JULIANA BERTOLDI FRANCO

**Avaliação do sangramento pós-exodôntico em paciente no
pré-transplante de fígado**

São Paulo
2020

JULIANA BERTOLDI FRANCO

**Avaliação do sangramento pós-exodôntico em paciente no
pré-transplante de fígado**

Versão Corrigida

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

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientador: Profa. Dra. Karem López Ortega

São Paulo

2020

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

Franco, Juliana Bertoldi.

Avaliação do sangramento pós-exodôntico em paciente no pré-transplante de fígado / Juliana Bertoldi Franco; orientador Karem López Ortega. -- São Paulo, 2020.

106 p. : fig., tab., graf. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas.
Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais. --
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Cirrose hepática. 2. Extração dentária. 3. Hemorragia bucal. 4. Hemostasia cirúrgica. I. Ortega, Karem López. II. Título.

Franco JB. Avaliação do sangramento pós-exodôntico em paciente no pré-transplante de fígado. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 21/09/2020

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Alessandra Rodrigues de Camargo _____

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina__ Julgamento: Aprovada__

Prof(a). Dr(a). Fabricio Bitu Sousa _____

Instituição: Universidade Federal do Ceará__ Julgamento: Aprovada_____

Prof(a). Dr(a). Paulo Henrique Braz da Silva _____

Instituição: Faculdade de Odontologia da USP__ Julgamento: Aprovada_____

Aos meus pais, Neide e Wilson (*in memoriam*) por serem os melhores pais e exemplos de amor, de dedicação e de renúncia aos seus filhos. Por serem inspiração para minha vida, para minha carreira e construção da minha vida acadêmica. Por me fazerem o que eu sou hoje! Por respeitarem minhas decisões e pelo apoio em todos os momentos!

“Honrar o Pai e a Mãe”, e espero tê-los honrado com o fim desse ciclo acadêmico.

Obrigada por tudo!

Aos meus irmãos *Renata* e *Fábio* por estarem sempre presentes em minha vida, me apoiando e servindo de alicerce nos momentos difíceis. Obrigada por serem os melhores irmãos que a vida poderia ter me dado.

Vocês são meu porto seguro, minha fortaleza, fonte de amor eterno e de admiração.

Gratidão pela nossa família!

AGRADECIMENTOS

À *Deus* pelo dom de cuidar de pessoas, pela proteção de todos os dias e pela minha fé inabalável. “Deus é bom o tempo todo”.

Aos *pacientes* que, bravamente, acreditaram no meu conhecimento e colocaram a vida em minhas mãos, contribuindo assim para o avanço da ciência.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e ao Hospital Auxiliar de Suzano (HCFMUSP) por serem a minha casa de acolhida nestes 18 anos, por me fazerem forte, resiliente e mais humana. Obrigada a todos que estiveram ao meu lado durante esta jornada.

A Faculdade de Odontologia da USP por ter me acolhido como aluna de pós-graduação e a todos os funcionários que fazem de tudo para ajudar os alunos, em todos os momentos.

A Profa. Dra. Karem López Ortega, minha orientadora, pela oportunidade de realizar este sonho pessoal. Por todo conhecimento adquirido nestes anos. Obrigada pela chance de ser aluna, mas também de ter uma grande amiga em todos os momentos! Obrigada pelas oportunidades e por acreditar em mim desde o começo... “faz um projeto e me apresenta” e assim tudo começou. Obrigada pela atenção, pelas horas de conversas. Minha admiração pela professora, por sua carreira e por sua coragem.

A Dra. Maria Paula Siqueira de Melo Peres, diretora da Divisão de Odontologia do Instituto Central do HCFMUSP, pela amizade, pelos conselhos, pelos incentivos, pela estrada construída nestes 18 anos. Agradeço a oportunidade de construir minha carreira na Odontologia Hospitalar ao seu lado. Obrigada pelo carinho nas palavras, pelo cuidado que tem por mim, por aceitar minhas ideias e projetos (nem sempre...), por me ouvir e me aconselhar em todos os momentos. Saiba da minha admiração, e tenha certeza o quanto eu sou grata pelas oportunidades e crescimento que tenho

diariamente ao seu lado. Exemplo de mulher guerreira e de grande profissional a frente do maior Serviço de Odontologia Hospitalar da América Latina.

Ao Dr. Jorge Ferreira de Araújo, assistente da Divisão de Odontologia do Instituto Central do HCFMUSP por ser meu grande mestre e professor. Por dividir minhas grandes aflições e conhecimento. Pela amizade. Pela convivência diária.

Aos assistentes da Divisão de Odontologia do Instituto Central do HCFMUSP: Priscila Fernandes Ribas, Luiz Alberto Valente Soares Júnior, Heloisa Wilmers Martins Vizeu, Diogo Toledo Matias, Maria Estela Justamante de Faria, Claudio Lewinski, Fernando Aluisio F. Vasconcellos, Paulo Sergio Rangel D' Alleva, Renata Dias Duenhas, Luiz Antônio Russo, Sumatra Melo da Costa Pereira Jales, Rita de Cassia Bonatto Vilarim, José Tadeu Tesseroli de Siqueira, Camila Merida, Maria Carolina Nunes Vilela, Amanda Nardi, Marcio Vieira Ortegosa, Ciliana Rossato e Bruna Varotto pela amizade e por serem minha grande família.

Aos assistentes dos Serviços de Odontologia (Instituto de Psiquiatria, Instituto do Coração, ITACI, ICESP, Hospital Auxiliar de Cotoxó) e do Serviço de Cirurgia e Traumatologia do HCFMUSP pela amizade, pela ajuda e por serem grandes professores.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais: Marina Gallottini, Décio dos Santos Pinto Júnior, Fabio Daumas Nunes, Marília Trierveiler Martins e Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa. Aprender com vocês foi um privilégio, e me sinto honrada por minha formação ter sido realizada por grandes mestres como vocês.

As amigas Janaina Braga Medina, Adriana Lira e Maria Luiza Veloso por sempre estarem ao meu lado e por ser a amizade que os pacientes especiais me trouxeram.

Aos professores das disciplinas realizadas durante a pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Wellington Andraus, médico coordenador do Serviço de Transplante de Fígado do HCFMUSP pela amizade, ajuda, explicações, e encaminhamento dos pacientes do estudo.

Ao Prof. Dr. Flávio Henrique Ferreira Galvão pela amizade, ajuda e apoio nesta jornada.

As enfermeiras, do, Juliana Marquezi Pereira e Doroteia da Silva Freitas Muniz Gomes pela ajuda imensurável e pela amizade durante este trabalho.

Aos residentes em Odontologia Hospitalar do HCFMUSP: Mayara do Val, Augusto Arcemiro Bittencourt, Felipe Fiorot, Giovana Badan Martins, Ana Carolina Talebi, Luiz Filipe Nakasone, Ana Eliza Durães de Faria e Amanda Kimura Lucchesi, e a todos os Residentes e Aprimorandos em Odontologia Hospitalar do HCFMUSP pela ajuda fundamental para a realização do estudo e por me estimularem a ser melhor todos os dias como professora e profissional.

Ao Marcus Vinícius Bueno da Silva, meu querido aluno de iniciação científica, o qual foi meu fiel escudeiro durante esta longa jornada.

Aos colegas da turma de pós-graduação Dmitry Sarmento, Natalia Andrade, Nathália Tuany, Natália Kusuke, Bruno Matuck, Jefferson Tenório, Marília Figueiredo, Leandro Stocco, Alexandre Llanos, e todos aqueles com quem convivi neste período pela amizade e pelo conhecimento adquirido e compartilhado.

Aos funcionários da Divisão de Odontologia do Instituto Central do HCFMUSP (Patrícia, Agda, Mara, Sandra, Severina, Genelice, Marisa, Isabel, Jeane, Nilza) pela amizade, ajuda, companheirismo, e por serem o contra ponto dos dias de muito trabalho.

Aos funcionários da Divisão de Exames Laboratoriais do Instituto Central do HCFMUSP pelas coletas e processamento dos exames laboratoriais.

As funcionárias do Laboratório de Hemostasia do Serviço de Hematologia do HCFMUSP, em especial a Tânia Rubia Flores da Rocha, pela amizade, ensinamentos, e processamento dos exames laboratoriais.

Ao CAPE-FOUSP e todos os funcionários Sandrinha, Gil, Jeanne, Leninha, Selma, Fátima e Andressa pela amizade e pelos momentos de JOCAPE e no curso de especialização.

Aos meus tios (Manaus e Clério Henrique), tias (Norma e Nancy), primos (Fernando, Fábio e Guilherme) e primas (Viviane e Luciane), a minha cunhada Eliana e meu cunhado Stefan por todo o apoio e amor em todos os momentos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro, Prêmio nº 2017/18938-6.

Minha eterna gratidão a todos que me ajudaram direta e indiretamente para a realização deste estudo. Obrigada.

“Para ser grande, sê inteiro:
Nada teu exagera ou exclui
Sê todo em cada coisa.
Põe quanto és no mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda brilha, porque alta vive”

Ricardo Reis (Fernando Pessoa)

RESUMO

Franco JB. Avaliação do sangramento pós-exodôntico em paciente no pré-transplante de fígado [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

A realização de procedimentos odontológicos cruentos em pacientes cirróticos sempre causou muito receio ao cirurgião-dentista pelo risco de sangramento no intra e pós-operatório. Devido a falta de compreensão sobre cirrose, hemostasia, e correlação entre exames laboratoriais muitas exodontias deixaram de ser realizadas e outras foram realizadas com a infusão de hemoderivados profilaticamente. Com novos estudos sobre hemostasia em pacientes cirróticos, nos quais ocorre a diminuição dos fatores de coagulação e anticoagulação, e o melhor entendimento sobre hemostasia rebalanceada, a comunidade odontológica começou a avaliar a necessidade real de infusão de hemoderivados para a realização de exodontias. O objetivo deste trabalho foi identificar a existência de eventos hemorrágicos durante e após exodontias de pacientes cirróticos, em fila de transplante de fígado, correlacionando o sangramento com exames de coagulação e quantificando o sangramento intra-operatório. Para isso foi realizado um estudo observacional, de caso-controle e de caráter quantitativo. A amostra foi composta por um grupo de estudo (GE), com 74 de pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado e um grupo controle (GC), com 74 pacientes normorreativos. Todos os pacientes foram submetidos a exames pré-operatórios de coagulação imediatamente antes dos procedimentos cirúrgicos. Foram estabelecidos os critérios propostos por Lockhart et al. (2003), para a definição de eventos hemorrágicos pós-operatórios e foi considerado sangramento anormal no intra-operatório perdas acima de 0,6 mL/min, de acordo com o trabalho de Buhatem Medeiros et al. (2017). Durante as exodontias o sangue perdido pelos pacientes era aspirado para posterior mensuração. Também foi contabilizado o tempo de duração do procedimento cirúrgico. O GE apresentou alterações em quase todos os exames de coagulação realizados (TP/INR, TTPa, TT, contagem de plaquetas, fator e atividade de von Willebrand, fibrinogênio, proteína C, antitrombina III). As médias do volume de sangramento intra-operatório e de sangramento por minuto no GE (5,36mL e 0,19mL/min, respectivamente) foram maiores do que as do GC (3,054mL e

0,11mL/min, respectivamente) ($p<0,05$). O sangramento no GE foi correlacionado com características clínicas e com os exames laboratoriais de coagulação. Com relação às características clínicas a ascite ($p=0,012$) e a presença de lesão periapical ($p=0,034$) se correlacionaram positivamente com o sangramento (mL/min). Com relação aos exames de coagulação, além de uma correlação positiva moderada no teste de agregação plaquetária com ácido araquidônico, não observamos correlação com o sangramento intra-operatório. Ainda que os pacientes do GE tenham apresentado uma quantidade maior de sangramento que o GC, esse sangramento não foi considerado anormal. Nenhum paciente apresentou eventos hemorrágicos intra ou pós-operatórios e não foi possível correlacionar o maior sangramento do GE com os exames de coagulação.

Palavras-chave: Cirrose hepática. Extração dentária. Hemorragia bucal. Hemostasia cirúrgica.

ABSTRACT

Franco JB. Evaluation of post-exodontic bleeding on liver pretransplant patients [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

The performance of crude dental procedures in cirrhotic patients has always caused great concern for dentists in terms of intra and post-operative bleeding risks. Due to the lack of understanding about cirrhosis, hemostasis and the correlation between bleeding and laboratory exams, a number of tooth extractions have not been performed or performed with the infusion of prophylactic hemoderivatives. With new studies about hemostasis on cirrhotic patients – in which there is a decrease in coagulation and anticoagulation factors – and a better understanding of rebalanced hemostasis, the dental community started to evaluate the real need for infusion of hemoderivatives to perform exodontia. The objective of this study was to identify the existence of hemorrhagic events during and after tooth extraction on cirrhotic patients in a liver transplant list, correlating the bleeding with coagulation tests and quantifying intraoperative bleeding. For this, observational, case-controlled and quantitative analysis were performed. The sample consisted of a study group (SG) with 74 cirrhotic patients in the liver transplant waiting list and a control group (CG) with 74 normoreactive patients. All patients underwent preoperative coagulation exams immediately before the surgical procedures. The criteria adopted for the definition of postoperative bleeding events was based on the criteria proposed by Lockhart et al. (2003). The abnormal bleeding in the intraoperative period was considered for losses above 0.6 mL/min – based on the work of Buhatem Medeiros et al. (2017). During the tooth extractions, the blood lost by the patients was aspirated for subsequent measurement. The duration of the surgical procedure was also taken into consideration. The SG presented alterations in almost all coagulation tests performed (TP/INR, TTPa, TT, platelet count, von Willebrand factor and activity, fibrinogen, protein C, protein S, antithrombin III, platelet aggregation). The average volume of intraoperative bleeding and bleeding per minute in the SG (5.36 mL and 0.19 mL/min, respectively) was greater than in the CG (3.054 mL and 0.11 mL/min, respectively) ($p < 0.05$). Bleeding in the SG was correlated with clinical characteristics and with

laboratory coagulation tests. Regarding clinical characteristics, only ascites ($p=0.012$) and the presence of periapical lesion ($p=0.034$) correlated positively with bleeding (mL/min). Regarding the coagulation tests, besides a moderate positive correlation in the platelet aggregation test with arachidonic acid, we did not observe any correlation with intraoperative bleeding. Although the patients of the SG presented a greater amount of bleeding than the CG, this bleeding was not considered abnormal. None of the patients presented intra or postoperative bleeding events and it was not possible to correlate the higher amount of bleeding from the SG with the coagulation tests.

Keywords: Liver Cirrhosis. Tooth Extraction. Oral Hemorrhage. Hemostasis, Surgical.

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Distribuição dos pacientes do GE e GC em relação a idade e ao sexo	56
Tabela 5.2- Distribuição dos pacientes do GE em relação a etiologia da cirrose.....	57
Tabela 5.3- Distribuição dos pacientes avaliados do GE e do GC em relação a morbididades	59
Tabela 5.4- Distribuição dos exames laboratoriais pré-operatórios solicitados para a realização das extrações dentárias.....	60
Tabela 5.5- Distribuição do volume de sangramento total, tempo de procedimento e volume de sangramento por minuto, observados nos GE e GC.....	62
Tabela 5.6- Distribuição dos pacientes do GE e GC em relação a presença de gengivite, lesão periapical, e presença de tecido de granulação.....	62
Tabela 5.7- Distribuição dos exames laboratoriais do GE em relação ao volume de sangramento total e volume de sangramento por minuto quando aplicado o teste de correlação de Spearman	63
Tabela 5.8- Distribuição das variáveis em relação a saúde bucal e complicações sistêmicas da cirrose, em relação ao volume de sangramento total (mL) e volume de sangramento por minuto (mL/min), no GE, em relação ao teste de Mann-Whitney	64
Tabela 5.9- Distribuição dos pacientes do GE em relação ao volume de sangramento total e os valores dos exames laboratoriais, aferição de pressão arterial, glicemia e valor de MELD	65
Tabela 5.10- Distribuição dos pacientes em relação ao último quartil do volume de sangramento (mL) por minuto em relação aos valores dos exames laboratoriais, e aplicação do Teste de Mann-Whitney	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de ética em pesquisa
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
GC	Grupo controle
GE	Grupo de estudo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HP	Hipertensão portal
Ht	Hematócrito
IH	Insuficiência hepática
INR	Razão Normalizada Internacional
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
NASH	Esteato-hepatite não alcoólica
OH	Alcoólica
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
SF	Soro fisiológico
SIG	Sistema Informatizado de Gerenciamento
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TP	Tempo de Protrombina
TT	Tempo de trombina
TTPa	Tempo de tromboplastina parcialmente ativado

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
mm ³	Milímetro cúbico
mL	Mililitro
dL	Decilitro
UI	Unidades internacionais
min	Minuto
®	Marca registrada
mg	miligrama
Segs	Segundos
mmHg	Milímetro de mercúrio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
2	REVISÃO DE LITERATURA	29
2.1	Saúde bucal no paciente cirrótico em fila de transplante hepático	29
2.2	Etiologia da cirrose e características demográficas dos pacientes	30
2.3	Exames Laboratoriais	31
2.4	Coagulopatia na doença hepática crônica	33
2.5	Sangramento trans e pós-operatório em odontologia	37
2.6	Transfusão de hemoderivados para procedimento odontológico cruento no paciente cirrótico	42
3	PROPOSIÇÃO	45
4	CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS	47
4.1	Aspectos éticos	47
4.2	Desenho do estudo	47
4.3	Casuística	48
4.4	Métodos	49
4.5	Financiamento	53
4.6	Análise Estatística	54
5	RESULTADOS	55
5.1	Dados demográficos e de anamnese	56
5.2	Dados dos exames laboratoriais	59
5.3	Dados do procedimento cirúrgico	61
5.4	Correlações com o volume de sangramento apresentado pelo GE com as variáveis do estudo	63
5.5	Estudo dos pacientes que apresentaram maior quantidade de sangramento no GE	64

6	DISCUSSÃO.....	67
7	CONCLUSÕES.....	73
	REFERÊNCIAS	75
	APÊNDICES	81
	ANEXOS.....	97

1 INTRODUÇÃO

O fígado, o maior órgão do corpo humano, está relacionado a muitas funções vitais que promovem o funcionamento do metabolismo de modo equilibrado, garantindo a homeostasia (Guyton, 1992; Castro, 1994; Mies et al., 1998).

