oct;158(1):115-24.

McGovern BH, Golan Y, Lopez M, Pratt D, Lawton A, Moore G et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 1;44(3):431-7.

Møller S, Bendtsen F. Complications of cirrhosis. A 50 years flashback. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Jun;50(6):763-80.

Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Ascites: pathogenesis and therapeutic principles. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(8):902-11.

Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 2007 Sep;46(3):831-40.

Morishima C, Di Bisceglie AM, Rothman AL et al. Antigen-specific T lymphocyte proliferation decreases over time in advanced chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012 Jun;19(6):404-13.

Movin S. Relationship between periodontal disease and cirrhosis of the liver in humans. *J Clin Periodontol*. 1981 Dec;8(6):450-8.

Niederhagen B, Wolf M, Appel T, von Lindern, Bergé S. Location and sanitation of dental foci in liver transplantation. *Transpl Int*. 2003 Mar;16(3):173-8.

Nishioka SA, Gyorkos TW, Joseph L, Collet JP. Selection of subjects for hospital-based epidemiologic studies based on outward manifestations of disease. *Clin Invest Med*. 2001 Dec;24(6):299-303.

Novacek G, Plachetzky U, Pötzi R, Lentner S, Slavicek R, Gangl A, et al. Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis – role of etiology of liver disease. *J Hepatol*. 1995 May;22(5):576-82.

Oettinger-Barak O, Barak S, Machtei EE, Ardekian L, Baruch Y, Peled M. Periodontal changes in liver cirrhosis and post-transplantation patients. I: clinical findings. *J Periodontol*. 2001 Sep;72(9):1236-40.

Oettinger-Barak O, Machtei EE, Barak S, Baruch Y, Ardekian L, Peled M. Periodontal changes in liver cirrhosis and post-transplantation patients. II: radiographic findings. *J Periodontol*. 2002 Mar;73(3):313-6.

Oettinger-Barak O, Segal E, Machtei EE, Barak S, Baruch Y, Ish-Shalom S. Alveolar bone loss in liver transplantation patients: relationship with prolonged steroid treatment and parathyroid hormone levels. *J Clin Periodontol*. 2007 Dec;34(12):1039-45.

Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jun;29(12):1273-81.

Pant C, Olyae M, Gilroy R, Pandya PK, Olson JC, Oropeza-Vail M et al. Emergency department visits related to cirrhosis: a retrospective study of the nationwide emergency department sample 2006 to 2011. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jan;94(1):e308.

Petroian A, Oliveira AE, Alberti LR. "Hiperesplenism" in portal hypertension provoked by Manson's schistosomiasis *Bras Hematol Hemoter*. 2004;26(3):195-220.

Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, Galati G, Fiori E, Spataro S et al. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006 Jul-Aug;22(4):274-83.

Pinzone, MR, Celesia BM, Di Rosa M. Microbial translocation in chronic liver diseases. *Int J Microbiol*. 2012;(2):694629.

Radmand R, Schilsky M, Jakab S, Khalaf M, Falace DA. Pre-liver transplant protocols in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Apr;115(4):426-30.

Raghava KV, Shivananda H, Mundinamane D, Bloor V, Thomas B. Evaluation of periodontal status in alcoholic liver cirrhosis patients: a comparative study. *J Contemp Dent Pract*. 2013 Mar 1;14(2):179-82.

Rahimi RS, Rockey DC. Hepatic encephalopathy: how to test and treat. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 May;30(3):265-71.

Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology*. 1986 Mar-Apr;6(2):252-62.

Registro Brasileiro de Transplantes de Órgãos, 2015 [citado em 06.abr.2017]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2015/anual-n-associado.pdf>

Registro Brasileiro de Transplantes de Órgãos, 2016 [citado em 06.abr.2017]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2016/RBT2016-leitura.pdf>

Rimola A, Soto R; Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology*. 1984 Jan-Feb;4(1):53-8.

Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after Organ Transplantation. *Am J Med*. 1998 May;104(5):459-69.

Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012 Jul-Sep;10(3):278-85.

Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):838-51.

Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):S262–8.

Silva Santos PS, Fernandes KS, Gallottini MH. Assessment and management of oral health in liver transplant candidates *J Appl Oral Sci*. 2012 Mar-Apr;20(2):241-5.

Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*. 1968 Sep;168(3):392-415.

Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaula KN, Hermann G, Britain BS, Waddell WR. Hemotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963 Dec;117:659-76.

Stein E, Ebeling P, Shane E. Post Transplantation Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Dec;36(4):937-63; viii.

Sutton-Tyrrell K. Assessing Bias in Case-Control Studies Proper Selection of Cases and Controls . *Stroke*. 1991 Jul;22(7):938-42.

Szabo G. Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol Alcohol*. 1999 Nov-Dec;34:830–41.

Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008 Feb;28(1):26-42.

Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC, Møller JK, Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2000 Dec;31(6):1357-61.

Tian Z, Chen Y, Gao B. Natural killer cells in liver disease. *Hepatology* 2013 Apr;57(4):1654–1662.

Tonetti MS, Claffey N. European Workshop in Periodontology group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2005; 32(6):210-3.

Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Francés R, Shah N et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol*. 2011 Sep;55(3):574–581.

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014 May 17;383(9930):1749-61.

Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr Diab Rep*. 2014 Jan;14(1):453.

Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghöner A, Vidacek D, Siewert E et al. Patients with acute on chronic liver display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol*. 2005;42(2):195–201.

Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005 Mar;41(3):422–433.

Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014 Jan;60(1):197–209.

ANEXO A Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL DE PACIENTES COM HEPATOPATIA GRAVE

Pesquisador: Claudio Mendes Pannuti

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15422813.1.0000.0075

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 401.802

Data da Relatoria: 20/09/2013

Apresentação do Projeto:

Será conduzido um estudo transversal, com objetivo de verificar a prevalência de doença periodontal em hepatopatas graves na fila de transplante. Serão recrutados consecutivamente 60 hepatopatas graves pré-transplantados atendidos no Centro de Atendimento a Pacientes Especiais (CAPE) da FOU SP e referenciados do Hospital Albert Einstein. Serão considerados elegíveis sujeitos com idade maior ou igual a 18 anos, presença de pelo menos 6 dentes na cavidade bucal, e apresentar hepatopatia grave e estar na fila de transplante hepático. Não serão considerados elegíveis sujeitos com tratamento periodontal recente e com outras doenças sistêmicas não associadas com hepatopatia. Indivíduos da população-alvo serão convidados para participar de um exame bucal na clínica do CAPE, receberão um exame de triagem e terão marcadores de função hepática avaliados através do acesso dos pesquisadores aos resultados eletrônicos do Hospital Albert Einstein. Serão avaliados os seguintes parâmetros clínicos: índice de Placa Visível, distância união esmalte-cimento até a margem gengival (UEC-MG), profundidade Clínica de Sondagem (PCS), nível Clínico de Inserção (NCI), sangramento à sondagem (SS), ausência dentária. No mesmo dia, será aplicado um questionário estruturado para registro de dados demográficos tais como idade, sexo, estado civil e condição sócio-econômica; dados relacionados à saúde geral e bucal, além de hábitos de higiene bucal; e dados relacionados ao tabagismo. Serão também realizadas

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 401.802

coletas de saliva e fluido gengival para analisar os níveis de marcadores inflamatórios, bem como coleta de biofilme subgengival para analisar a presença de patógenos periodontais. Após o exame, aplicação do questionário e coletas, todos os participantes receberão tratamento odontológico integral no CAPE, incluindo tratamento periodontal. Será verificado se pacientes hepatopatas graves com doença periodontal apresentam maiores níveis dos marcadores de função hepática do que hepatopatas sem doença periodontal.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar os níveis de marcadores de função hepática e o valor de MELD em hepatopatas graves com e sem doença periodontal e verificar a prevalência de doença periodontal em hepatopatas graves pré-transplantados, bem como os níveis de bactérias e marcadores Inflamatórios