Destacam-se como principais funções hepáticas, a função excretora (mecanismo de desintoxicação de drogas, toxinas, produtos do metabolismo da hemoglobina), o metabolismo de hormônios (inativação de hormônios esteroidais), a regulação do metabolismo de nutrientes (metabolismo energético e de carboidratos, metabolismo lipídico, metabolismo protéico), o armazenamento de substâncias (cobre, ferro, vitaminas lipossolúveis – A, D, E, K, vitamina B12, ácido fólico), a função endócrina (hidroxilação inicial da vitamina D, desiodinização da tiroxina em triiodotironina, síntese de IGF-1) e a formação e secreção da bile (Mies et al., 1998).

A renovação celular desse órgão acontece lentamente, porém, caso a lesão seja contínua ou se repita com frequência, ocorre a substituição do parênquima hepático por fibrose. Esse processo patológico, chamado de cirrose hepática, resulta em dois grandes eventos: a insuficiência hepática (IH) e a hipertensão portal (HP) (Mies et al., 1998).

A IH é responsável por sinais e sintomas característicos do comprometimento fisiológico do órgão como icterícia, hipercolesterolemia, desnutrição, desregulação do mecanismo glicídico, edemas, coagulopatias e anormalidades metabólicas que podem compreender impotência, diminuição da libido, diminuição de fâneros, ginecomastia, telangiectasias, aranhas vasculares e eritema palmar (Nunes; Moreira, 2006).

Associa-se à HP a formação de colaterais portossistêmicos (varizes) e a esplenomegalia, ocasionando hiperesplenismo e trombocitopenia (Nunes; Moreira, 2006).

Algumas complicações da cirrose podem ser dependentes de diversos mecanismos, como no caso da ascite, da encefalopatia hepática e das alterações hemorrágicas. No paciente cirrótico também se somam a todas essas complicações a possibilidade de acometimento de outros órgãos (síndrome hepatorenal, síndrome hepato-pulmonar e a cardiomiopatia cirrótica) e da instalação de processos infecciosos potencialmente fatais (peritonite bacteriana espontânea) (Nunes; Moreira, 2006).

Os processos hemorrágicos são de particular interesse já que aumentam de sobremaneira a morbimortalidade de pacientes em fila de transplante hepático. Os mecanismos envolvidos em eventos hemorrágicos incluem a deficiência de produção de fatores de coagulação e anticoagulação, a dilatação e o relaxamento da parede dos vasos causados pelo acúmulo de compostos nitrogenados (particularmente óxido nítrico – NO), a diminuição de plaquetas circulantes (em decorrência do sequestro hiperesplênico e da diminuição da produção de trombopoetina produzida no fígado) (Amitrano et al., 2002) e a alteração da função (adesão) plaquetária (vinculada a ação do NO e da amônia) (Shinya et al., 1996; Emerson et al., 1999). Soma-se a estes fatores a possibilidade de infecções bacterianas que serviriam de gatilho para liberar heparinóides endógenos (Kujovich, 2015).

Ainda que exista uma quantidade muito pequena de trabalhos publicados na literatura odontológica, os cirurgiões dentistas também se mostram particularmente preocupados com a possibilidade de eventos hemorrágicos durante cirurgias orais em pacientes cirróticos. As recomendações são para que sejam executados exames laboratoriais como tempo de protrombina (TP) e relação normatizada internacional (INR), tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) e contagem de plaquetas, e que, procedimentos invasivos, em pacientes com menos de $50.000/\text{mm}^3$ plaquetas e/ou $\text{INR} > 3$, somente sejam executados após transfusões (Douglas et al., 1998; Golla et al., 2004; Radmand et al., 2013). Cabe lembrar que essas recomendações refletem apenas as opiniões destes autores que se remeteram a antigos trabalhos publicados na área médica sobre intervenções cirúrgicas de grande porte.

Alguns estudos foram realizados em pacientes cirróticos no pré transplante hepático com a finalidade de verificar o sangramento pós-operatório em odontologia, mas ainda sem consenso na literatura a respeito de preparos específicos, como a transfusão de plasma fresco ou plaquetas, ou quais seriam os exames laboratoriais a serem avaliados para melhor predizer risco de sangramento nestes pacientes (Medina et al., 2018).

2 REVISÃO DA LITERATURA

O risco de sangramento e a abordagem de pacientes com patologias sanguíneas adquiridas, como a cirrose, tem sido abordados por vários autores, tanto na odontologia como na medicina, que vão desde revisões da literatura a estudos clínicos, abordando exames laboratoriais, infusões profiláticas de hemoderivados na prevenção de sangramentos e meios hemostáticos locais. O entendimento deste contexto proporciona melhor manejo e redução das intercorrências hemorrágicas após procedimentos odontológicos cruentos (Perdigão et al., 2012; Medina et al., 2018).

2.1 Saúde bucal no paciente cirrótico em fila de transplante hepático

Atualmente, temos uma preocupação em relação a saúde bucal de pacientes que apresentam comprometimento sistêmico ou que se encontram em fila de transplante de órgãos sólidos, ou de células tronco hematopoiéticas, pela relação entre saúde bucal, saúde sistêmica, resposta a tratamentos médicos e terapia imunossupressora após o transplante. Existe baixa evidência na literatura que correlacione as doenças da cavidade oral e complicações do transplante ou rejeição do órgão transplantado. Apesar disso, estudos afirmaram que é importante a avaliação odontológica prévia ao transplante para remoção de focos infecciosos, assim como os pacientes transplantados devem ser acompanhados frequentemente em relação a saúde bucal (Silva Santos et al., 2012; Radmand et al., 2013).

Independentemente da etiologia da doença hepática, uma condição bucal deficiente é observada em indivíduos que estão aguardando o transplante de fígado. Periodontite severa generalizada e abscesso periapical são as manifestações clínicas mais encontradas neste grupo de pacientes (Hicks, 2015).

Guggenheimer et al. (2005) realizaram um questionário de 8 perguntas sobre avaliação odontológica e incidência de infecção dentária no pré e pós-transplante, e necessidade de antibioticoterapia para a realização do procedimento odontológico, e

enviaram para centros transplantadores americanos. Foram enviados 768 questionários, sendo devolvidos 294 questionários preenchidos (38%). A maioria destes centros (80%) solicitavam rotineiramente a avaliação odontológica prévia aos transplantes, sendo 74% para transplante cardíaco. A presença de infecção dentária que levou ao cancelamento do transplante foi relatada por 101 centros (38%). Quadros de sepse de provável causa odontogênica foi relatado por 27% dos centros.

Os cuidados bucais antes e depois do transplante de fígado são essenciais para um melhor prognóstico e qualidade de vida dos pacientes. A principal preocupação, antes do transplante, é eliminar os focos orais de infecção, de origem dentária ou periodontal, sendo a exodontia o procedimento de escolha para a remoção mais efetiva para este momento de fase de doença (Ward; Weideman, 2006; Silva Santos et al., 2012; Pereira et al., 2016; Cocero et al., 2017). Esses procedimentos cirúrgicos devem ser precedidos de anamnese detalhada, avaliação de exames hematológicos e radiográficos (Hicks, 2015)

A realização de procedimentos odontológicos invasivos, como exodontias podem ser realizadas 24 a 48 horas antes do transplante hepático, desde que não apresentem intercorrências. Em casos de risco de complicações, o tratamento odontológico deve ser postergado de 1 a 2 semanas após o transplante (Radmand et al., 2013).

2.2 Etiologia da cirrose e características demográficas dos pacientes

Guggenheimer et al. (2007), avaliaram entre 2004 a 2005, 300 pacientes em fila de transplante hepático sendo que 57,7% eram do sexo masculino, com 48,8% com faixa etária variando entre 50 a 64 anos, sendo a infecção por vírus da hepatite B (VHB) ou C (VHC) responsável por 31,7%, seguido pelo uso crônico de álcool etílico em 26,7% (80 pacientes) dos quadros de cirrose.

Silva Santos et al. (2012) avaliaram 16 pacientes cirróticos em fila de transplante hepático, tendo como etiologias a infecção do VHC e uso crônico de álcool em 31,25%, VHC em 31,25%, uso crônico de álcool em 18,75%, e VHB e uso crônico de álcool em 12,5% e Doença de Wilson em 6,25%.

Hicks (2015) avaliaram retrospectivamente 500 prontuários de pacientes que se encontravam em fila de transplante de fígado e que foram submetidos a tratamento odontológico, sendo 214 pacientes com diagnóstico de cirrose não alcoólica, 170 pacientes por VHC e 94 pacientes pelo uso crônico de álcool. Os pacientes apresentaram idade média de 51,60 anos, sendo que os do sexo masculino representavam 63,4% dos pacientes.

2.3 Exames Laboratoriais

Os exames pré-operatórios apontados pela literatura como essenciais para verificar a hemostasia em pacientes cirróticos são contagem de plaquetas e TP/INR (Ward; Weideman, 2006; Perdigão et al., 2012; Helenius-Hietala et al., 2016; Pereira et al., 2016; Cocero et al., 2017; Medina et al., 2018).

Afdhal et al. (2008) e Peck-Radosavljevic (2017) explicaram que trombocitopenia foi observada entre 15 a 70% dos pacientes cirróticos, e que a mesma é devida a hipertensão portal e esplenomegalia, o que ocasiona o sequestro e destruição das plaquetas pelo baço, associado com a redução da produção de eritropoietina pela insuficiência hepática.

Ward e Weideman (2006) relataram que o valor do MELD (Model for End-Stage Liver Disease), exames de coagulação convencionais (TP/INR e TTPa) e contagem de plaquetas não são estatisticamente significantes para prever sangramento pós-operatório em pacientes cirróticos.

Apesar de algumas diretrizes que recomendaram o uso dos valores de INR na avaliação pré-operatória, Tripodi et al. (2006) relataram que seu uso leva a inconsistência na avaliação de deficiências na cascata de coagulação porque fatores anticoagulantes, que não são avaliados por esses testes, também podem estar

diminuídos. Afirmaram que testes alternativos devem ser desenvolvidos para prever o sangramento em pacientes hepatopatas.

Hong et al. (2012) citaram que o valor de INR não pode prever sangramento em paciente cirrótico em fila de transplante de fígado, pois o INR serve para avaliar progressão da doença hepática e não risco de sangramento.

Hicks (2015) afirmou que os valores de INR e contagem de plaquetas estarão alterados em pacientes cirróticos, mas que estes exames apresentam baixo valor preditivo em relação ao sangramento trans e pós-operatório. Mesmo assim, os testes laboratoriais essenciais para o paciente com insuficiência hepática antes de procedimentos odontológicos cruentos continuam sendo TP/INR, TTPa e contagem de plaquetas.

Segal et al. (2005), Rodríguez Martínez et al. (2016), Leonardi et al. (2017), Tripodi et al. (2017) e Labidi et al. (2019) ressaltaram que exames convencionais do coagulograma apresentam baixo valor preditivo de avaliação do risco de sangramento por avaliarem apenas os fatores de coagulação sanguínea, excluindo os fatores de anti-coagulação.

Perdigão et al. (2012) descreveram que alguns estudos fazem a relação entre baixos níveis de hematócrito (Ht) e o risco de sangramento, devido a uma deficiência da formação do tampão plaquetário, mas que no estudo não foi observado sangramento nos pacientes submetidos a extração dentária e Ht diminuído. Ressaltaram a importância do desenvolvimento de novos estudos que ajudem o dentista no entendimento de como realizar procedimentos cruentos neste grupo de pacientes e os limites da intervenção cirúrgica sem a administração de hemoderivados. Enfatizaram que os procedimentos podem ser realizados em nível ambulatorial, desde que se tenha um serviço de emergência médica/ odontológica como referência, e que meios hemostáticos locais são importantes no controle de sangramento pós-operatório.

Song et al. (2014) alertaram que testes convencionais da coagulação refletem tardiamente a hemostasia in vivo, pois se alteram quando os fatores de coagulação apresentam redução maior que 50%. Deste modo, alterações hemostáticas

complexas e multifatoriais, como as observadas na cirrose, são difíceis de serem analisadas com os testes convencionais da coagulação.

Hicks (2015) relatou que é essencial estimar o risco de sangramento antes de realizar qualquer procedimento invasivo, incluindo sondagem periodontal, em pacientes cirróticos. Os meios mais utilizados para avaliar o risco de sangramento incluem os testes TP, TTPa e contagem de plaquetas. Neste estudo, descobrimos que na insuficiência hepática os pacientes raramente excederam valores aceitáveis para esses testes, e que raramente são necessárias intervenções incluindo novas transfusões de plasma ou plaquetas congeladas.

Helenius-Hietala et al. (2016) e Leonardi et al. (2017) citaram que evidências recentes mostram que, mesmo em doença hepática terminal, concomitante com a redução da produção dos anticoagulantes, ocorre a produção de níveis elevados de fator VIII e fator de von Willebrand, preservando a produção de trombina e fibrina gerando um quadro de hemostasia rebalanceada.

Patel et al. (2016) afirmaram que ainda é incerto que um aumento do TP/INR pode prever sangramento em procedimentos médicos e odontológicos.

Cocero et al. (2017) relataram que em pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado ocorre uma redução do fator VII o que leva um aumento do TP/ INR.

O'Leary et al. (2019) relataram que o risco cirúrgico de pacientes com $\text{INR} > 1,5$ e contagem de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$ é ainda incerto.

2.4 Coagulopatia na doença hepática crônica

Amitrano et al. (2002) descreveram que a baixa interação entre as plaquetas, superfície endotelial e fatores da coagulação, implicam no prejuízo da agregação com ADP, adrenalina, colágeno, trombina e ristocetina, mas que esta associação ainda precisa ser mais bem estudada.

Tripodi et al. (2011) relataram que juntamente com a trombocitopenia grave outros fatores como hipertensão portal, disfunção epitelial, infecções bacterianas e disfunção renal podem comprometer o equilíbrio hemodinâmico e propiciar sangramento. O tratamento com agentes coagulantes ou plasma fresco congelado pode ser ineficaz no controle do sangramento, mas também prejudicial porque pode causar sobrecarga de fluido elevando a hipertensão portal. Ressaltaram que o aumento do risco de trombose associada a essas intervenções terapêuticas deve ser motivo de preocupação.

Lisman e Porte (2010) descreveram que as alterações hemostáticas observadas no paciente cirrótico têm relação com a trombocitopenia, redução dos fatores de coagulação e de anticoagulação, redução das proteínas fibrinolíticas, aumento dos níveis do fator VIII e do fator de von Willebrand.

Levi et al. (2011) citaram que testes convencionais de coagulação são realizados em amostra de plasma, e que não levam em consideração a interação dos fatores da coagulação com as plaquetas, os elementos celulares do sangue e o endotélio vascular.

Tripodi e Mannucci (2011) concluíram, que por conta da diminuição dos agentes coagulantes e anticoagulantes em pacientes cirróticos, o risco de eventos trombóticos é muito mais elevado que o risco de sangramento.

Weeder et al. (2014) salientaram que as novas diretrizes médicas para transplante ou biópsia hepática desaconselham as transfusões profiláticas, baseadas na contagem de INR e plaquetas. As orientações são no sentido de que se maneje, com transfusões ou antifibrinolíticos, apenas hemorragias ativas (no trans ou pós-operatório) e que, no pré-operatório, sejam tratadas infecções e otimizado o status renal do paciente. Os autores concluíram que em decorrência da magnitude do trauma cirúrgico e da duração do processo, seria difícil imaginar um desafio hemostático maior para o paciente do que o transplante hepático e, conseqüentemente, afirmaram que pequenos procedimentos invasivos não deveriam ser precedidos de transfusões sanguíneas profiláticas para corrigir INR e plaquetas.

Lisman e Stravitz (2015) sugeriram que hemostasia é uma interação dinâmica entre as plaquetas, fatores de coagulação e anticoagulação, e proteínas fibrinolíticas. A ocorrência de complicações hemorrágicas pode ser explicada pela redução do número de plaquetas, diminuição dos níveis de fatores de coagulação e dos inibidores da fibrinólise. A trombose tem sido atribuída a diminuição dos níveis plasmáticos dos anticoagulantes (proteína C e S e antitrombina).

Helenius-Hietala et al. (2016) e Leonardi et al. (2017) citaram que evidências recentes mostram que, mesmo em doença hepática terminal, concomitante com deficiências nos anticoagulantes naturais, o corpo pode produzir níveis elevados de fator VIII e fator de von Willebrand, preservando a produção de trombina e fibrina gerando um quadro de hemostasia rebalanceada.

Pereira et al. (2016) afirmaram que apesar da baixa contagem de plaquetas observadas nos pacientes cirróticos, estas apresentam alta funcionalidade devido ao aumento do fator de von Willebrand, e que o estado de hemostasia rebalanceada desencoraja a transfusão de plaquetas e plasma fresco apenas guiados pelo valor de TP/INR e contagem de plaquetas.

Stravitz et al. (2018) estudaram 1770 pacientes cirróticos adultos em relação ao sangramento, avaliando complicações hemorrágicas e transfusão de hemocomponentes por 7 dias após a admissão hospitalar. Estes pacientes apresentaram INR médio de 2,7 e contagem de plaquetas médio de 96.000/mm³. O sangramento advindo do trato gastrointestinal alto foi o mais encontrado. O sangramento foi relacionado a trombocitopenia do que ao valor de INR. Os autores colocaram que os episódios de sangramento não estão relacionados a coagulopatias, e sim a marcadores de inflamação sistêmica, configurando assim um prognóstico pior da doença e, estudos futuros, devem responder a uma importante pergunta: a transfusão pró-hemostática de componentes sanguíneos diminui as complicações hemorrágicas ou prejudica os pacientes cirróticos.

Labidi et al. (2019) citaram que apesar do paciente apresentar exames de TP/INR e TTPa alterados, ou seja, fatores de coagulação, que os fatores de anticoagulação também se encontravam diminuídos, e que os sangramentos no paciente cirrótico ocorrem a partir das alterações hemodinâmicas relacionadas a hipertensão portal, como doença avançada do fígado, ruptura de varizes de grande

calibre, aumento da tensão na parede do vaso, e a presença de infecções bacterianas, insuficiência renal e disfunções epiteliais.

Liu et al. (2020) estudaram estratégias de transfusão no paciente cirrótico, e relataram que o valor do INR/TP não deve ser parâmetro para a realização de transfusão de plasma fresco no paciente cirrótico. Observaram que a transfusão de plasma fresco ocasiona a diminuição da geração de trombina após a transfusão, aumento da hipertensão portal e hipervolemia. Em relação ao fibrinogênio, glicoproteína sintetizada no fígado, os autores relataram que em pacientes com cirrose pode ser encontrado fibrinogênio em uma concentração normal ou um pouco aumentada. Em pacientes cirróticos graves podem ser encontrados valores reduzidos, aumentando o risco de sangramento, e que, em alguns casos é preferível transfundir o fibrinogênio com o crioprecipitado do que plasma fresco, por este ser em volume maior. Os autores ressaltaram que ainda não existe protocolo definido em relação a transfusão do fibrinogênio. Ainda descreveram os possíveis risco das transfusões de hemoderivados como: processos inflamatórios, falência múltipla de órgãos, tromboembolismo venoso, infecções, aumento da hipertensão portal e risco maior de novo sangramento.

Em pacientes com doença hepática descompensada, anormalidades existem na hemostasia primária, coagulação e fibrinólise devido a alterações quantitativas e qualitativas das plaquetas, diminuição dos fatores coagulantes e anticoagulantes, e proteínas antifibrinolíticas. Embora algumas dessas mudanças resultem em capacidade de coagulação reduzida, elas são compensadas pela diminuição dos anticoagulantes. Parâmetros tradicionais de testes de laboratório como INR e contagem de plaquetas refletem apenas pequenas partes de componentes individuais do sistema de hemostasia e não refletem diretamente a coagulação ou estado de sangramento de um paciente específico (Northup; Reutemann, 2018).

2.5 Sangramento trans e pós-operatório em odontologia

Baudo et al. (1985) realizaram 62 exodontias em 33 pacientes cirróticos com contagem de plaquetas entre 30.000 e 90.000/mm³, assim como a realização de Normotest (marca comercial para análise do TP) com o valor médio de 24%, em que utilizaram como meio hemostático local o selante de fibrina (Tissucol®), não realizando reposição de hemoderivados, e não tiveram complicações hemorrágicas no pós-operatório.

Niederhagen et al. (2003) realizaram o atendimento de 39 pacientes com a realização de extração dentária, sendo realizado a infusão de plaquetas e plasma fresco em 8 pacientes, com sangramento importante no pós-operatório em 9 pacientes, com necessidade de hospitalização de 3 destes. Os autores concluíram que a demanda por tratamento odontológico cruento deve ser reconsiderada no pré-transplante devido a complicações na cicatrização e sangramento secundário, independentemente do manejo perioperatório. Propuseram que apenas extrações absolutamente necessárias sejam realizadas antes do transplante, e que as demais sejam realizadas após o transplante quando o fígado apresentar função estabilizada.

Ward e Weideman (2006) realizaram um estudo retrospectivo avaliando risco de sangramento em 30 pacientes em fila de transplante de fígado, nos quais foram realizados 35 exodontias. Esses pacientes foram divididos em três grupos de risco (baixo, médio e alto) de acordo com a quantidade e complexidade de dentes a serem extraídos. No pré-operatório eram administrados plaquetas e plasma fresco congelado, de acordo com o grupo de risco cirúrgico, contagem de plaquetas e o valor de INR. De acordo com esse protocolo, eram infundidos os pacientes de baixo risco cirúrgico com plaquetas <50.000/mm³ ou INR>4; de médio risco cirúrgico com plaquetas <50.000/mm³ ou INR>3, e de alto risco cirúrgico com plaquetas <80.000/mm³ ou INR>2. Como meio hemostático locais foi realizado a remoção de tecido de granulação, sutura em massa e compressão local com gaze. Controle de uma semana de pós-operatório foi realizado para todos os pacientes, presencial ou por telefone. Dos 35 procedimentos, 17 foram incluídos como de baixo risco, sendo que para 8 (47%) procedimentos foram infundidos plaquetas, e em 1 paciente foi realizado infusão de plasma fresco. Somente 1 paciente deste grupo teve

sangramento pós-operatório, com necessidade de internação e transfusão. O grupo de médio risco contou com 8 pacientes, com infusão de plaquetas em 2 pacientes, e 1 complicação hemorrágica no pós-operatório. No grupo de alto risco tiveram alocados 10 pacientes, sendo 4 infundidos com plaquetas, e 5 pacientes evoluíram com sangramento importante no pós-operatório, sendo necessária hospitalização, com tempo médio de internação de 4 dias. Os pacientes com sangramento oral tiveram que ser reabordados. Neste estudo, os pacientes receberam a infusão de plasma fresco e/ ou plaquetas no pré-operatório, sendo que não houve correlação entre a presença de sangramento com a administração profilática dos hemoderivados.

Valerin et al. (2007) estudaram a correlação entre o índice Child-Pugh associado ao risco de complicações hemorrágicas em pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado. Estudo retrospectivo que avaliou 52 pacientes, com média de 46 anos de idade, sendo 77% do sexo masculino, com a realização de 45 exodontias e 7 tratamentos periodontais, nos quais 15 pacientes receberam infusão de hemoderivados no pré-operatório para a realização dos procedimentos, e 13 pacientes receberam infusão no pós-operatório por complicações hemorrágicas. Os autores concluíram que o grupo que precisou da infusão de hemoderivados apresentou maior score Child-Pugh, maior valor de bilirrubina e TP/INR, e menor contagem de plaquetas. Ascite foi um achado clínico comum no grupo que necessitou reposição de hemoderivado. Juntamente com exames convencionais para avaliar o risco de sangramento, o índice Child-Pugh pode ser associado ao risco de complicações hemorrágicas.

Lisman e Porte (2010) afirmaram a necessidade da realização de estudos randomizados controlados para a avaliação da eficácia e segurança para a realização de exodontia sem a necessidade de transfusão de hemoderivados, visto que atualmente esta correção ocorre através da análise de exames laboratoriais.

Hong et al. (2012) avaliaram retrospectivamente o prontuário de 90 pacientes em fila de transplante de fígado submetidos a extração dentária, com a realização de 69 exodontias. Os valores de INR pré-operatórios variaram de 0,8 até 2,5, com média de 1,2, sendo que 9 pacientes apresentaram valor de INR entre 1,5 e 2. A principal medida hemostática local empregada foi a sutura isoladamente podendo ser associada a esponja de fibrina. Não foram observadas complicações hemorrágicas no

pós-operatório, e nenhum paciente necessitou de transfusões prévias aos procedimentos cirúrgicos. Os autores ressaltaram que é seguro realizar procedimentos cirúrgicos orais em pacientes com doença hepática com valores de INR < 2,0.

Perdigão et al. (2012) realizaram um estudo prospectivo para avaliação do sangramento após exodontias em 23 pacientes cirróticos em fila de transplante hepático, e para verificar a eficácia de duas manobras hemostáticas locais (grupo 1: pressão local com uso de gaze embebida em ácido tranexâmico e grupo 2: pressão local com uso de gaze sem ácido tranexâmico). Foram realizados 35 procedimentos de exodontia, com idade média de 43,17 anos. Foram incluídos apenas pacientes que apresentavam contagem de plaquetas maior ou igual a 30.000/mm³ e INR igual ou inferior a 3,0. Foram realizadas 84 extrações simples. Além disso, em ambos os grupos foram utilizadas esponjas hemostáticas absorvíveis e suturas transversais como manobras hemostáticas padrão. Todos os pacientes foram reavaliados dentro de sete dias para controle pós-operatório. Complicação hemorrágica foi verificada em apenas 1 paciente (2,9%) (INR=2,5 e plaquetas 50.000/mm³), com controle do sangramento com a realização de compressão com gaze no local. Os autores afirmam ser seguro realizar extrações dentais em pacientes cirróticos que apresentem contagem de plaquetas maior ou igual a 30.000/mm³ e INR igual ou inferior a 3,0 no pré-operatório sem a necessidade de transfusão profilática de hemoderivados.

Hicks (2015) avaliou, retrospectivamente, exodontias realizadas em 364 pacientes cirróticos, com valor de INR entre 0,9 e 3,6, TTPa entre 13 a 70 segundos, e contagem de plaquetas de 16.000 a 391.000 (média de 92.000/mm³). Em 65 pacientes foram realizadas a infusão de plaquetas para a realização de exodontia devido a contagem de plaquetas ser inferior a 50.000/mm³. Foi utilizado esponja de celulose como meio hemostático local. Não foi necessário a infusão de plasma fresco. Autor não relatou o número de sangramento no pós-operatório.

Helenius-Hietala et al. (2016) avaliaram, retrospectivamente, prontuários de 134 pacientes cirróticos que necessitavam de extração dentária, sendo que 12 pacientes tiveram complicações hemorrágicas no pós-operatório. Comparando estes pacientes com os que não sangraram, foi observado valor de MELD maior (19 vs 14), valor de INR maior (2,0 vs 1,4) e menor quantidade de plaquetas (114.000 vs

136.000/mm³). Transfusões foram administradas a 61 pacientes de acordo com valores de INR (>2,0) e contagem de plaquetas pré-operatórias (< 100.000/mm³). Sangramento importante foi observado nos pacientes com contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm³ e valor de INR>1,5. As medidas hemostáticas locais utilizadas foram a sutura e gaze embebida em ácido tranexâmico líquido. Os pacientes foram orientados a entrar em contato em caso de sangramento, e o controle pós-operatório foi realizado dentro de sete dias. Doze pacientes retornaram com sangramento pós-operatório, porém de fácil manejo (alvéolo foi resuturado, aplicação de esponja de fibrina, ácido tranexâmico foi aplicado em gazes e/ou bochechos e compressão com gaze). Concluíram que o uso de infusão de hemoderivados profilaticamente são ineficazes para o controle de sangramento. Não correlacionam dente extraído, ou dificuldade de extração com os episódios de sangramento.

Pereira et al. (2016) avaliaram prontuários de 43 pacientes cirróticos em fila de transplante hepático nos quais foram realizados 116 exodontias, sendo 31 pacientes do sexo masculino, com média de 50,9 anos de idade. Infusão de plaquetas foi realizado em 7 pacientes devido a contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm³. Complicações hemorrágicas foram observados em um paciente, com complicações em dois momentos diferentes, um durante e outro após a exodontia, sendo realizado infusão de plaquetas prévia aos dois procedimentos. Os autores concluem que devido aos baixos índices de complicações pós-operatórias, os procedimentos odontológicos cruentos podem ser considerados seguros, neste grupo de pacientes.

Patel et al. (2016) realizaram extrações dentárias múltiplas e instalação de próteses imediatas, em uma paciente em fila de transplante de fígado, devido a infecção do VHC, com contagem de plaquetas de 32.000/mm³, e infundiram plaquetas para a realização dos procedimentos. Os autores reforçam que a infusão de plaquetas foi realizada devido a extensão dos procedimentos, mas que não seria uma rotina para procedimentos odontológicos menores. Paciente evoluiu sem complicações hemorrágicas. Os autores afirmaram que alguns fatores devem ser avaliados em relação ao risco de sangramento como a extensão do procedimento a ser realizado, sítio cirúrgico, planejamento do procedimento e fatores sistêmicos. Ainda ressaltaram que exames laboratoriais de rotina devem ser avaliados como hemograma completo, contagem de plaquetas, TP/INR e TTPa.

Cocero et al. (2017) realizaram um estudo retrospectivo com 318 pacientes em fila de transplante de fígado nos quais foram realizados um total de 1183 exodontias (358 simples e 825 múltiplas, sendo realizado extração de 542 molares, 254 exodontias simples e 288 exodontias múltiplas). Os autores categorizaram os pacientes do estudo de acordo com a etiologia cirrose em três grupos: grupo 1 (cirrose alcoólica), grupo 2 (hepatites virais) e grupo 3 (outras etiologias). Os pacientes também foram categorizados de acordo com os valores laboratoriais pré-operatórios de INR e contagem de plaquetas em: procedimento eletivo ($\text{INR} < 2,5$ e plaquetas $> 40.000/\text{mm}^3$) e procedimento de urgência ($\text{INR} > 2,5$ e plaquetas $< 40.000/\text{mm}^3$). Os pacientes do grupo procedimento de urgência receberam plaquetas e/ou plasma fresco congelado antes dos procedimentos cirúrgicos. A idade média foi 55 (48-60) anos para pacientes do grupo 1 e 2, e 52 (43–59) anos para o grupo 3. Manobras hemostáticas locais como esponja de fibrina e ácido tranexâmico foram utilizadas. Os pacientes foram acompanhados no pós-operatório por um, três e sete dias. Foram observados 12 episódios de intenso sangramento em 10 (3,1%) pacientes de ambos os grupos (eletivo e urgência). Todas essas complicações hemorrágicas foram manejadas dentro de ambiente ambulatorial sem necessidade de intervenção hospitalar. O sangramento não estava correlacionado com a etiologia da cirrose e nem exodontia de dentes molares. Os autores ressaltaram que pacientes cirróticos com contagem de plaquetas acima de $40.000/\text{mm}^3$ e $\text{INR} < 2,5$ podem ser considerados como pacientes de baixo risco para eventos hemorrágicos. Pacientes com $\text{INR} > 2,5$ e contagem de plaquetas inferior a $40.000/\text{mm}^3$, apresentam alto risco para sangramento. Os autores não correlacionaram o uso de transfusões e a ocorrência de sangramento pós-operatório.

Medina et al. (2018) realizaram um estudo retrospectivo, avaliando o prontuário de 190 pacientes com cirrose em fila de transplante hepático, com média de 51,27 anos de idade. Uma semana antes da cirurgia todos os pacientes executavam exames pré-operatórios obrigatórios (hemograma e INR) e alguns também fizeram TTPa, uréia e creatinina (que não eram obrigatórios). Grande parte dos pacientes apresentou alterações nos exames laboratoriais, sendo a trombocitopenia (contagem de plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$) constatada em 183 pacientes (95,80%), anemia em 129 (67,90%), alterações de leucócitos em 110 (57,80%) e INR em 145 (76,31%). Nenhum paciente recebeu hemoderivados antes dos procedimentos cirúrgicos. Foram

extraídos 333 dentes de 190 pacientes que apresentavam contagem de plaquetas variando de 16.000/ mm³ a 216.000/mm³, e INR de 1 a 3. Os pacientes foram reavaliados dentro de uma semana pós-operatória. Doze pacientes (6,31%) apresentaram alguma complicação hemorrágica intra-operatório e 12 apresentaram complicação hemorrágica pós-operatória. Como medidas hemostáticas locais foram empregadas: sutura, compressão com gaze e esponja de fibrina. Em todos os casos o sangramento foi controlado apenas com medidas hemostáticas locais (cola cirúrgica de n-butil cianoacrilato e pasta de ácido tranexâmico intra-alveolar e sobre a sutura) e sutura. Os autores afirmaram que é seguro realizar extrações dentais em pacientes cirróticos com contagem de plaquetas >16.000/mm³ e INR < 3,0 sem a necessidade de transfusão de hemoderivados prévia ao procedimento cirúrgico.

Efeoğlu et al. (2019) estudaram 50 pacientes cirróticos com o objetivo de comparar qual seria o melhor meio hemostático local (quitosana ou surgicel) após as exodontias, e se o valor de MELD e o tipo de dente extraído poderiam ter relação com sangramento também. Foi infundido plasma fresco em 32 pacientes devido ao INR com valor superior a 1,4. Não foi infundido plaquetas. Não ocorreu nenhuma complicação no pós-operatório, e não houve correlação entre os dados estudados. Os autores afirmaram que o protocolo utilizado na abordagem do paciente cirrótico deve ser seguido por todos os colegas quando forem realizar a abordagem neste grupo de pacientes.

2.6 Transfusão de hemoderivados para procedimento odontológico cruento no paciente cirrótico

Patel et al. (2016) relataram os efeitos adversos relacionados a transfusão de hemoderivados como aloimunização, infecção, infecção pulmonar aguda, lesão circulatória associada a sobrecarga, doença do enxerto versus hospedeiro, reações alérgicas e pirogênicas e sobrecarga de ferro.

Helenius-Hietala et al. (2016) citaram que transfusões profiláticas hemoderivados (plaquetas e plasma fresco) são frequentemente ineficazes, podendo até ser prejudicial pelos riscos biológicos e de alteração da hemostasia rebalanceada, além do dano ocasionado pela sobrecarga de fluido associada ao aumentar do risco de sangramento pelo aumento hipertensão portal.

Em relação a transfusão de hemoderivados para a realização de procedimentos odontológicos cruentos, ou autores preconizaram infusão de plaquetas para contagem inferior a $100.000/\text{mm}^3$, Pereira et al. (2016) para contagem inferior a $50.000/\text{mm}^3$ e Cocero et al. (2017) para contagem inferior a $40.000/\text{mm}^3$.

Medina et al. (2018) citaram que a transfusão de hemoderivados não deve ser realizado devido ao baixo risco de sangramento proveniente de procedimento odontológico cruento, além do risco biológico de contaminação, custo elevado e o desequilíbrio em relação a hemostasia rebalanceada.