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os sujeitos da pesquisa receberão como benefício o exame periodontal e, em caso de detecção da ocorrência de doença periodontal, receberão atendimento no Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da FOU SP. Os riscos de participação na pesquisa são mínimos e inerentes a esse exame periodontal e coleta de saliva e fluido gengival, o que é previsto e explicado no TCLE. Em caso de possíveis danos ao paciente em função da realização da pesquisa está previsto indenização desse sujeito.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta-se delineada dentro dos preceitos éticos. Envolve coleta de dados, exame odontológico e coleta de material biológico dos sujeitos incluídos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados para avaliação desse protocolo o termo de consentimento livre e esclarecido e a autorização para atendimento dos sujeitos de pesquisa no Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da FOU SP, devidamente assinado por sua coordenadora. O termo está em linguagem acessível ao sujeito da pesquisa e mesmo quando usado termos médicos ou odontológicos específicos, os pesquisadores apresentam a explicação entre parênteses. No TCLE há dados sobre a confidencialidade, riscos e benefícios, possibilidade de recusa inicial e de retirada do consentimento a qualquer momento da pesquisa, além de disponibilizar o contato dos pesquisadores e do CEP local, em caso de dúvidas éticas. O TCLE foi adequado para contiver informações sobre a destinação futura do material biológico a ser coletado, o qual será totalmente descartado após a realização das análises.

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 401.802

Recomendações:

O protocolo apresentado contempla os preceitos éticos desejáveis. Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP

relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 20 de Setembro de 2013

Assinador por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

ANEXO B Termo de consentimento Livre e Esclarecido (Grupo Cirrose)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL DE PACIENTES COM HEPATOPATIA GRAVE

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Cláudio Mendes Pannuti

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Odontologia da USP – Disciplina de Periodontia

ENDEREÇO: Avenida Lineu Prestes 2227. Cidade Universitária. São Paulo, SP. CEP 05508-900.

TELEFONE: (11) 3091-7833

Iniciais do participante da pesquisa:

Data de nascimento do participante da pesquisa: dd/mm/aaaa

Número do participante da pesquisa:

INFORMAÇÕES GERAIS

Você está sendo convidado para participar de um estudo no qual os participantes vão receber um exame odontológico que inclui um exame das gengivas. Todos os participantes serão hepatopatas (portadores de doenças do fígado, como a cirrose e a hepatite) que recebem tratamento odontológico no CAPE (Centro de Atendimento de Pacientes Especiais) da FOU SP.

Esse estudo tem o objetivo verificar a condição periodontal (gengival) de hepatopatas e verificar se os exames laboratoriais de hepatopatas com problemas na gengiva apresentam alterações, quando comparados com hepatopatas sem problemas na gengiva.

Sua participação neste estudo é voluntária. Antes que você decida sobre a participação no estudo, você deve ter acesso a algumas informações para compreendê-lo e poder tomar sua decisão. Este documento, chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contém todas as informações sobre o estudo: o objetivo, os benefícios e os riscos, os desconfortos e as precauções, e seu direito de abandonar o estudo a qualquer momento.

Leia as informações abaixo e faça perguntas sobre qualquer dúvida que tiver. Você pode levar o tempo que for necessário para tomar esta decisão, inclusive discutir este fato com seus amigos e familiares. Apenas quando você entender e decidir participar do estudo, você deverá assinar duas vias deste documento. Uma via ficará com você e a outra, com a equipe responsável pelo estudo.

Se você aceitar participar deste estudo, estará autorizando o dentista e a equipe que o auxilia no seu cuidado a coletarem os seus dados. Serão coletadas informações clínicas ao seu respeito, sobre seu estado de saúde, sobre os medicamentos que toma, e que já tomou, e sobre quais doenças tem e já teve. Após a coleta, essas informações serão incluídas em um banco de dados em conjunto com as de outros participantes da pesquisa que fizeram parte desse estudo, para que possam ser analisadas de maneira confidencial.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Participação no estudo

O estudo será conduzido no CAPE (Centro de Atendimento de Pacientes Especiais) da FOU SP. Serão convidados para o estudo 60 hepatopatas, dentre aqueles atendidos no CAPE.

Caso você aceite participar do estudo, você irá receber um exame periodontal (das gengivas) para verificar se apresenta problemas gengivais. Além disso, responderá questionário, que contém perguntas sobre dados pessoais (renda, anos de estudo, tipo de trabalho, etc.), hábitos (se fuma, bebe, etc) e sobre sua saúde geral. Também serão realizadas coletas de sua saliva, fluido gengival (líquido que normalmente sai em pequena quantidade de dentro da gengiva) e material de dentro da gengiva (amostras de bactérias gengivais).