3 PROPOSIÇÃO

Objetivo principal

Identificar a existência de eventos hemorrágicos durante e após exodontias de pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado.

Objetivos secundários

- Quantificar o sangramento intra-operatório de pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado e compará-lo ao sangramento de pacientes normorreativos.
- Correlacionar exames laboratoriais de coagulação com a existência de eventos hemorrágicos intra e pós-operatórios, e com a quantidade do sangramento apresentada pelos pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado.

4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consistiu em uma investigação observacional, de caso-controle, de caráter quantitativo.

4.1 Aspectos éticos

Os pacientes convidados a participar da pesquisa foram esclarecidos verbalmente quanto aos objetivos, métodos, benefícios e possíveis intercorrências. Todos os esclarecimentos também constaram da parte do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndices A e B), que o paciente leu, compreendeu e assinou.

O TCLE foi elaborado de acordo com a Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2013).

Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (nº de parecer: 2.181.425) (Anexo A) e pelo CEP da Faculdade de Odontologia da USP (FOUSP) (nº de parecer: 2.201.779) (Anexo B).

4.2 Desenho do estudo

Foi baseado na aplicação de questionários para caracterização sócio demográfica da amostra, na avaliação do volume de sangramento intra-operatório e complicações hemorrágicas no intra e pós-operatório.

4.3 Casuística

Cálculo amostral

A amostra foi dimensionada utilizando o software EpiinfoTM® versão 7.2.0.1 e os resultados obtidos por Lillis et al. (2011) e Medina et al. (2018) na avaliação de sangramento prolongado imediato após exodontias em pacientes normorreativos e em hepatopatas crônicos, respectivamente. Para um poder de amostra de 80%, um nível de significância de 5%, a probabilidade para o grupo controle de 0,4% e a probabilidade para o grupo de estudo de 12,5%, obteve-se uma amostra de 64 indivíduos para cada grupo. A fim de minimizar possíveis perdas, o tamanho da amostra foi acrescido em 10%, resultando em uma amostra ideal de 71 indivíduos no grupo de estudo e 71 no controle.

Grupos da pesquisa

A amostra foi composta por dois grupos de pacientes, sendo um grupo de estudo e um grupo controle.

Grupo estudo (GE)

Pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado do Serviço de Transplante de Fígado do HCFMUSP, no período de maio de 2018 a dezembro de 2019.

Grupo controle (GC)

Pacientes normorreativos, que procuraram a Divisão de Odontologia do Instituto Central do HCFMUSP e que apresentaram indicação de exodontias. Para este estudo foram considerados pacientes normorreativos os que, na anamnese, não relataram nenhuma doença sistêmica crônica que ocasionasse alteração de coagulação ou uso de medicações anticoagulantes ou antiplaquetárias.

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade e que consentiram e assinaram o TCLE.

A) Grupo de estudo

Os pacientes inscritos na Lista Única do Sistema Informatizado de Gerenciamento (SIG) do Sistema Nacional de Transplantes (SNT), e que apresentaram indicação de exodontias.

B) Grupo Controle

Grupo composto por colaboradores do HCFMUSP encaminhados pelo serviço médico do hospital, por queixa odontológica, e que necessitaram de exodontias.

Crítérios de não inclusão**A) Grupo estudo**

Foram excluídos da pesquisa pacientes que apresentaram, a critério médico, importante instabilidade em sua condição sistêmica que impossibilitasse a realização de procedimentos cruentos ou pacientes que estivessem fazendo uso de fármacos anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários.

B) Grupo controle

Foram excluídos os pacientes que apresentaram exames laboratoriais com alterações de coagulação ou que estavam fazendo uso de fármacos anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários.

4.4 Métodos**Exame clínico**

Após a assinatura do TCLE os pacientes foram submetidos a exame clínico completo, constando de anamnese e exame físico. Nos pacientes do GE foram colhidos dados que fazem parte de um questionário elaborado exclusivamente para este estudo (Apêndice C), constando de anamnese e exame físico. Os pacientes do GC foram submetidos ao procedimento usual de exame clínico da Divisão de Odontologia do HCFMUSP, composto de identificação geral, antecedentes de saúde e odontograma (Apêndice D).

A anamnese foi composta pelas seguintes informações: sexo, idade, morbidades, causa provável da cirrose, MELD e complicações da cirrose (hipertensão portal, colaterais porto-sistêmicos, ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta, síndrome hepato-renal, esplenomagalia, hiperesplenismo, peritonite bacteriana espontânea (PBE), hepatocarcinoma). As informações foram colhidas do paciente, do acompanhante ou do prontuário médico do paciente.

O exame físico extra oral constou da identificação de sinais clínicos de ascite.

Exames complementares

Como a avaliação odontológica faz parte do preparo prévio ao transplante de fígado, todos os pacientes realizaram radiografia panorâmica. Os pacientes que apresentavam indicação para a realização de exodontias eram orientados a comparecerem para a coleta de exames laboratoriais de sangue pouco antes de serem submetidos ao procedimento cirúrgico.

Exames hematológicos e bioquímicos

Os pacientes do GE e do GC foram encaminhados à Divisão de Laboratório Central do Instituto Central do HCFMUSP para a coleta de sangue e posterior realização de exames laboratoriais.

Nos pacientes do GE foram realizados:

- a) hemograma completo (com plaquetas),
- b) Tempo de Protrombina (TP) em porcentagem, segundos, razão e razão normalizada internacional (INR),
- c) tempo de trombina (TT),
- d) tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa),
- e) agregação plaquetária (ADP, adrenalina, ácido araquidônico e ristocetina),
- f) fibrinogênio,
- g) proteína C,
- h) proteína S,
- i) antitrombina,
- j) quantidade e atividade do fator de von Willebrand,

- k) uréia
- l) creatinina.

Nos pacientes do GC foram realizados apenas exames pré-operatórios convencionais (hemograma completo, TP, TTPa, TT).

Todos os exames laboratoriais foram realizados imediatamente antes do procedimento cirúrgico. A realização destes exames seguiu a rotina da Divisão de Laboratório Central do Instituto Central do HCFMUSP.

Procedimentos cirúrgicos

As exodontias foram realizadas no mesmo dia da coleta dos exames laboratoriais, sendo todas realizadas pelo mesmo cirurgião-dentista, tanto no GE quanto no GC. Antes do procedimento cirúrgico, foram realizadas a aferição da pressão arterial e da glicemia capilar.

A anestesia foi executada através de técnica intrabucal, por bloqueio regional e complementação infiltrativa local (no caso de dentes inferiores) ou por infiltração local (no caso de dentes superiores), com cloridrato de prilocaína, 30 mg e Felipressina (octapressin), 0,03 UI (no máximo 8 tubetes de 1,8 ml cada um).

A exodontia foi realizada por meio de técnica cirúrgica minimamente traumática, de acordo com os procedimentos preconizados por Medeiros et al. (2011), que incluem sindesmotomia, luxação, avulsão dentária, curetagem periapical, irrigação abundante com soro fisiológico 0,9% (SF) e sutura com fio de seda ou nylon 3-0

O tempo cirúrgico foi aferido em minutos e foi contabilizado desde a sindesmotomia até não ser observado mais sangramento no local da exodontia.

Durante o procedimento o leito cirúrgico foi irrigado com SF 0,9% e o sangue e o soro fisiológico intra-alveolares foram aspirados por meio de um sistema coletor de secreção de vias aéreas composto por: frasco coletor transparente graduado (Figura 4.1); tampa com vias para conexão dos tubos, rosca e anel de vedação interna; tubo de extensão para conexão com a sonda de aspiração; conector cônico para conexão com o tubo de aspiração do vácuo hospitalar. A quantidade de sangue perdido pelo paciente foi determinada subtraindo-se a quantidade de líquido presente no sistema

coletor da quantidade de SF 0,9% utilizado para a irrigação intra-alveolar. O aspirador do equipo odontológico foi utilizado apenas para aspirar a saliva, sendo esta descartada e não contabilizada. Foi considerado sangramento anormal a perda de mais de 0,6mL/min de sangue no intra-operatório (Buhatem Medeiros et al., 2017).

Figura 4.1- 1A- Frasco coletor transparente graduado; 1B- Aspiração do sangue após o procedimento de extração dentária; 1C- Mensuração do volume de sangue com seringa graduada

Fonte: A autora.

Caso os pacientes apresentassem sangramento muito intenso seriam submetidos a manobras hemostáticas locais com a utilização, a critério do operador, de ácido tranexâmico (pasta de ácido tranexâmico macerado com soro fisiológico intra e/ou extra-alveolar), adesivo tissular (n-butil-2-cianoacrilato – Histoacryl®), selante de fibrina (Beriplast®, Evicel®, Tissucol®), esponja hemostática (Hemospon®, Gelfoam®), hemostático absorvível de celulose oxidada regenerada (Surgicel®, Emosist®, Curacel®).

O procedimento cirúrgico foi considerado concluído após a observação de que não havia nenhum sangramento.

Recomendações pós-operatórias padrão foram fornecidas aos pacientes após o procedimento cirúrgico e todos os pacientes foram medicados com analgésicos (dipirona ou paracetamol por, no máximo 3 dias).

Os pacientes que apresentassem sinais clínicos de infecção seriam medicados com amoxicilina 500 mg, de 8 em 8 horas por 7 dias. Para pacientes alérgicos seria utilizada clindamicina.

Foi utilizado como definição de complicações hemorrágicas pós-operatórias os critérios propostos por Lockhart et al. (2003): a) mais de 12 horas de sangramento; b) necessidade de retorno do paciente ao serviço; c) presença de grandes hematomas ou equimoses; d) necessidade de transfusão sanguínea.

Todos os pacientes foram reavaliados após uma semana, sendo orientados a retornar imediatamente em caso de sangramento. Caso os pacientes apresentassem sangramento tardio seriam submetidos às mesmas manobras locais para cessar o sangramento. No caso de impossibilidade de conter o sangramento os pacientes seriam internados no HCFMUSP e seriam administrados sangue total, plasma fresco congelado ou concentrado de plaquetas, a critério médico.

4.5 Financiamento

Esta pesquisa foi realizada com auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (nº 2017/18938-6).

4.6 Análise Estatística

Os dados foram analisados no software Statistical Package for the Social Science (SPSS® for Windows, versão 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Previamente às análises, foi aplicado o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors, que atestou distribuição não-paramétrica dos dados. Foi realizada análise descritiva para obtenção de frequências, medidas de tendência central e dispersão. Foi aplicado o teste de Mann-Whitney para comparação entre os grupos quanto ao volume de sangramento e exames laboratoriais. Foi aplicado o teste de Qui-quadrado e o teste de Fisher para comparação entre os grupos e morbidades, e entre os grupos e condição local adjacente ao dente extraído. Foi A correlação de Spearman foi utilizada para relacionar o volume de sangramento e dados laboratoriais. Foram considerados estatisticamente significativos valores $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

Para compor o GE (n=74) avaliamos 204 pacientes cirróticos em fila de transplante hepático, no período de maio de 2018 a dezembro de 2019. Dentre esses, 96 pacientes apresentavam indicação de extração dentária. Foram operados 84 pacientes, sendo 10 pacientes excluídos da pesquisa por não terem realizado todos os exames laboratoriais necessários. No GE, composto por 74 pacientes, foram realizadas 95 exodontias (Fluxograma 5.1).

Fluxograma 5.1- Formação do grupo de estudo (GE)

Fonte: A autora.

O GC foi formado por 74 pacientes normorreativos que apresentavam indicação de exodontia. Para compor o GC foi necessário avaliar 280 pacientes, sendo que destes, 145 apresentavam indicação de exodontias. Após a aplicação dos critérios de exclusão, obtivemos 74 pacientes, sendo realizadas 83 exodontias (Fluxograma 5.2).

Fluxograma 5.2- Formação do grupo de controle (GC)

Fonte: A autora.

5.1 Dados demográficos e de anamnese

Como podemos observar na tabela 5.1, temos para o GE o valor de idade média de 55,03 anos, e em relação ao sexo 19 pacientes (25,67%) do sexo feminino e 55 (74,33%) do sexo masculino. Para o GC obtivemos idade média de 36 anos, sendo 58 pacientes (78,37%) do sexo feminino e 16 pacientes (21,63%) do sexo masculino.

Tabela 5.1- Distribuição dos pacientes do GE e GC em relação a idade e ao sexo

Variável		GE (n=74) (%)	GC (n=74) (%)
Sexo	Feminino	19 (25,67%)	58 (78,37%)
	Masculino	55 (74,33%)	16 (21,63%)
Idade (anos)	Média	55,03	36
	Mediana	57	34
	Mínimo	27	18
	Máximo	71	68

Fonte: A autora.

O valor médio do MELD dos pacientes do GE foi de 18,58 (mínimo=7; máximo=40; mediana=18). A principal etiologia para a cirrose foi o VHC em 26 pacientes (35,13%) e o etilismo em 23 pacientes (31,08%) (Tabela 5.2).

Tabela 5.2- Distribuição dos pacientes do GE em relação a etiologia da cirrose

Etiologia da Cirrose	Número de Pacientes
VHC	26
OH	23
CRIPTOGÊNICA	5
HEPATITE AUTOIMUNE	4
CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA	3
VHB	2
ESTEATOSE HEPÁTICA	2
MEDICAMENTOSA	2
NASH	2
ESQUITOSSOMOSE	1
COLANGITE ESTENOSANTE PRIMÁRIA	1
DOENÇA DE WILSON	1
AMILOIDOSE	1
POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA	1
Total Geral	74

Legenda: VHC (vírus da hepatite C); OH (álcoolica); VHB (vírus da hepatite B); NASH (esteato-hepatite não álcoolica).

Fonte: A autora.

As complicações advindas da cirrose foram coletadas do prontuário médico, com a presença de 100% de hipertensão portal, varizes esofágicas, e hiperesplenismo. Outras complicações no GE foram encontradas como ascite (59,5%), halitose hepática (36,48%) hemorragia digestiva alta (27%), encefalopatia (9,5%) e PBE (6,8%) (Gráfico 5.1).

Gráfico 5.1- Distribuição dos pacientes do GE em relação as complicações decorrentes da cirrose observadas nos prontuários médicos dos pacientes avaliados pelo serviço de odontologia

Legenda: PBE (peritonite bacteriana espontânea).

Fonte: A autora.

Em relação as morbidades secundárias avaliadas através do prontuário médico dos pacientes dos GE e GC, temos como condição mais prevalente no GE a plaquetopenia (plaquetas < 150.000/mm³), seguida por anemia, *Diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), osteoporose/ osteopenia e nefropatias. No GC temos como alteração sistêmica mais prevalente a HAS seguida por DM (Tabela 5.3).

Quando comparadas as alterações sistêmicas observamos que hipertensão arterial sistêmica, nefropatias, diabetes, anemia e plaquetopenia são estatisticamente mais prevalentes no GE (Tabela 5.3).

Tabela 5.3- Distribuição dos pacientes avaliados do GE e do GC em relação a morbididades

Morbidades	GE (n=74)		GC (n=74)		p
	Sim	Não	Sim	Não	
HAS	24	50	12	62	0,035^{(1)*}
Nefropatias	7	67	0	74	0,013^{(2)*}
DM	20	54	5	69	0,002^{(2)*}
Anemia	51	23	1	73	<0,001^{(2)*}
Osteopenia/Osteoporose	4	70	0	74	0,120 ⁽²⁾
Plaquetopenia	66	8	0	74	<0,001^{(2)*}

⁽¹⁾ Teste Qui-Quadrado; ⁽²⁾ Teste Exato de Fischer; *Significância estatística

Legenda: HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: *Diabetes mellitus*.

Fonte: A autora.

5.2 Dados dos exames laboratoriais

Para os pacientes do GE que apresentavam a indicação de extração dentária foram solicitados exames laboratoriais de rotina e específicos para a avaliação da coagulação sanguínea. Para o GC foram solicitados exames hematológicos de rotina para o pré-operatório de exodontias, os quais não apresentaram alterações em relação as referências dos exames.

Avaliando a média e mediana dos exames laboratoriais do GE observamos diminuição de série vermelha, plaquetas, antitrombina III e proteína C, e aumento de TP/INR, TTPa, TT, fator e da atividade von Willebrand, quando comparados aos valores de referência (Tabela 5.4).

Para o GE, observamos desde os valores de série vermelha e plaquetas dentro da sua normalidade até valores muito reduzidos, chamando a atenção para valor de eritrócito de 2,49 milhões/mm³ e plaquetas de 21.000/mm³. Para os exames que compuseram o coagulograma temos: valores de TP/INR, TTPa e TT variando desde a normalidade até um valor máximo como TP de 27,6 segs, INR de 2,44, TTPa de 48,8 segs e TT de 29,5 segs (Tabela 5.4).

Para o GE foi realizado o exame de agregação plaquetária, o qual possui uma limitação técnica que inviabiliza a sua execução quando a quantidade de plaquetas é inferior a 90.000/mm³. Assim, o exame de agregação plaquetária com ADP,

adrenalina, colágeno e ácido araquidônico foi executado em 16 pacientes, e com ristocetina em 13 pacientes (Tabela 5.4).