Rubrica do paciente	Rubrica do investigador
_____	_____

Procedimentos do estudo

Todos os indivíduos que concordarem em participar do estudo receberão inicialmente um exame de triagem. Em seguida, será requisitado que você entregue os resultados dos exames laboratoriais realizados no hospital Albert Einstein. Essas informações podem ser acessadas devido a um acordo que já existe entre o CAPE e o Hospital. Os seguintes exames realizados no Hospital Albert Einstein podem ser acessados pelo login e senha: níveis de AST (aspartato aminotransferase), níveis de ALT (alanina aminotransferase), atividade de Fosfatase alcalina, níveis de Gama GT (Gama glutamil transpeptidase), níveis de Bilirrubinas (direta, indireta e total), TAP (tempo de atividade de protrombina) e RNI (razão normalizada internacional), níveis de Albumina, níveis de LDH (lactato desidrogenase), hemograma (série vermelha e série branca), níveis de Creatinina e MELD (Model for End-Stage Liver Disease; Modelo para Doença Hepática Terminal).

Em seguida, um pesquisador examinará sua gengiva, por meio de um exame chamado sondagem. Este é um exame que provoca um grau leve de desconforto, no qual uma sonda é colocada gentilmente entre a gengiva e o dente. Também será verificado o número de dentes presentes.

No mesmo dia, os pesquisadores irão pedir que responda a um questionário com perguntas pessoais (idade, estado civil, renda mensal, anos de estudo, etc), perguntas sobre sua saúde geral e bucal, e perguntas sobre hábitos (dieta, hábito de fumar, hábito de beber, etc.).

Após a aplicação do questionário, serão coletadas amostras de saliva e do fluido gengival (líquido que sai normalmente da gengiva, em quantidades muito pequenas). As coletas de saliva serão realizadas no período das 8:00 às 10:30. Você deverá estar de jejum de no mínimo 2 horas antes da coleta. Será pedido que você cuspa sua saliva em um frasco.

Quanto à coleta de amostra de fluido gengival, a mesma será realizada com um filtro especial de papel, que será colocado gentilmente entre a gengiva e o dente durante 30 segundos. Este exame provoca um desconforto mínimo.

O objetivo de coletar saliva e fluido gengival é examinar a presença de citocinas inflamatórias, que são substâncias produzidas pelo próprio organismo para combater infecções.

Também serão coletadas amostras de bactérias da região das bolsas periodontais (espaços entre a gengiva e o dente). A coleta de bactérias será feita com pontas de papel. Esse exame provoca um desconforto mínimo.

Após o exame, aplicação do questionário e coletas, todos os participantes receberão tratamento odontológico no CAPE, incluindo tratamento periodontal, que será realizado por uma especialista em problemas da gengiva (periodontista).

Você poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento e por qualquer razão que julgar correta. Basta comunicar o dentista sobre a decisão de desistir do estudo, sem a necessidade de justificar.

BENEFÍCIOS

Todos os participantes deste estudo receberão tratamento periodontal (gengival) com um especialista em problemas de gengivas, além do tratamento odontológico que já é oferecido rotineiramente no CAPE. O tratamento dos problemas gengivais tem como objetivo combater a infecção gengival, que é um problema que pode causar a perda dos dentes, por destruir o suporte ósseo do dente.

RISCOS E DESCONFORTOS

O exame de sondagem da gengiva é realizado rotineiramente por especialistas em problemas de gengivas. O exame provoca um grau de desconforto leve.

As coletas de fluido da gengiva e de amostras de bactérias são feitas com filtro e ponta de papel, e provocam desconforto mínimo.

INDENIZAÇÃO DIANTE DE EVENTUAIS DANOS DECORRENTES DA PESQUISA

Caso venha a ocorrer qualquer dano ou prejuízo à sua saúde que tenha relação com sua participação no estudo, é garantido pela lei brasileira que você receba indenizações de acordo com o dano ou prejuízo causado durante a pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

A privacidade de quem participa de pesquisa é muito importante. Todas as informações coletadas neste estudo serão mantidas confidenciais. Caso os resultados deste estudo sejam publicados, não haverá qualquer informação ou dado que possa identificá-lo(a).

Os registros clínicos que possam identificá-lo(a) serão mantidos em sigilo, conforme exigido pela lei. Exceto pelo nome neste documento, que também é confidencial, você não será identificado por número de RG ou CPF, endereço, número de telefone ou qualquer outro dado que o(a)

identifique diretamente nos registros do estudo que forem revelados para fora da Faculdade de Odontologia da USP.

SOBRE SUA PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA NO ESTUDO E SEU DIREITO DE RECUSAR OU DESISTIR DE PARTICIPAR

A decisão de participar deste estudo é totalmente voluntária. Você deve decidir o que é melhor com base nas explicações que deverão ser fornecidas pelo dentista ou por quaisquer outras informações sobre o estudo.

Uma vez que decidir entrar no estudo, você tem direito de desistir de participar a qualquer momento sem necessidade de justificar seus motivos. A desistência não afetará o tratamento que você recebe rotineiramente no CAPE. Se desistir de participar do estudo, você poderá receber outros tipos de tratamento que serão indicados pelo dentista.

INFORMAÇÕES DE CONTATO

Se houver qualquer problema de saúde que você apresente durante sua participação no estudo, entre em contato com o dentista responsável, _____, no telefone: _____. Ele deverá tomar as devidas providências.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Comitê de Ética em Pesquisa da FOU SP; situado na Avenida Lineu Prestes 2227. Cidade Universitária. São Paulo, SP. CEP 05508-900. , fone/fax : (11) 3091 7960, e-mail cepfo@usp.br e comunique-se com a Professora Gabriela Biazevic.

CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Eu confirmo que li e compreendi a descrição do estudo **AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL DE PACIENTES COM HEPATOPATIA GRAVE** e o discuti com o pesquisador responsável até estar satisfeito(a). Compreendo que a participação no estudo é totalmente voluntária. Estou ciente do propósito, dos procedimentos, dos riscos e dos benefícios do estudo, e isso me torna apto(a) a participar do estudo. Estou também ciente de que eu posso desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem que meu tratamento seja afetado. Declaro que recebi uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Rubrica do paciente	Rubrica do investigador
_____	_____

_____ Nome do participante da pesquisa	_____ Data / /
_____ Assinatura do participante da pesquisa	
_____ Responsável legal (se aplicável)	_____ Data / /
_____ Assinatura do responsável legal (se aplicável)	
_____ Nome da pessoa que explicou o consentimento	_____ Data / /
_____ Assinatura da pessoa que explicou o consentimento	

Rubrica do paciente	Rubrica do investigador
_____	_____

ANEXO C Termo de consentimento Livre e Esclarecido (Grupo Controle)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL DE PACIENTES COM HEPATOPATIA GRAVE

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Cláudio Mendes Pannuti

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Odontologia da USP – Disciplina de Periodontia

ENDEREÇO: Avenida Lineu Prestes 2227. Cidade Universitária. São Paulo, SP. CEP 05508-900.

TELEFONE: (11) 3091-7833

Iniciais do participante da pesquisa: _____

Data de nascimento do participante da pesquisa: _____ dd/mm/aaaa

Assinatura do participante da pesquisa: _____

ANEXO C Termo de consentimento Livre e Esclarecido (Grupo Controle)

INFORMAÇÕES GERAIS

Você está sendo convidado para participar de um estudo no qual os participantes vão receber um exame odontológico que inclui um exame das gengivas. Você fará parte do grupo controle de participantes sadios deste estudo com pacientes hepatopatas (portadores de doenças do fígado, como a cirrose e a hepatite).

Esse estudo tem o objetivo de comparar a condição periodontal (gengival) de hepatopatas e pessoas saudáveis.

Sua participação neste estudo é voluntária. Antes que você decida sobre a participação no estudo, você deve ter acesso a algumas informações para compreendê-lo e poder tomar sua decisão. Este documento, chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contém todas as informações sobre o estudo: o objetivo, os benefícios e os riscos, os desconfortos e as precauções, e seu direito de abandonar o estudo a qualquer momento.

Leia as informações abaixo e faça perguntas sobre qualquer dúvida que tiver. Você pode levar o tempo que for necessário para tomar esta decisão, inclusive discutir este fato com seus amigos e familiares. Apenas quando você entender e decidir participar do estudo, você deverá assinar duas vias deste documento. Uma via ficará com você e a outra, com a equipe responsável pelo estudo.