Em relação aos exames laboratoriais pré-operatórios de rotina solicitados (hemograma e coagulograma completo) para ambos os grupos, observamos que os valores do GE apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparados ao GC (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 - Distribuição dos exames laboratoriais pré-operatórios solicitados para a realização das extrações dentárias

	Grupo Estudo					Grupo Controle				p ⁽¹⁾
	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	
HB (g/dL)	74	11,78	12,00	6,50	15,40	13,32	13,15	10,80	16,20	<0,001*
Plaquetas (mm ³)	74	86.041	76.500	21.000	263.000	266.824	265.500	152.000	430.000	<0,001*
TP (Segs)	74	15,87	15,35	10,80	27,60	11,84	11,85	10,80	13,40	<0,001*
INR	74	1,36	1,30	0,95	2,44	1,02	1,02	0,94	1,16	<0,001*
TTPA (Segs)	74	33,66	33,05	23,50	48,80	30,337	30,40	23,90	36,40	<0,001*
TT (Segs)	74	20,83	20,60	14,60	29,50	14,83	15,00	14,00	16,00	<0,001*
Fator de vW (%)	74	353,60	330,50	101,00	816,00					-
Atividade do FvW (%)	74	261,80	246,50	72,00	526,00					-
Agregação ADP (%)	16	73,44	77,50	19,00	90,00					-
Agregação Adrenalina (%)	16	77,59	80,00	39,00	93,00					-
Agregação Ac. Araquidônico (%)	16	73,23	78,00	22,00	88,00					-
Agregação Colágeno (%)	16	73,31	80,50	10,00	94,00					-
Agregação Ristocetina (%)	13	73,69	80,00	10,00	98,00					-
Antitrombina III (%)	74	60,55	54,50	14,00	116,00					-
Fibrinogênio (mg/dL)	74	217,80	196,00	107,00	478,00					-
Proteína C (%)	74	52,41	48,00	13,00	128,00					-
Proteína S (%)	74	69,12	66,50	37,00	127,00					-
Uréia (mg/dL)	74	35,86	31,00	14,00	144,00					-
Creatinina (mg/dL)	74	0,97	0,84	0,35	3,10					-

⁽¹⁾ Teste de Mann-Whitney; *Significância estatística.

Valores de referência: Hemoglobina (Hb): 11,5-17,5g/dl; Plaquetas: 140.000-450.000/ mm³; Tempo de Protrombina (TP): 9,4-12,5 Segs; Índice Internacional Normalizado (INR): 0,95-1,20; Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativado (TTPa): 25,1-36,5 Segs; Tempo de Trombina (TT): 10,3-16,6 Segs; Fator de von Willebrand (FvW): Tipo O: 42% - 140%; Tipo A+B+AB: 66%-176%; Atividade do fator de von Willebrand: Tipo O: 126%; Tipo A+B+AB: 50-165%; Agregação plaquetária com ADP (% aos 10 minutos): 70 a 100%; Agregação Plaquetária Adrenalina (% aos 10 minutos): 70-100%; Agregação plaquetária com ácido araquidônico (% aos 10 minutos): 70-100%; Agregação plaquetária colágeno (% aos 10 minutos): 70-100%; Antitrombina III: 83% - 128%; Fibrinogênio: 200 a 393mg/dL; Proteína C: 70% a 140%; Proteína S: 54,7-146,1%; Uréia: 10-50mg/dL; Creatinina: 0,50-1,20mg/dL.

Fonte: A autora.

5.3 Dados do procedimento cirúrgico

Não foi necessário o uso de antibiótico no pós-operatório em ambos os grupos, com também não observamos nenhuma complicação pós-cirúrgica infecciosa. Os pacientes foram medicados com para dor com analgésicos por via oral, sendo a escolha realizada pelo paciente entre dipirona ou paracetamol.

No GE obtivemos um volume médio de sangramento no intra-operatório de 5,36mL, com valor mínimo de 3mL e máximo de 30mL de sangue. Em relação ao tempo de duração do procedimento tivemos uma média de 28,14 minutos, com mínimo de 10 minutos e máximo de 50 minutos. Quando foi realizada a contagem do volume de sangue pelo tempo de duração do procedimento obtivemos uma média de 0,19mL/min, com mínimo de 0,08mL/min e máximo de 0,67mL/min (Tabela 5.5).

No GC também observamos baixo volume de sangramento no intra-operatório com valor médio de 3,054mL, valor mínimo de 1 mL e máximo de 10mL. O valor médio do tempo de duração do procedimento foi de 26,62 minutos, com tempo mínimo de 15 minutos e máximo de 40 minutos. Em relação ao volume de sangue aspirado no intra-operatório e o tempo de procedimento tivemos um valor médio de 0,11mL/ min, valor mínimo de 0,04mL/ min e máximo de 0,26mL/ min (Tabela 5.5).

Analizando o GE em relação as complicações hemorrágicas obtivemos 2 episódios de sangramento no trans-operatório (sangramento local de 30mL), os quais foram controlados com o uso de meios hemostáticos locais (ácido tranexâmico macerado e embebido em SF 0,9%), o qual foi inserido dentro do alvéolo.

Para o GC ocorreu 1 episódio de sangramento no pós-operatório, o qual foi descrito como um sangramento que ocorreu após 4 horas do fim do procedimento, sendo controlado com compressão local com gaze.

Quando comparamos esses dados entre os dois grupos (GE e GC) houve uma diferença significativa na distribuição dos valores de volume de sangramento total e em ml/min ($p < 0,001$) (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 – Distribuição do volume de sangramento total, tempo de procedimento e volume de sangramento por minuto, observados nos GE e GC

	Grupo Estudo (n=74)				Grupo Controle (n=74)				p ⁽¹⁾
	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	
Volume Sangramento (mL)	5,36	4,00	3,00	30,00	3,054	3,00	1,00	10,00	<0,001*
Tempo total do procedimento (min)	28,14	27,50	10	50	26,62	25,50	15	40	0,319
Volume (mL)/min	0,19	0,16	0,08	0,67	0,11	0,10	0,04	0,26	<0,001*

⁽¹⁾ Teste de Mann-Whitney; *Significância estatística

Fonte: A autora.

Avaliando a presença de gengivite, lesão periapical e tecido de granulação no tecido gengival ao redor do dente extraído, observou-se uma frequência significativamente maior de gengivite, lesão periapical e tecido de granulação no GE comparativamente ao GC (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 - Distribuição dos pacientes do GE e GC em relação a presença de gengivite, lesão periapical, e presença de tecido de granulação

	Grupo Estudo (n=74)		Grupo Controle (n=74)		p ⁽¹⁾
	Sim	Não	Sim	Não	
Presença de Gengivite	38	36	9	65	<0,001*
Presença de lesão periapical	35	39	6	68	<0,001*
Presença de tec. Granulação	22	52	12	62	<0,039*

⁽¹⁾ Teste Qui-quadrado/ *Significância estatística

Fonte: A autora.

Nenhum paciente do GE ou do GC apresentou complicações hemorrágicas quando aplicado os critérios de Lockhart et al. (2003).

5.4 Correlações com o volume de sangramento apresentado pelo GE com as variáveis do estudo

Não observamos correlação entre os valores de volume total de sangramento intra-operatório (mL) e volume de sangramento por minuto (mL/ min) em relação aos exames laboratoriais do GE. Apenas para o teste de agregação plaquetária do ácido araquidônico, foi observada uma correlação positiva moderada em ambos os indicadores de sangramento intra-operatório (Tabela 5.7).

Tabela 5.7- Distribuição dos exames laboratoriais do GE em relação ao volume de sangramento total e volume de sangramento por minuto quando aplicado o teste de correlação de Spearman

	Grupo Estudo				
	Volume de sangramento (mL)			Volume de sangramento por minuto (mL/min)	
	n	r	p	r	p
HB (g/dL)	74	0,245	0,035	0,228	0,051
Plaquetas (mm ³)	74	-0,216	0,065	-0,200	0,088
TP (Segs)	74	-0,040	0,733	-0,120	0,307
INR	74	-0,011	0,927	-0,107	0,363
TTPA (Segs)	74	0,057	0,627	0,014	0,906
TT (Segs)	74	-0,016	0,891	-0,007	0,956
Fator de vW (%)	74	-0,188	0,108	-0,208	0,075
Atividade do FvW (%)	74	-0,098	0,407	-0,093	0,428
Agregação ADP (%)	16	0,046	0,866	0,142	0,600
Agregação Adrenalina (%)	16	-0,056	0,832	-0,017	0,949
Agregação Ac. Araquidônico (%)	16	0,424	0,149	0,680	0,010
Agregação Colágeno (%)	16	0,268	0,316	0,222	0,409
Agregação Ristocetina (%)	13	-0,090	0,769	0,004	0,989
Antitrombina III (%)	74	0,064	0,588	0,016	0,895
Fibrinogênio (mg/dL)	74	-0,099	0,403	-0,056	0,637
Proteína C (%)	74	-0,005	0,968	0,096	0,418
Proteína S (%)	74	-0,020	0,866	0,006	0,961
Uréia (mg/dL)	74	-0,159	0,175	-0,221	0,059
Creatinina (mg/dL)	74	0,007	0,954	-0,084	0,479

*Correlação de Spearman

Valores de referência: Hemoglobina (Hb): 11,5-17,5 g/dl; Plaquetas: 140.000-450.000/ mm³; Tempo de Protrombina (TP): 9,4-12,5 Segs; Índice Internacional Normalizado (INR): 0,95-1,20; Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativado (TTPa): 25,1-36,5 Segs; Tempo de Trombina (TT): 10,3-16,6 Segs; Fator de von Willebrand (FvW): Tipo O: 42%-140%; Tipo A+B+AB: 66%-176%; Atividade do fator de von Willebrand: Tipo O: 126%; Tipo A+B+AB: 50-165%; Agregação plaquetária com ADP (% aos 10 minutos): 70 a 100%; Agregação Plaquetária Adrenalina (% aos 10 minutos): 70-100%; Agregação plaquetária com ácido araquidônico (% aos 10 minutos): 70-100%; Agregação plaquetária colágeno (% aos 10 minutos): 70-100%; Antitrombina III: 83%-128%; Fibrinogênio: 200 a 393mg/dL; Proteína C: 70% a 140%; Proteína S: 54,7-146,1%; Uréia: 10-50mg/dL; Creatinina: 0,50-1,20mg/dL.

Fonte: A autora.

O volume de sangramento foi significativamente maior em pacientes que apresentavam foco de infecção local ($p=0,028$) e nos que apresentavam lesão periapical ($p = 0,034$) (Tabela 5.8).

Já o volume de sangramento por minuto (mL/min) foi maior em pacientes com ascite ($p=0,012$) e em pacientes com lesão periapical ($p = 0,034$) (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 - Distribuição das variáveis em relação a saúde bucal e complicações sistêmicas da cirrose, em relação ao volume de sangramento total (mL) e volume de sangramento por minuto (mL/min), no GE, em relação ao teste de Mann-Whitney

		Volume de sangramento (mL) mediana (intervalo)	p⁽¹⁾	Volume de sangramento por minuto (mL/min) mediana (intervalo)	p⁽¹⁾
Encefalopatia	Sim	5,0 (7,0)	0,508	0,121 (0,234)	0,287
	Não	4,0 (27,0)		0,167 (0,581)	
Ascite	Sim	4,0 (7,0)	0,177	0,142 (0,588)	0,012*
	Não	3,0 (27,0)		0,123 (0,514)	
Hemorragia digestiva	Sim	5,0 (7,0)	0,380	0,150 (0,214)	0,807
	Não	4,0 (27,0)		0,163 (0,588)	
Presença de foco de infecção oral	Sim	5,0 (27,0)	0,028*	0,167 (0,521)	0,202
	Não	3,0 (7,0)		0,150 (0,581)	
Presença de gingivite	Sim	5,0 (28,0)	0,209	0,167 (0,588)	0,106
	Não	3,0 (19,0)		0,120 (0,530)	
Presença de lesão periapical	Sim	5,0 (7,0)	0,034*	0,189 (0,592)	0,034*
	Não	3,0 (29,0)		0,120 (0,558)	
Presença de tecido de granulação	Sim	3,0 (8,0)	0,100	0,150 (0,325)	0,191
	Não	3,0 (29,0)		0,120 (0,625)	

⁽¹⁾ Teste de Mann-Whitney; *Significância estatística
Fonte: A autora.

5.5 Estudo dos pacientes que apresentaram maior quantidade de sangramento no GE

As variáveis que expressam os valores de sangramento total (mL) e sangramento por minuto (mL/min) foram categorizadas dicotomicamente utilizando o último quartil ($p75$), pois essa medida possibilita pontos de corte na escala da variável de tal forma que, uma das variáveis-reposta formada teve um quarto dos casos com maior sangramento, ou seja, 25% do tamanho total da amostra. Essa medida

representou mais fielmente aqueles pacientes do GE com maior volume de sangramento durante os procedimentos de extração dentária.

Para o volume de sangramento total (mL) durante as extrações dentárias no GE, através dos valores determinados pelo último quartil identificamos 58 pacientes com volume de sangramento abaixo de 6,0mL e 16 pacientes com volume acima de 6,0mL. Nesta avaliação, em decorrência da pequena quantidade de exames realizados, não foram incluídos os testes de agregação plaquetária. Não foram observadas associações estatísticas entre os volumes de sangramento e os valores medianos dos exames laboratoriais (Tabela 5.9).

Tabela 5.9 - Distribuição dos pacientes do GE em relação ao volume de sangramento total e os valores dos exames laboratoriais, aferição de pressão arterial, glicemia e valor de MELD

	Volume de sangramento ≤ 6,0mL (n=58)	Volume de sangramento > 6,0mL (n=16)	p⁽¹⁾
HB (g/dL)	11,9 (8,8)	12,6 (6,9)	0,077
Plaquetas (mm³)	83.500 (242.000)	67.000 (129.000)	0,102
TP (Segs)	15,3 (16,8)	15,5 (6,7)	0,870
INR	1,30 (1,49)	1,32 (0,58)	1,000
TTPA (Segs)	33,1 (25,3)	32,9 (16,4)	0,763
TT (Segs)	20,6 (12,8)	20,8 (13,5)	0,953
Fator de vW (%)	339 (715)	279 (600)	0,222
Atividade do FvW (%)	246 (454)	248 (410)	0,636
Antitrombina III (%)	55 (102)	54 (84)	0,454
Fibrinogênio (mg/dL)	207 (371)	170 (177)	0,168
Proteína C (%)	48 (115)	46 (68)	0,613
Proteína S (%)	66 (90)	66 (60)	0,963
Uréia (mg/dL)	32 (129)	24 (49)	0,053
Creatinina (mg/dL)	0,84 (2,53)	0,85 (2,41)	0,431
PA sistólica (mmHg)	120 (60)	120 (50)	0,681
PA diastólica (mmHg)	70 (50)	70 (40)	0,891
Glicemia pós-prandial (mg/dL)	109,5 (480,0)	112,5 (269,0)	0,655
MELD	18 (40)	17 (16)	0,162

Resultados expressos em mediana e intervalo para cada variável; ⁽¹⁾ Teste de Mann-Whitney
Valores de referência: Hemoglobina (Hb): 11,5-17,5 g/dl; Plaquetas: 140.000-450.000/ mm³; Tempo de Protrombina (TP): 9,4-12,5 Segs; Índice Internacional Normalizado (INR): 0,95-1,20; Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativado (TTPa): 25,1-36,5 Segs; Tempo de Trombina (TT): 10,3-16,6 Segs; Fator de von Willebrand (FvW): Tipo O: 42%-140%; Tipo A+B+AB: 66%-176%; Atividade do fator de von Willebrand: Tipo O: 126%; Tipo A+B+AB: 50-165%; Antitrombina III: 83%-128%; Fibrinogênio: 200 a 393mg/dL; Proteína C: 70% a 140%; Proteína S: 54,7-146,1%; Uréia: 10-50mg/dL; Creatinina: 0,50-1,20mg/dL.

Fonte: A autora.

A mesma estratégia foi utilizada para o volume de sangramento por minuto (mL/min), sendo que 61 pacientes apresentaram valor inferior a 0,250mL/min e 13 pacientes sangramento superior a 0,250mL/min. Para as variáveis relacionadas ao volume de sangramento por minuto e os valores de exames laboratoriais, observou-se uma diferença significativa na distribuição dos valores de HB e fator de von Willebrand (Tabela 5.10).

Tabela 5.10 - Distribuição dos pacientes em relação ao último quartil do volume de sangramento (mL) por minuto em relação aos valores dos exames laboratoriais, e aplicação do Teste de Mann-Whitney

	Volume de sangramento ≤ 0,250mL/min (n=61)	Volume de sangramento > 0,250mL/min (n=13)	p⁽¹⁾
HB (g/dL)	11,9 (8,3)	12,8 (6,9)	0,020*
Plaquetas (mm³)	77.000 (242.000)	73.000 (120.000)	0,410
TP (Segs)	15,5 (16,8)	14,3 (6,7)	0,198
INR	1,30 (1,49)	1,21 (0,58)	0,219
TTPA (Segs)	33,3 (25,3)	32,2 (16,4)	0,330
TT (Segs)	20,7 (12,8)	20,0 (13,5)	0,820
Fator de vW (%)	337 (715)	224 (600)	0,034*
Atividade do FvW (%)	247 (454)	214 (410)	0,158
Antitrombina III (%)	53 (102)	60 (79)	0,532
Fibrinogênio (mg/dL)	196 (371)	196 (186)	0,707
Proteína C (%)	46 (115)	52 (74)	0,551
Proteína S (%)	64 (90)	70 (57)	0,580
Uréia (mg/dL)	32 (129)	23 (42)	0,093
Creatinina (mg/dL)	0,83 (2,53)	0,86 (1,63)	0,320
PA sistólica (mmHg)	120 (60)	120 (50)	0,930
PA diastólica (mmHg)	70 (50)	80 (40)	0,751
Glicemia pós-prandial (mg/dL)	115 (480)	95 (113)	0,059
MELD	18 (40)	18 (21)	0,781

Resultados expressos em mediana e intervalo para cada variável;

⁽¹⁾ Teste de Mann-Whitney; *Significância estatística.

Valores de referência: Hemoglobina (Hb): 11,5-17,5 g/dl; Plaquetas: 140.000-450.000/ mm³; Tempo de Protrombina (TP): 9,4-12,5 Segs; Índice Internacional Normalizado (INR): 0,95-1,20; Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativado (TTPa): 25,1-36,5 Segs; Tempo de Trombina (TT): 10,3-16,6 Segs; Fator de von Willebrand (FvW): Tipo O: 42%-140%; Tipo A+B+AB: 66%-176%; Atividade do fator de von Willebrand: Tipo O: 126%; Tipo A+B+AB: 50-165%; Antitrombina III: 83%-128%; Fibrinogênio: 200 a 393mg/dL; Proteína C: 70% a 140%; Proteína S: 54,7-146,1%; Uréia: 10-50mg/dL; Creatinina: 0,50-1,20mg/dL.