Se você aceitar participar deste estudo, estará autorizando o dentista e a equipe que o auxilia no seu cuidado a coletarem os seus dados. Serão coletadas informações clínicas ao seu respeito, sobre seu estado de saúde, sobre os medicamentos que toma, e que já tomou, e sobre quais doenças tem e já teve. Após a coleta, essas informações serão incluídas em um banco de dados em conjunto com as de outros participantes da pesquisa que fizeram parte desse estudo, para que possam ser analisadas de maneira confidencial.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Participação no estudo

O estudo será conduzido no CAPE (Centro de Atendimento de Pacientes Especiais) da FOU SP e na Clínica da Graduação da FOU SP. Serão convidados para o estudo 60 hepatopatas, dentre aqueles atendidos no CAPE e 60 pacientes saudáveis para compor o grupo controle da Clínica de Graduação da FOU SP.

Caso você aceite participar do estudo, você irá receber um exame periodontal (das gengivas) para verificar se apresenta problemas gengivais. Além disso, responderá questionário, que contém

Rubrica do paciente	Rubrica do investigador
_____	_____

justificar.

BENEFÍCIOS

Todos os participantes deste estudo receberão tratamento periodontal (gengival) com um especialista em problemas de gengivas, além do tratamento odontológico que já é oferecido rotineiramente na FOUSP. O tratamento dos problemas gengivais tem como objetivo combater a infecção gengival, que é um problema que pode causar a perda dos dentes, por destruir o suporte ósseo do dente.

RISCOS E DESCONFORTOS

O exame de sondagem da gengiva é realizado rotineiramente por especialistas em problemas de gengivas. O exame provoca um grau de desconforto leve. As coletas de fluido da gengiva e de amostras de bactérias são feitas com filtro e ponta de papel, e provocam desconforto mínimo.

INDENIZAÇÃO DIANTE DE EVENTUAIS DANOS DECORRENTES DA PESQUISA

Caso venha a ocorrer qualquer dano ou prejuízo à sua saúde que tenha relação com sua participação no estudo, é garantido pela lei brasileira que você receba indenizações de acordo com o dano ou prejuízo causado durante a pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

A privacidade de quem participa de pesquisa é muito importante. Todas as informações coletadas neste estudo serão mantidas confidenciais. Caso os resultados deste estudo sejam publicados, não haverá qualquer informação ou dado que possa identificá-lo(a).

Os registros clínicos que possam identificá-lo(a) serão mantidos em sigilo, conforme exigido pela lei. Exceto pelo nome neste documento, que também é confidencial, você não será identificado por número de RG ou CPF, endereço, número de telefone ou qualquer outro dado que o(a) identifique diretamente nos registros do estudo que forem revelados para fora da Faculdade de Odontologia da USP.

SOBRE SUA PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA NO ESTUDO E SEU DIREITO DE RECUSAR OU DESISTIR DE PARTICIPAR

A decisão de participar deste estudo é totalmente voluntária. Você deve decidir o que é melhor com base nas explicações que deverão ser fornecidas pelo dentista ou por quaisquer outras informações sobre o estudo.

Uma vez que decidir entrar no estudo, você tem direito de desistir de participar a qualquer momento sem necessidade de justificar seus motivos.

A desistência não afetará o tratamento que você recebe rotineiramente na FOU SP. Se desistir de participar do estudo, você poderá receber outros tipos de tratamento que serão indicados pelo dentista.

INFORMAÇÕES DE CONTATO

Se houver qualquer problema de saúde que você apresente durante sua participação no estudo, entre em contato com o dentista responsável, _____, no telefone: _____. Ele deverá tomar as devidas providências.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Comitê de Ética em Pesquisa da FOU SP; situado na Avenida Lineu Prestes 2227. Cidade Universitaria. São Paulo, SP. CEP 05508-900. , fone/fax : (11) 3091 7960, e-mail cepfo@usp.br e comunique-se com a Professora Gabriela Biazevic.

CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Eu confirmo que li e compreendi a descrição do estudo **AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL DE PACIENTES COM HEPATOPATIA GRAVE** e o discuti com o pesquisador responsável até estar satisfeito(a). Compreendo que a participação no estudo é totalmente voluntária. Estou ciente do propósito, dos procedimentos, dos riscos e dos benefícios do estudo, e isso me torna apto(a) a participar do estudo. Estou também ciente de que eu posso desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem que meu tratamento seja afetado. Declaro que recebi uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

_____/_____/_____
Nome do participante da pesquisa Data

Assinatura do participante da pesquisa

_____/_____/_____
Responsável legal (se aplicável) Data

Assinatura do responsável legal (se aplicável)

_____/_____/_____
Nome da pessoa que explicou o consentimento Data

Assinatura da pessoa que explicou o consentimento

ANEXO D Questionário Estruturado

AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL DE PACIENTES COM HEPATOPATIA GRAVE: Questionário Estruturado

Nome: _____

Profissão: _____ Sexo: _____ Idade: _____

Data do exame- ____ / ____ / ____ Telefone _____

1. Critérios de Elegibilidade	
Idade maior ou igual a 18 anos	☐ Sim ☐ Não (não incluir)
Pelo menos 6 dentes	☐ Sim ☐ Não (não incluir)
Tratamento periodontal recente (6 meses ou menos)	☐ Sim (não incluir) ☐ Não
Condição hepática atual	☐ Pré-transplante ☐ Transplantado – não incluir ☐ Hepatocarcinoma – não incluir
2. Histórico Médico Resumido	
Diagnóstico da doença hepática	
Tratamento realizado	
Data de Inclusão na Lista de Transplante	____ / ____ / ____
2. História Médica	
☐ Anemia	☐ Hepatite viral
☐ Cardiopatia Qual?	☐ Hipertensão
☐ Diabetes Tipo?	☐ Úlcera Gástrica
HbA1c	☐ Nefropatia
☐ História de Hemorragia prévia	☐ Tuberculose
Outras co-morbidades	
_____ _____ _____	

3. Medicações em uso	
Droga _____	Dose _____ Via _____ Freq _____
Droga _____	Dose _____ Via _____ Freq _____
Droga _____	Dose _____ Via _____ Freq _____
Droga _____	Dose _____ Via _____ Freq _____
Droga _____	Dose _____ Via _____ Freq _____
Droga _____	Dose _____ Via _____ Freq _____
4. Dados sociodemográficos	
Você já estudou alguma vez?	☐ Nunca ☐ _____ ano(s)
Você sabe ler e escrever?	☐ Sim ☐ Não
Valor mensal médio da renda (per capita):	_____ reais
Fumante?	☐ Sim ☐ Não ☐ Ex – fumante. Há quanto tempo? _____
Desde que idade?	Desde os _____ anos
Quantidade de itens/dia que fuma em média:	_____ maço(s) ☐ ou itens ☐
Consumo de álcool	☐ Sim. Quantidade/dia _____ ☐ Não ☐ Consumia antes. Quantidade/dia _____
5. História Médica Específica	
☐ Hipertensão portal	☐ Icterícia
☐ Hepatomegalia	☐ Fadiga
☐ Hiperesplenismo	☐ Prurido
☐ Ascite	☐ Varizes esofágicas
☐ Encefalopatia	Outros: _____
14.Periodontite (Tonetti & Claffey 2005): 30% ou mais dos dentes com perda de inserção proximal (NCI) $\geq$ 5mm	☐ Sim ☐ Não

Assinatura do entrevistado ou responsável legal:

ANEXO E Periograma

AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL DE PACIENTES COM HEPATOPATIA GRAVE: AVALIAÇÃO PERIODONTAL

Nome	Data
------	------

ARCO SUPERIOR / VESTIBULAR

[illegible]

ARCO SUPERIOR / PALATINO

[illegible]

ARCO INFERIOR / VESTIBULAR

[illegible]

ARCO INFERIOR / LINGUAL

[illegible]

ANEXO F Exames Laboratoriais

**AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL DE PACIENTES COM
HEPATOPATIA GRAVE: EXAMES LABORATORIAIS**

Nome: _____ Data do exame- ____ / ____ / ____

1. Bilirrubina Total e Frações	
Bilirrubina Direta (mg/dl)	
Bilirrubina Indireta (mg/dl)	
Bilirrubina Total (mg/dl)	
2. Sódio (mEq/L)	
3. Creatinina (mg/dl)	
Tempo de Protrombina	
Atividade (%)	
Relação (RNI)	
4. Ferro Sérico (mcg/dl)	
5. Ferritina (ng/mL)	
6. Índice de Saturação da transferrina (%)	
7. Transferrina (mg/dL)	
8. Capacidade de Fixação de Ferro Total (mcg/dl)	
9. Fosfatase alcalina	
10. Albumina	
11. MELD	

MELD = 3,78[Ln bilirrubina sérica (mg/dL)] + 11,2[Ln INR] + 9,57[Ln creatinina sérica (mg/dL)] + 6,43