Fonte: A autora.

6 DISCUSSÃO

A cirrose é uma doença crônica do fígado que é caracterizada pela perda progressiva de função do órgão e cujo tratamento definitivo é o transplante hepático.

O Brasil é o segundo país no mundo em número absoluto de transplantes hepáticos sendo o fígado o segundo órgão sólido mais transplantado. O HCFMUSP faz parte dessa história por ser o centro que mais realizou esse tipo de transplante no país até hoje (ABTO, 2020). A questão de incluir a avaliação odontológica na equipe multidisciplinar para a realização do transplante de órgãos é uma realidade em todos os grandes centros transplantadores (Guggenheimer et al., 2005).

Um dos maiores problemas que o cirurgião-dentista encontra no tratamento do paciente cirrótico em fila de transplante é a possibilidade de eventos hemorrágicos. As alterações de coagulação têm sido cada vez mais estudadas, principalmente em relação ao comportamento clínico da doença e a correlação entre sangramento e exames hematológicos laboratoriais. O presente estudo propôs-se a participar da construção desse conhecimento para contribuir com colegas e com pacientes que necessitam de tratamento odontológico prévio ao transplante hepático.

Para a composição do GE foi necessário avaliar 204 pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado, para identificar 96 (47,05%) que tinham necessidade de realização de exodontias. Esperava-se uma quantidade maior de pacientes com necessidade de exodontia, mas por estarem em seguimento odontológico dentro do próprio Serviço de Odontologia do HCFMUSP, devido a rotina já existente com o Serviço de Transplante do HCFMUSP, os pacientes apresentavam uma melhor condição da saúde bucal e redução da presença de focos de infecção oral no momento dessa avaliação.

Ocorreu uma maior frequência de pacientes do sexo masculino no GE (74,33%) com idade média de 55,03 anos, o que está de acordo com a literatura sobre pacientes cirróticos em fila transplante hepático (Guggenheimer et al., 2007; Silva Santos et al., 2012; Hicks 2015). A idade média mais elevada do GE foi relacionada as possíveis etiologias, como o VHC e o etilismo, e à grande capacidade de regeneração do órgão. O VHC pode ficar por anos no organismo sem apresentar sinal e sintoma específico,

e o diagnóstico geralmente é realizado quando o paciente apresenta um quadro irreversível de insuficiência hepática (Heidelbaugh; Bruderly, 2006; Reggiardo et al., 2012). O etilismo é outra etiologia muito observada, ocorrendo pelo uso crônico de álcool etílico por muitos anos, o que justificaria essa idade média mais elevada (Heidelbaugh; Bruderly, 2006; Yi et al., 2017).

Por conta do tratamento do VHC pelo SUS no Brasil, a base de novos antivirais (daclatasvir, simeprevir e sofosbuvir) ocorreu uma mudança em relação ao perfil do paciente cirrótico em fila de transplante hepático, ou seja, no passado a principal doença que levava a insuficiência hepática era o VHC (Brasil, 2017). Com o surgimento e administração do novo tratamento aliado a resposta positiva, muitos pacientes chegaram a reduzir por completo a carga viral e melhoraram a função hepática (Reggiardo et al., 2012). O uso crônico de álcool etílico traz uma nova realidade ao perfil do paciente cirrótico, sendo ainda mais frequente em pacientes do sexo masculino (Guggenheimer et al., 2007; Silva Santos et al., 2012; Hicks 2015).

O GC apresentou uma idade média menor quando comparado ao GE devido as características determinadas para a composição de um grupo de pacientes formados por indivíduos normorreativos, no qual foi necessário excluir pacientes com doenças crônicas descompensadas ou que estavam fazendo uso de medicamentos que alteravam a coagulação. Essas condições sistêmicas são encontradas geralmente em pacientes com idade mais avançada, o que levou a formação de um GC mais jovem que o GE (Theme Filha et al., 2015).

O paciente cirrótico apresenta condições clínicas muito peculiares referentes a insuficiência hepática como a presença de hipertensão portal, hiperesplenismo e varizes esofágicas. Algumas outras condições dependem de um quadro compensado ou não da doença como a presença de ascite, halitose hepática, hemorragia digestiva alta, encefalopatia e PBE (Gráfico 5.1). A identificação dessas características pode prever possíveis intercorrências durante o atendimento odontológico, como o sangramento (Afdhal et al., 2008; Peck-Radosavljevic, 2017; Labidi et al., 2019).

Alterações sistêmicas e uso de medicamentos, como anticoagulantes e antiagregantes plaquetários podem alterar a coagulação, modificando os resultados do estudo. A identificação das morbidades secundárias em ambos os grupos foi importante para avaliar que as doenças apresentadas não alteravam a coagulação.

As doenças crônicas foram mais prevalentes no GE e pouco presentes no GC. Os poucos pacientes do GC que apresentaram doenças crônicas encontravam-se na fase compensada da patologia (Tabela 5.3) (Antonelli et al., 2009).

Uma das alterações mais frequente encontradas no GE foi a plaquetopenia, sendo resultado da hipertensão portal, hiperesplenismo e da redução da produção da eritropoietina (Nunes; Moreira, 2006; Afdhal et al., 2008; Peck-Radosavljevic, 2017), comprovada pelos exames laboratoriais, o que levou os profissionais acreditarem no risco aumentado de sangramento em procedimentos odontológicos nos pacientes cirróticos. Contudo não existem estudos que comprovem tal fundamento da relação entre plaquetopenia e sangramento após procedimentos odontológicos em pacientes cirróticos, mesmo porque essas são consideradas pouco invasivas e de pequeno porte (Medina et al., 2018).

Os exames laboratoriais do GC não apresentaram nenhuma alteração quando comparados com os valores de referência dos mesmos, o que mostra a composição de um grupo homogêneo formado de pacientes normorreativos (quanto aos parâmetros hemostáticos), compatível com a população em geral. Em nenhum momento a literatura científica preocupou-se em descrever padrões de sangramento de pacientes normorreativos durante cirurgias orais menores, a fim de mostrar comparação com outros grupos de pacientes. Essa definição de sangramento do GC é importante por ser um dado obtido de forma inédita na literatura podendo ser utilizada não somente nesse estudo como em outros que irão comparar a quantificação de sangramento advindo de procedimentos cirúrgicos orais.

A coleta da amostra de sangue e a análise dos exames laboratoriais foram realizadas no mesmo dia da exodontia promovendo mais fidedignidade ao estudo, pois os fatores de coagulação podem ser alterados pela condição nutricional, descompensação da cirrose ou o uso de medicamentos (Medina et al., 2018; Labidi et al. 2019).

Os exames laboratoriais do GE quando comparados com as referências apresentaram uma redução da série vermelha, da contagem de plaquetas, aumento dos valores de TP/INR, TTPa e TT, aumento do fator e da atividade do fator de von Willebrand, diminuição da antitrombina III e diminuição da proteína C, ou seja, os valores de exames laboratoriais obtidos estão de acordo com a literatura que descreve

que o paciente cirrótico terá uma diminuição da produção de fatores de coagulação, mas também dos fatores de anti-coagulação (Tripodi; Mannucci, 2011; Northup; Reutemann, 2018).

Foi baixo o volume de sangramento intra-operatório em ambos os grupos, tanto em relação ao volume total, quanto em relação ao volume total por minuto. É mais adequado avaliar o volume de sangramento por minuto (mL/min), visto que a quantidade de sangue perdido (mL) sempre está relacionada ao tempo de duração do procedimento cirúrgico. Quando comparados os grupos observou-se que o GE apresentou um sangramento maior e estatisticamente significativo do que o GC. Dois pacientes do GE apresentaram sangramento intra-operatório mais intenso, perdendo 30 ml durante o procedimento cirúrgico. Ambos puderam ser controlados com o uso de manobras hemostáticas locais (ácido tranexâmico intra-alveolar) e não apresentaram complicações pós-operatórias. Baseados no trabalho de Buhatem Medeiros et al. (2017), consideramos sangramento excessivo quando o paciente apresentasse volume acima de 0,6mL/min no intra-operatório. No presente trabalho, tanto o GE quanto o GC apresentaram valores médios de sangramento por minuto inferiores ao padrão estabelecido.

Testes rotineiros de hemostasia, como contagem de plaquetas, TP/INR e TTPa falham em refletir a coagulação no paciente cirrótico e são frequentemente mal interpretados e insuficientes na avaliação de prever risco de sangramento neste grupo de pacientes (Segal; Dzik, 2005; Tripodi et al., 2006; Ward; Weideman, 2006; Lisman; Porte, 2010; Hong et al., 2012; Hicks 2015; Rodríguez Martínez et al., 2016; Patel et al., 2016; Cocero et al., 2017; Tripodi et al., 2017; Medina et al., 2018; Labidi et al., 2019).

Os trabalhos publicados em odontologia não conseguiram correlacionar o risco de sangramento com a utilização de exames convencionais porque não levaram em consideração a fisiologia do fígado, o qual é o órgão responsável tanto pela produção de fatores de coagulação e de anti-coagulação (antitrombina, proteína C, proteína S). Além disso, estão envolvidas, no processo de coagulação de pacientes cirróticos, as alterações referentes ao aumento da atividade plaquetária (associada ao aumento do fator de von Willebrand, fator VIII e diminuição da metaloproteinase ADAMTS 13). Esse panorama leva o paciente portador de cirrose a apresentar um quadro mais

equilibrado na coagulação (hemostasia rebalanceada), mesmo quando INR e plaquetas apresentem alterações que possam parecer numericamente significativas (Tripodi; Mannucci, 2011; Northup; Reutemann, 2018).

O conceito de “hemostasia reequilibrada/rebalanceada” tem levado os profissionais da área médica a reverem as indicações de transfusões (sangue total, plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas) prévias a procedimentos cirúrgicos de grande porte (biópsia hepática e transplante hepático) em pacientes cirróticos, apontando para o fato de que poderiam ser potencialmente prejudiciais e não ajudariam na prevenção de eventos hemorrágicos (Weeder et al., 2014; Helenius-Hietala et al., 2016; Leonardi et al., 2017; Northup; Reutemann, 2018).

Nenhum paciente do GE ou do GC apresentou complicações hemorrágicas pós-operatórias, segundo os critérios de Lockhart et al. (2003), como a presença de petéquias, equimoses e/ou hematomas, ou a necessidade de reposição de hemoderivados ou do paciente procurar o serviço odontológico por apresentar sangramento excessivo.

A rotina de transfundir profilaticamente plasma fresco ou plaquetas para a realização de extrações dentárias em pacientes cirróticos, de acordo com o valor de INR ou de contagem de plaquetas (Ward; Weideman, 2006; Valerin et al., 2007; Lisman; Porte, 2010; Helenius-Hietala et al., 2016; Patel et al., 2016; Pereira et al., 2016; Cocero et al., 2017; Efeoglu et al., 2019), não deve ser indicada já que pode levar a uma alteração da “hemostasia rebalanceada”, aumento das complicações da cirrose e do risco biológico (Helenius-Hietala et al., 2016; Medina et al., 2018; Stravitz et al., 2018; Liu et al., 2020). Deve somente ser realizada quando o paciente apresentar um sangramento importante no intra ou pós-operatório, não controlado com meios hemostáticos locais.

Alguns fatores presentes no GE modificaram o sangramento (mL/min) como a presença de lesão periapical e ascite. Ascite é um sinal clínico simples de ser avaliado e pode predizer um possível aumento do volume de sangramento durante exodontia ou de complicações hemorrágicas (Valerin et al., 2007).

A presença de áreas adjacentes inflamadas, como gengivite, presença de lesão periapical ou de tecido de granulação foi expressivamente maior no GE,

demonstrando a necessidade de exodontias para a remoção de focos de infecção orais, mas também por apontar uma condição bucal mais deficiente nesse grupo devido a questões como negligência com a higiene e saúde bucal ou idade mais avançada dos pacientes (Guggenheimer et al., 2005; Silva Santos et al., 2012; Radmand et al., 2013; Hicks, 2015). A presença de inflamação sempre foi um fator correlacionado ao aumento do sangramento local, tanto que essa avaliação é importante para a identificação de que áreas inflamadas poderiam influenciar no volume de sangramento durante e após procedimentos cirúrgicos odontológicos, mas que para o GE essa correlação só foi positiva nos casos da presença de lesão periapical (Tabela 5.8).

Em todas as exodontias, de ambos os grupos, não foram utilizados antibióticos previamente ou após o procedimento cirúrgico, não sendo observada infecção do leito cirúrgico no pós-operatório.

A avaliação correta da fisiopatologia da cirrose, assim como o estudo de exames mais específicos como o da geração de trombina podem predizer de forma mais real a possibilidade de sangramento de extrações dentárias nos pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado. Implementação mais ampla de política restritiva de transfusão em pacientes com insuficiência hepática pode reduzir o uso de produtos sanguíneos, resultando em redução da morbimortalidade neste grupo de pacientes (Tripodi et al., 2006; Tripodi et al., 2017; Northup; Reutemann, 2018; Labidi et al., 2019; O'Leary et al., 2019).

Pacientes cirróticos são capazes de gerar trombina suficiente para formação de coágulos, levando a um estado de hemostasia preservada. De fato, outros estudos recentes sugerem que a geração de trombina está aumentada neste grupo de pacientes, e resulta em um estado hipercoagulável (Northup; Reutemann, 2018). Talvez testes de geração de trombina possam vir a ser interessantes para predizer o risco de sangramento em pacientes cirróticos.

7 CONCLUSÕES

Não foram observados eventos hemorrágicos no intra e pós-operatórios de exodontias em pacientes cirróticos em fila de transplante hepático.

O GE apresentou maior quantidade de sangramento intra operatório quando comparado ao grupo controle.

Não foi identificada correlação entre os exames laboratoriais de coagulação e a quantidade de sangramento intra-operatório de no GE e o sangramento oral no intra operatório de exodontias.

REFERÊNCIAS¹

ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes, 2020 jan/mar;26(1):1-16 [citado 22 jul 2020]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2020/RBT-2020-1trim-leitura.pdf>.

Afdhal N, McHutchinson J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2008 Jun;48(6):1000-7. doi: 10.1016/j.jhep.2008.03.009.

Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis*. 2002 Feb;22(1):83-96. doi: 10.1055/s-2002-23205.

Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Colaci M, Sansonno D, Fallahi P. Endocrine manifestations of hepatitis C vírus infection. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009 Jan;5(1):26-34. doi: 10.1038/ncpendmet1027.

Baudo F, de Cataldo F, Gatti R, Landonio G, Muti G, Scolari G. Local hemostasis after tooth extraction in patients with abnormal hemostatic function. Use of human fibrinogen concentrate. *Haemostasis*. 1985;15(6):402-4. doi: 10.1159/000215180.

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 3 jul. 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União*, Brasília (2013 jun. 13); Sec. 1:59 [citado 23 abr. 2020]. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>.

Buhatem Medeiros F, Pepe Medeiros de Rezende N, Bertoldi Franco J, Porrio de Andrade AC, Timerman L, Gallottini M, et al. Quantification of bleeding during dental extraction in patients on dual antiplatelet therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Sep;46(9):1151-7. doi: 10.1016/j.ijom.2017.05.013.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Castro LP, Savassi-Rocha PR, Cunha-Melo JR, editores. Tópicos em gastroenterologia. 5a ed. Rio de Janeiro: Ed. Médica e Científica; 1994. Vol. 5, p. 601-11.

Cocero N, Bezzi M, Martini S, Carossa S. Oral surgical treatment of patients with chronic liver disease: assessments of bleeding and its relationship with thrombocytopenia and blood coagulation parameters. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jan;75(1):28-34. doi: 10.1016/j.joms.2016.08.033.

Douglas LR, Douglass JB, Sieck JO, Smith PJ. Oral management of the patient with end-stage liver disease and the liver transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Jul;86(1):55-64. doi: 10.1016/S1079-2104(98)90150-0.

Efeoğlu C, Sipahi Çalış A, Karasu Z, Koca H, Boyacıoğlu H. Prospective randomized single-blind study of post-operative bleeding after minor oral surgery in patients with cirrhosis. *Turk J Gastroenterol.* 2019 Feb;30(2):171-6. doi: 10.5152/tjg.2018.18078.

Emerson M, Momi S, Paul W, Alberti PF, Page C, Gresele P. Endogenous nitric oxide acts as a natural antithrombotic agent in vivo by inhibiting platelet aggregation in the pulmonary vasculature. *Thromb Haemost.* 1999 Jun;81(6):961-6. doi: 10.1055/s-0037-1614607.

Golla K, Epstein 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. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.09.011.

Guggenheimer J, Egtesad B, Close JM, Shay C, Fung JJ. Dental health status of liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2007 Feb;13(2):280-6. doi: 10.1002/lt.21038.

Guggenheimer J, Mayher D, Egtesad B. A survey of dental care protocols among US organ transplant centers. *Clin Transplant.* 2005 Feb;19(1):15-8. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00251.x.

Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p. 677-88.

Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 2006 Sep;74(5):756-62.

Helenius-Hietala J, Aberg F, Meurman JH, Nordin A, Isoniemi H. Oral surgery in liver transplant candidates: a retrospective study on delayed bleeding and other complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 May;121(5):490-5. doi: 10.1016/j.oooo.2016.01.025.

Hicks JL. Oral care of the patient with liver failure, pretransplant--a retrospective study. *Spec Care Dentist*. 2015 Jan-Feb;35(1):8-14. doi: 10.1111/scd.12075.

Hong CH, Scobey MW, Napenas JJ, Brennan MT, Lockhart PB. Dental postoperative bleeding complications in patients with suspected and documented liver disease. *Oral Dis*. 2012 Oct;18(7):661-6. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01922.x.

Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015 Dec;2015(1):243-9. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.243.

Labidi A, Baccouche H, Fekih M, Mahjoub S, BenMustapha N, Serghini M, et al. The relationship between coagulation disorders and the risk of bleeding in cirrhotic patients. *Ann Hepatol*. 2019 Jul-Aug;18(4):627-32. doi: 10.1016/j.aohep.2018.12.007.

Leonardi F, Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: A new paradigm? *Clin Mol Hepatol*. 2017 Mar;23(1):13-21. doi: 10.3350/cmh.2016.0110.

Levi M, Schultz M, van der Poll T. Coagulation biomarkers in critically ill patients. *Crit Care Clin*. 2011 Apr;27(2):281-97. doi: 10.1016/j.ccc.2010.12.009.

Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *Am J Cardiol*. 2011 Oct 1;108(7):964-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.029.

Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010 Aug;116(6):878-85. doi: 10.1182/blood-2010-02-261891.

Lisman T, Stravitz RT. Rebalanced hemostasis in patients with acute liver failure. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Jul;41(5):468-73. doi: 10.1055/s-0035-1550430.

Liu P, Hum J, Jou J, Scanlan RM, Shatzel J. Transfusion strategies in patients with cirrhosis. *Eur J Haematol*. 2020 Jan;104(1):15-25. doi: 10.1111/ejh.13342.

Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease. *Br Dent J*. 2003 Oct;195(8):439-45. doi: 10.1038/sj.bdj.4810593.

Medeiros FB, Andrade ACP, Angelis GAMC, Conrado VCLS, Timerman L, Farsky P, et al. Bleeding evaluation during single tooth extraction in patients with coronary artery disease and acetylsalicylic acid therapy suspension: a prospective, double-blinded, and randomized study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Dec;69(12): 2949-55. doi: 10.1016/j.joms.2011.02.139.

Medina JB, Andrade NS, Eduardo FP, Bezinelli LM, Franco J, Gallottini M, et al. Bleeding during and after dental extraction in patients with liver cirrhosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Dec;47(12):1543-9. doi: 10.1016/j.ijom.2018.04.007.

Mies S, Massarollo PC, Baia CE, Kallas MR, Raia S. Liver transplantation in Brazil. *Transplant Proc*. 1998 Sep;30(6):2880-2. doi: 10.1016/S0041-1345(98)00853-7.

Niederhagen B, Wolff M, Appel T, von Lindern JJ, Bergé S. Location and sanitation of dental foci in liver transplantation. *Transpl Int*. 2003 Mar;16(3):173-8. doi: 10.1007/s00147-002-0511-0.

Northup P, Reutemann B. Management of coagulation and anticoagulation in liver transplantation candidates. *Liver Transpl*. 2018 Aug;24(8):1119-32. doi: 10.1002/lt.25198.

Nunes PP, Moreira AL. Fisiologia hepática. Porto: Universidade do Porto, Faculdade de Medicina; 2006 [citado 14 fev. 2016]. Disponível em: <http://www.doencasdogado.com.br/fisiologia%20hepatica.pdf>.

O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA clinical practice update: coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):34-43.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.070.

Patel S, Perry MM, Spolarich AE. Oral surgery in a patient with cirrhosis and thrombocytopenia: a case report. *Spec Care Dentist*. Mar-Apr 2016;36(2):93-8. doi: 10.1111/scd.12150.

Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017 Jun;37(6):778-93. doi: 10.1111/liv.13317.

Perdigão JP, de Almeida PC, Rocha TD, Mota MR, Soares EC, Alves AP, et al. Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Mar;70(3):e177-84. doi: 10.1016/j.joms.2011.10.033.

Pereira TSF, Pelinsari FCM, Ruas BM, Avelar LPP, Fonseca VJ, Abreu MHN, et al. Postoperative complications after dental extraction in liver pretransplant patients. *Spec Care Dent*. 2016 Sep;36(5):277-81. doi: 10.1111/scd.12179.

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. doi: 10.1016/j.oooo.2012.12.006.

Reggiardo MV, Fay F, Tanno M, Garcia-Camacho G, Bottaso O, Ferretti S, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in a cohort of asymptomatic post-transfused subjects. *Ann Hepatol*. 2012 Sep-Oct;11(5):658-66.

Rodríguez Martínez S, Talaván Serna J, Silvestre F-J. [Dental management in patients with cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;39(3):224-32. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.07.005.

Segal JB, Dzik WH, Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*. 2005 Sep;45(9):1413-25. doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.00546.x.

Shinya H, Matsuo N, Takeyama N, Tanaka T. Hyperammonemia inhibits platelet aggregation in rats. *Thromb Res*. 1996 Jan;81(2):195-201. doi: 10.1016/0049-3848(95)00236-7.

Silva Santos PS, Fernandes KS, Gallottini MH. Assessment and management of oral health in liver transplant candidates. *J Appl Oral Sci*. 2012 mar/abr;20(2):241-5. doi: <https://doi.org/10.1590/S1678-77572012000200020>.

Song JG, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth*. 2014 Feb;112(2):290-7. doi: 10.1093/bja/aet325.

Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, Schilsky M, Fontana RJ, Peterseim C, et al. Bleeding complications in acute liver failure. *Hepatology*. 2018 May;67(5):1931-42. doi: 10.1002/hep.29694.

Theme Filha MM, Souza Junior PRB, Damacena GN, Szwarcwald CL. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2015 dez;18(Suppl. 2):83-96. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500060008>.

Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost*. 2011 Sep;9(9):1713-23. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04429.x.

Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011 Jul;365(2):147-56. doi: 10.1056/NEJMra1011170.

Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerice M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology*. 2006 Aug;44(2):440-5. doi: 10.1002/hep.21266.

Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, Caldwell SH. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):274-81. doi: 10.1038/ajg.2016.498.

Valerin MA, Napeñas JJ, Brennan MT, Fox PC, Lockhart PB. Modified Child-Pugh score as a marker for postoperative bleeding from invasive dental procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Jul;104(1):56-60. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.10.025.

Ward BB, Weideman EM. Long-term postoperative bleeding after dentoalveolar surgery in the pretransplant liver failure patient. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Oct;64(10):1469-74. doi: 10.1016/j.joms.2006.05.044.

Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfus Med Rev*. 2014 Jul;28(3):107-13. doi: 10.1016/j.tmr.2014.03.002.

Yi Z, Mayorga ME, Orman ES, Wheeler SB, Hayashi PH, Barritt AS. Trends in characteristics of patients listed for liver transplantation will lead to higher rates of waitlist removal due to clinical deterioration. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2368-74. doi: 10.1097/TP.0000000000001851.

INFORMAÇÕES GERAIS

Este termo tem a finalidade de convidar você a participar de forma voluntária do projeto de pesquisa **“Avaliação da saúde bucal e do sangramento pós-exodôntico em pacientes no pré transplante de fígado”**. Este projeto será desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Os pacientes do HCFMUSP serão atendidos no HCFMUSP pela aluna de doutorado Juliana Bertoldi Franco. Os pacientes do HCFMUSP poderão contatar a Dra. Juliana pelos telefones (11) 2661-6393 e (11) 997393132 ou a Dra. Karem pelos telefones (11) 30917838 e (11) 996257804.

Esse estudo tem o objetivo de verificar como é a saúde bucal da pessoa com cirrose e se a saúde da boca tem impacto na qualidade de vida da pessoa com cirrose. Outro objetivo deste estudo é verificar quais exames (de sangue e de saliva) realmente ajudam a identificar o risco de sangramento durante extrações de dente em pessoas com cirrose.

A participação neste estudo é voluntária. Para que você decida sobre a sua participação no estudo, algumas informações são necessárias para compreendê-lo. Este documento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) contém todas as informações sobre o estudo.

Não será recebido ou efetuado nenhum pagamento pela sua participação na pesquisa, nem para a realização dos exames laboratoriais.

Caso aconteça algo que prejudique a sua saúde durante algum procedimento que esteja relacionado 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.

A identificação do participante da pesquisa será preservada de forma confidencial, ou seja, seu nome e dados pessoais não aparecerão nas publicações subsequentes à pesquisa nem serão citados em cursos, palestras ou aulas.

Fica claro que você tem o direito de não aceitar participar da pesquisa ou de interromper a sua participação a qualquer momento sem prejuízo de qualquer benefício que esteja recebendo.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O participante da pesquisa será entrevistado pelo pesquisador, para que seja preenchido um questionário com perguntas pessoais (sexo, data de nascimento), bem como sobre a saúde geral (história médica) e saúde da boca (cáries e problemas gengivais).

Será feita uma avaliação da boca para a detecção de doença periodontal (gengiva) e presença de cáries. Serão extraídos os dentes que estiverem muito comprometidos por cárie e doença periodontal, e que não apresentarem possibilidade de serem recuperados por outros tratamentos odontológicos.

Serão coletadas amostras de saliva e amostra de sangue, uma única vez, de todos os indivíduos desta pesquisa, para fazer exames para verificar alterações de coagulação. Esses exames serão sempre feitos antes das extrações dentárias.

BENEFÍCIOS

O benefício esperado é poder identificar quais os exames de sangue são mais capazes de prever o sangramento, se esse objetivo for alcançado todas as pessoas com cirrose terão mais segurança quanto ao risco de sangramento antes de extrações dentárias. Outro benefício seria identificar se a saúde da boca influencia na qualidade de vida da pessoa com cirrose, e se isso poderá contribuir futuramente como estratégias de prevenção para pacientes com cirrose.

RISCOS E DESCONFORTOS

Os riscos e desconfortos do preenchimento do questionário, avaliação bucal e coleta de saliva serão mínimos. Com relação à coleta de sangue, há risco de formação de hematoma (mancha roxa) no local da picada da agulha, como em qualquer exame de sangue. Com relação à extração dentária os riscos são dor, inchaço e sangramento, os mesmos previstos em qualquer extração dentária. Algumas vezes, depois que o dente é extraído, o rosto pode ficar inchado por uns 2 ou 3 dias. O risco que pode acontecer é principalmente o de sangramento depois do dente removido. Caso isto venha a acontecer, o dentista e sua equipe estarão à disposição na Unidade de Odontologia para atender o senhor (a).

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

A privacidade de quem participa de pesquisa é muito importante. Todas as informações coletadas neste estudo serão mantidas confidenciais. Você terá acesso aos resultados dos exames realizados durante o estudo e, 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 do HCFMUSP.

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 pesquisador 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 e sem penalização alguma, de sigilo e privacidade. A desistência não afetará o tratamento que você recebe rotineiramente no HCFMUSP. Se desistir de participar do estudo, você poderá receber outros tipos de tratamento que serão indicados pelo dentista. Caso o projeto de pesquisa seja interrompido pelos pesquisadores, você receberá a assistência que for adequada de forma gratuita, pelo tempo que for necessário.

FUTUROS ESTUDOS E ANÁLISES DA AMOSTRA

Existem outros compostos que podem estar presentes nas amostras coletadas das pessoas com cirrose e por isso ela poderá ser necessária para outros estudos, desta forma:

() NÃO AUTORIZO a utilização de dados ou do material biológico (saliva e sangue) em outra pesquisa. Neste caso, serão descartados em lixo biológico.

() SIM AUTORIZO a utilização de dados ou material biológico (saliva e sangue) que serão armazenados no Biobanco da Faculdade de Odontologia da USP em outra pesquisa.

Para utilizar os dados ou material biológico (saliva e sangue) em outra pesquisa você quer ser consultado?

() NÃO quero ser consultado da utilização dos meus dados ou material biológico (saliva e sangue) em outra pesquisa, desde que a nova pesquisa seja aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

() SIM quero ser consultado da utilização dos meus dados ou material biológico (saliva e sangue) em outra pesquisa.

Você poderá ter todas as informações que quiser sobre esta pesquisa ou pesquisas futuras que envolvam suas amostras.

SOBRE AS VIAS DO TERMO DE CONSENTIMENTO

Caso você escolha participar da pesquisa você receberá uma via deste Termo de Consentimento.

INFORMAÇÕES DE CONTATO

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Dra Juliana Bertoldi Franco que pode ser encontrada na Divisão de Odontologia - Instituto Central – HCFMUSP, 6º andar – bloco 02 – Prédio dos Ambulatórios - Telefone(s) 26616393; 26616483, e-mail: juliana.franco@hc.fm.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br, sendo o horário de funcionamento de segunda a sexta- feira das 7h às 17h (exceto feriados). O Comitê é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos (Resolução CNS nº 466 de 2012).

CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Sua assinatura indica que você decidiu participar da pesquisa como voluntário e que leu e entendeu todas as informações acima explicadas.

Este documento foi elaborado em duas vias de igual teor sendo uma do pesquisador responsável e a outra do participante da pesquisa.

Eu, _____, portador do RG _____ li e/ou ouvi as informações deste termo e compreendi para que serve o estudo e qual o procedimento ao qual serei submetido. A explicação que recebi esclarece as garantias, os riscos e os benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará o meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e que não receberei dinheiro por participar deste estudo e que devo entrar em contato com a Juliana Bertoldi Franco caso tenha alguma dúvida. Eu concordo voluntariamente em participar do estudo “**Avaliação da saúde bucal e do sangramento pós-exodôntico em pacientes no pré transplante de fígado**”.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do pesquisador

INFORMAÇÕES GERAIS

Este termo tem a finalidade de convidar você a participar de forma voluntária do projeto de pesquisa **“Avaliação da saúde bucal e do sangramento pós-exodôntico em pacientes no pré transplante de fígado”**. Este projeto será desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Os pacientes do HCFMUSP serão atendidos no HCFMUSP pela aluna de doutorado Juliana Bertoldi Franco. Os pacientes do HCFMUSP poderão contatar a Dra. Juliana pelos telefones (11) 2661-6393 e (11) 997393132 ou a Dra. Karem pelos telefones (11) 30917838 e (11) 996257804.

O objetivo deste estudo é verificar quais exames de sangue realmente ajudam a identificar o risco de sangramento durante extrações de dente em pessoas com cirrose.

A participação neste estudo é voluntária e você fará parte do grupo controle. Para que você decida sobre a sua participação no estudo, algumas informações são necessárias para compreendê-lo. Este documento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) contém todas as informações sobre o estudo.

Não será recebido ou efetuado nenhum pagamento pela sua participação na pesquisa, nem para a realização dos exames laboratoriais.

Caso aconteça algo que prejudique a sua saúde durante algum procedimento que esteja relacionado 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.

A identificação do participante da pesquisa será preservada de forma confidencial, ou seja, seu nome e dados pessoais não aparecerão nas publicações subsequentes à pesquisa nem serão citados em cursos, palestras ou aulas.

Fica claro que você tem o direito de não aceitar participar da pesquisa ou de interromper a sua participação a qualquer momento sem prejuízo de qualquer benefício que esteja recebendo.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O participante da pesquisa será entrevistado pelo pesquisador, para que seja preenchido um questionário com perguntas pessoais (sexo, data de nascimento), bem como sobre a saúde geral (história médica) e saúde da boca (cáries e problemas gengivais).

Será feita uma avaliação da boca para a detecção de doença periodontal (gengiva) e presença de cáries. Serão extraídos os dentes que estiverem muito comprometidos por cárie e doença periodontal, e que não apresentarem possibilidade de serem recuperados por outros tratamentos odontológicos.

Serão coletadas amostras de sangue, uma única vez, de todos os indivíduos desta pesquisa, para fazer exames para verificar alterações de coagulação. Esses exames serão sempre feitos antes das extrações dentárias.

BENEFÍCIOS

O benefício esperado é poder identificar quais os exames de sangue são mais capazes de prever o sangramento, se esse objetivo for alcançado todas as pessoas com cirrose terão mais segurança quanto ao risco de sangramento antes de extrações dentárias. Os resultados dos seus exames de sangue ajudarão a entender o quanto os exames de sangue dos pacientes com cirrose estão alterados e quanto essa diferença implicará em sangramento durante e após as extrações dentárias.

RISCOS E DESCONFORTOS

Os riscos e desconfortos do preenchimento do questionário, avaliação bucal e coleta de saliva serão mínimos. Com relação à coleta de sangue, há risco de formação de hematoma (mancha roxa) no local da picada da agulha, como em qualquer exame de sangue. Com relação à extração dentária os riscos são dor, inchaço e sangramento, os mesmos previstos em qualquer extração dentária. Algumas vezes, depois que o dente é extraído, o rosto pode ficar inchado por uns 2 ou 3 dias. O risco que pode acontecer é principalmente o de sangramento depois do dente removido. Caso isto venha a acontecer, o dentista e sua equipe estarão à disposição na Unidade de Odontologia para atender o senhor (a).

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

A privacidade de quem participa de pesquisa é muito importante. Todas as informações coletadas neste estudo serão mantidas confidenciais. Você terá acesso aos resultados dos exames realizados durante o estudo e, 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 do HCFMUSP.

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 pesquisador 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 e sem penalização alguma, de sigilo e privacidade. A desistência não afetará o tratamento que você recebe rotineiramente no HCFMUSP. Se desistir de participar do estudo, você poderá receber outros tipos de tratamento que serão indicados pelo dentista. Caso o projeto de pesquisa seja interrompido pelos pesquisadores, você receberá a assistência que for adequada de forma gratuita, pelo tempo que for necessário.

SOBRE AS VIAS DO TERMO DE CONSENTIMENTO

Caso você escolha participar da pesquisa você receberá uma via deste Termo de Consentimento.

INFORMAÇÕES DE CONTATO

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Dra Juliana Bertoldi Franco que pode ser encontrada na Divisão de Odontologia - Instituto Central – HCFMUSP, 6º andar – bloco 02 – Prédio dos Ambulatórios - Telefone(s) 26616393; 26616483, e-mail: juliana.franco@hc.fm.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br, sendo o horário de funcionamento de segunda a sexta- feira das 7h às 17h (exceto feriados). O Comitê

é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos (Resolução CNS nº 466 de 2012).

CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Sua assinatura indica que você decidiu participar da pesquisa como voluntário e que leu e entendeu todas as informações acima explicadas.

Este documento foi elaborado em duas vias de igual teor sendo uma do pesquisador responsável e a outra do participante da pesquisa.

Eu, _____, portador do RG _____ li e/ou ouvi as informações deste termo e compreendi para que serve o estudo e qual o procedimento ao qual serei submetido. A explicação que recebi esclarece as garantias, os riscos e os benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará o meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e que não receberei dinheiro por participar deste estudo e que devo entrar em contato com a Juliana Bertoldi Franco caso tenha alguma dúvida. Eu concordo voluntariamente em participar do estudo **“Avaliação da saúde bucal e do sangramento pós-exodôntico em pacientes no pré transplante de fígado”**.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do pesquisador

APÊNDICE C - Ficha Clínica – Grupo Estudo

ANAMNESE

1. Nome: _____
2. Identificação no estudo.....|_|_|
3. Idade.....|_|_|
4. Sexo (1) masculino (2) feminino.
5. Data da anamnese.....|_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
6. Causa da cirrose/ Doença de base.....
7. MELD
 - 7.1 MELD da data de inclusão.....
 - 7.2 MELD da data atual.....

HISTÓRIA MÉDICA**Complicações da cirrose**

17. Hipertensão portal (1) sim (2) não.....|_|
18. Hiperesplenismo (1) sim (2) não.....|_|
19. Circulação colateral (varizes esofágicas) (1) sim (2) não.....|_|
20. Ascite (1) sim (2) não.....|_|
21. Paracentese (1) sim (2) não.....|_|
 - 21.1 Se sim, quantas vezes e quando?|_|
22. Fez transfusão sanguínea(1) sim (2) não.....|_|
 - 22.1 Se sim, quantas vezes e quando??|_|
23. Alterações na série vermelha (1) sim (2) não.....|_|
24. Alterações na série branca (1) sim (2) não.....|_|
25. Coagulopatia (1) sim (2) não.....|_|
26. Peritonite bacteriana espontânea (1) sim (2) não.....|_|
27. Hemorragia digestiva alta (1) sim (2) não.....|_|

Morbidades

31. Cardiopatias (1) sim (2) não.....|_|
32. Nefropatias (1) sim (2) não.....|_|
33. Diabetes (1) sim (2) não.....|_|
34. Anemia (1) sim (2) não.....|_|
35. Pulmonares (1) sim (2) não.....|_|
36. Osteopenia/ osteoporose (1) sim (2) não.....|_|
37. Plaquetopenia (1) sim (2) não.....|_|

Outras comorbidades

38. Hálito hepático (1) sim (2) não.....|_|
39. Xerostomia (1) sim (2) não.....|_|
40. Hipossalivação (1) sim (2) não.....|_|
41. Sangramento gengival espontâneo (1) sim (2) não.....|_|
42. Outro episódio hemorrágico que não foi citado(1) sim (2) não.....|_|
 - 42.1.Se sim, qual? (1) sim (2) não.....|_|

MEDICAÇÕES**EM****USO:**

ÍNDICES**Índice CPO-D**

43. Dentes permanentes cariados () + perdidos () + obturados ()|_|_|

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

0-ESPAÇO VAZIO; 1-DENTE PERMANENTE CARIADO; 2-DENTE PERMANENTE OBTURADO; 3-DENTE PERMANENTE EXTRAÍDO; 4-DENTE PERMANENTE C/ EXTRAÇÃO INDICADA; 5-DENTE PERMANENTE HÍGIDO; 6-DENTE DECÍDUO CARIADO; 7-DENTE DECÍDUO OBTURADO; 8-DENTE DEC. C/ EXTRAÇÃO INDICADA; 9-DENTE DECÍDUO HÍGIDO.

EXAMES COMPLEMENTARES (momento da cirurgia)

Pressão Arterial: _____ mmHg x _____ mmHg

Glicemia Capilar: _____ mg/dl

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO:

Data da cirurgia: ____/____/____

Dente extraído: _____

Tipo de anestésico: _____

Volume sangramento (mL): _____

Tempo de procedimento (min): _____

Uso de meio hemostático local: ☐ Sim ☐ Não Qual: _____

Medicação prescrita: _____

Data de Retorno: ____/____/____

Intercorrências no pós-operatório: ☐ Sim ☐ Não

Quais: _____

EXAMES LABORATORIAIS:

Data do exame: ____/____/____

Hemograma: _____ Hb: _____ Ht: _____

Plaquetas: _____

TP: _____ / INR: _____

TTPa: _____

TT: _____

Fator de von Willebrand: _____

Atividade do Fator de von Willebrand: _____

Agregação plaquetária ADP: _____

Agregação plaquetária Adrenalina: _____

Agregação plaquetária ácido Araquidônico: _____

Agregação plaquetária colágeno: _____

Agregação plaquetária Ristocetina: _____

Antitrombina: _____

Fibrinogênio: _____

Proteína C: _____

Proteína S: _____

Uréia: _____

Creatinina: _____

APÊNDICE D - Ficha Clínica – Grupo Controle

ANAMNESE

1. Nome: _____
2. Identificação no estudo.....|_|_|
3. Idade.....|_|_|
4. Sexo (1) masculino (2) feminino.
5. Data da anamnese.....|_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

HISTÓRIA MÉDICA

Morbidades

6. Cardiopatias (1) sim (2) não.....|_|
7. Nefropatias (1) sim (2) não.....|_|
8. Diabetes (1) sim (2) não.....|_|
9. Anemia (1) sim (2) não.....|_|
10. Pulmonares (1) sim (2) não.....|_|
11. Osteopenia/ osteoporose (1) sim (2) não.....|_|
12. Plaquetopenia (1) sim (2) não.....|_|

MEDICAÇÕES

EM

USO:

ÍNDICES

Índice CPO-D

43. Dentes permanentes cariados () + perdidos () + obturados ()|_|_|

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

0-ESPAÇO VAZIO; 1-DENTE PERMANENTE CARIADO; 2-DENTE PERMANENTE OBTURADO; 3-DENTE PERMANENTE EXTRAÍDO; 4-DENTE PERMANENTE C/ EXTRAÇÃO INDICADA; 5-DENTE PERMANENTE HÍGIDO; 6-DENTE DECÍDUO CARIADO; 7-DENTE DECÍDUO OBTURADO; 8-DENTE DEC. C/ EXTRAÇÃO INDICADA; 9-DENTE DECÍDUO HÍGIDO.

EXAMES COMPLEMENTARES (momento da cirurgia)

Pressão Arterial: _____ mmHg x _____ mmHg

Glicemia Capilar: _____ mg/dl

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO:

Data da cirurgia: ____/____/____

Dente extraído: _____

Tipo de anestésico: _____

Volume sangramento (mL): _____

Tempo de procedimento (min): _____

Uso de meio hemostático local: ☐ Sim ☐ Não Qual: _____

Medicação prescrita: _____

Data de Retorno: ____/____/____Intercorrências no pós-operatório: ☐ Sim ☐ Não

Quais: _____

EXAMES LABORATORIAIS:

Data do exame: ____/____/____

Hemograma: _____ Hb: _____ Ht: _____

Plaquetas: _____

TP: _____ / INR: _____

TTPa: _____

TT: _____

ANEXO A – Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da saúde bucal e do sangramento pós-exodôntico em pacientes no pré transplante de fígado.

Pesquisador: JULIANA BERTOLDI FRANCO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 70741017.1.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.181.425

Apresentação do Projeto:

Pacientes cirróticos em fila de transplante hepático apresentam-se, talvez, como o grupo de pacientes portadores de doenças sistêmicas crônicas comuns menos conhecido e estudado em odontologia. A morbimortalidade dessa afecção está vinculada a uma enorme gama de eventos que incluem desde processos infecciosos até episódios hemorrágicos. As infecções dentais, associadas à deficiência imune presente nessa condição, são passíveis de influenciar o curso clínico da doença hepática, podendo atuar, inclusive, como causa da descompensação aguda da cirrose (precipitando ou agravando crises de encefalopatia e peritonite bacteriana espontânea). Em geral, pacientes portadores de doenças sistêmicas crônicas parecem apresentar pior saúde bucal que a população em geral, muitas vezes pelo receio que o cirurgião dentista tem de manejar esses pacientes. Nos pacientes cirróticos é provável que essa condição apresente-se mais agravada em decorrência da presença de alterações de coagulação, que, elevando o risco hemorrágico, aumentam o temor do cirurgião dentista em manejar esse paciente. Conhecer a saúde bucal de pacientes cirróticos e seu impacto na qualidade de vida do paciente levará à formulação de estratégias de ação e prevenção de infecções bucais. Por outro lado, a avaliação ampla do processo de coagulação vinculado à fisiologia hepática e o conhecimento dos riscos reais de sangramento, trarão uma segurança maior para o cirurgião dentista na execução do tratamento

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 2.181.425

odontológico do paciente cirrótico. O desenvolvimento deste contexto de conhecimento tem o potencial de, inclusive, impactar positivamente nas ações em saúde pública, já que estes pacientes poderão chegar ao transplante hepático com uma condição muito mais adequada de saúde bucal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos gerais: Identificar padrões de saúde bucal e seu impacto na qualidade de vida e a possibilidade de eventos hemorrágicos durante e após exodontias de pacientes no pré-transplante de fígado. Objetivos específicos: 1) Avaliação do perfil e da condição bucal de pacientes no pré-transplante de fígado através da análise do índice de CPOD, índice de higiene oral simplificado e índice de gengivite, caracterizando e determinando as reais necessidades odontológicas prévias ao transplante hepático.

2) Determinar o impacto social gerado pelas alterações bucais nos pacientes no pré-transplante de fígado e apresentar auto-relatos de disfunção, desconforto e incapacidade decorrentes das condições bucais através da aplicação do instrumento "Oral Health Impact Profile 14" (OHIP-14), de 1994.

3) Verificar o sangramento durante e após exodontias em pacientes no pré-transplante de fígado e correlacioná-lo aos parâmetros de exames laboratoriais de coagulação.

4) Avaliar compostos nitrogenados em sangue e saliva com o objetivo de verificar sua associação com eventos hemorrágicos durante e após exodontias.

5) Identificar se as complicações da cirrose podem servir de parâmetros clínicos para prever eventos hemorrágicos durante e após exodontias

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos e desconfortos do preenchimento do questionário, avaliação bucal e coleta de saliva serão mínimos. Com relação à coleta de sangue, há risco de formação de hematoma no local da coleta, como em qualquer exame de sangue. Com relação à extração dentária os riscos são dor, inchaço, sangramento, os mesmos previstos em qualquer extração dentária. Caso isto venha a acontecer, o dentista e sua equipe estarão à disposição na Unidade de Odontologia para atender o paciente.

Benefícios: Se a ideia principal do estudo for confirmada, ou seja, se a saúde bucal influenciar na qualidade de vida da pessoa com cirrose, isso poderá contribuir futuramente para o traçar estratégias de prevenção para pacientes com cirrose. Outro benefício esperado é poder identificar quais os exames de sangue são mais capazes de prever o sangramento, se esse objetivo for alcançado todas as pessoas com cirrose terão mais segurança quanto ao risco de sangramento antes de extrações dentárias.

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.181.425

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem elaborada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa não apresenta óbices éticos que impeçam sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_948114.pdf	04/07/2017 16:20:11		Aceito
Outros	CadastroCAPPesq.pdf	04/07/2017 16:18:40	JULIANA BERTOLDI FRANCO	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	04/07/2017 16:15:54	JULIANA BERTOLDI FRANCO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECERODONTO.pdf	04/07/2017 16:09:44	JULIANA BERTOLDI FRANCO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termopesquisador.pdf	03/07/2017 15:20:10	Karem López Ortega	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/07/2017 14:54:36	Karem López Ortega	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	ProjetoFINAL.pdf	03/07/2017 14:53:53	Karem López Ortega	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 2.181.425

Investigador	ProjetoFINAL.pdf	03/07/2017 14:53:53	Karem López Ortega	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	03/07/2017 14:50:42	Karem López Ortega	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaoCAPE.pdf	03/07/2017 14:46:55	Karem López Ortega	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECERICHc.pdf	03/07/2017 14:46:14	Karem López Ortega	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	03/07/2017 14:45:26	Karem López Ortega	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 21 de Julho de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO B - Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA USP - SÃO
PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da saúde bucal e do sangramento pós-exodôntico em pacientes no pré transplante de fígado.

Pesquisador: JULIANA BERTOLDI FRANCO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 70741017.1.3001.0075

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.201.779

Apresentação do Projeto:

Pacientes cirróticos em fila de transplante hepático apresentam-se, talvez, como o grupo de pacientes portadores de doenças sistêmicas crônicas comuns menos conhecido e estudado em odontologia. A morbimortalidade dessa afecção está vinculada a uma enorme gama de eventos que incluem desde processos infecciosos até episódios hemorrágicos. As infecções dentais, associadas à deficiência imune presente nessa condição, são passíveis de influenciar o curso clínico da doença hepática, podendo atuar, inclusive, como causa da descompensação aguda da cirrose, precipitando ou agravando crises de encefalopatia e peritonite bacteriana espontânea. Soma-se a estes fatores a possibilidade de infecções bacterianas que serviriam de gatilho para liberar heparinoides endógenos. Os processos hemorrágicos são de particular interesse já que podem aumentar a morbimortalidade de pacientes em fila de transplante hepático. Os mecanismos envolvidos em eventos hemorrágicos incluem a deficiência de produção de fatores de coagulação, a dilatação e o relaxamento da parede dos vasos causados pelo acúmulo de compostos nitrogenados, particularmente óxido nítrico - NO, a diminuição de plaquetas circulantes (em decorrência do seqüestro hiperesplênico e da diminuição da produção de trombopoetina produzida no fígado) e a alteração da função (adesão) plaquetária (vinculada a ação do NO e da amônia). Ainda que exista uma quantidade muito pequena de trabalhos publicados na literatura

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 USP - SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 2.201.779

odontológica, os cirurgiões dentistas também se mostram particularmente preocupados com a possibilidade de eventos hemorrágicos durante cirurgias orais em pacientes cirróticos. As recomendações são para que sejam executados TP/INR, TTPa e contagem de hemoglobina e plaquetas, e que procedimentos invasivos, em pacientes com menos de 50.000 plaquetas e/ou INR>3 somente sejam executados após transfusão. O fígado é o órgão responsável tanto pela produção de fatores de coagulação como de anti-coagulação (antitrombina, cofator II da heparina, proteína C, proteína S, inibidor do fator tissular e componentes do sistema fibrinolítico – plasminogênio, 2-antiplasmina, inibidor da plasmina). Além disso, estão envolvidas, no processo de coagulação de pacientes cirróticos, as alterações referentes ao aumento da atividade plaquetária (associada ao aumento do fator de von Willebrand e diminuição da metaloproteinase ADAMTS 13). Esse panorama leva o paciente portador de cirrose a apresentar um quadro mais equilibrado na coagulação, mesmo quando INR e plaquetas apresentem alterações que possam parecer numericamente significativas. O comprometimento da adesão plaquetária também não foi estudado e pode ser um importante fator para precipitar um evento hemorrágico nesses pacientes. A adesão plaquetária pode estar comprometida tanto pelo aumento de NO e amônia quanto pelo aumento dos níveis de uréia (em pacientes com síndrome hepatorenal), sendo o NO também responsabilizado pela vasodilatação e circulação hiperdinâmica. É importante salientar que existe uma estreita relação entre o aumento de NO e amônia com o desenvolvimento de ascite e encefalopatia hepática e, teoricamente, por analogia, essas complicações clínicas da cirrose poderiam ser utilizadas como parâmetro clínico para eventualmente prever eventos hemorrágicos.

O número total de participantes deste estudo será de 64, sendo que serão incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade e que consentirem e assinarem o Termo de consentimento livre e esclarecido. Divididos em dois grupos:

a)- Grupo de estudo em n° de 32 pacientes que deverão estar inscritos na Lista Única do Sistema Informatizado de Gerenciamento (SIG) do Sistema Nacional de Transplantes (SNT), e devendo estar indicada a realização de exodontias. b)- Grupo Controle em n° de 32 pacientes será composto por colaboradores do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP encaminhados pelo serviço médico do hospital, com queixa odontológica, e que necessitem de exodontias. Serão excluídos da pesquisa no grupo de estudo os pacientes que apresentarem, a critério médico, importante instabilidade em sua condição sistêmica que impossibilite a realização de procedimentos cruentos ou pacientes que estejam fazendo uso de fármacos anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários. No grupo controle serão excluídos os pacientes que apresentarem exames laboratoriais com alterações de coagulação ou que estejam fazendo uso de fármacos

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 USP - SÃO
PAULO

Continuação do Parecer: 2.201.779

anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários. Em todos os participantes da pesquisa serão realizados:- Exame intrabucal sendo aplicado os seguintes índices (que complementam as informações sobre cárie e doença periodontal dos pacientes): CPOD (Índice de ataque de cárie - através da avaliação de dentes acometidos por cárie, dentes perdidos e obturados), índice de higiene oral simplificado (IHOS), índice gengival (IG), e índice de mobilidade e "Oral Health Impact Profile14" (OHIP14). Como a avaliação odontológica faz parte do preparo prévio ao transplante de fígado, todos os paciente deverão realizar ortopantomografia. A exodontia indicada será realizada por meio de técnica cirúrgica minimamente traumática, de acordo com os procedimentos preconizados por Medeiros (2011). O tempo cirúrgico será aferido em minutos e será contabilizado desde a sindesmotomia até a dispensa do paciente. Durante o procedimento o leito cirúrgico será irrigado com SF 09% e o sangue e o soro fisiológico intra-alveolares serão aspirados por meio de um sistema coletor de secreção de vias aéreas. A quantidade de sangue perdido pelo paciente será determinada subtraindo-se a quantidade de líquido presente no sistema coletor da quantidade de SF 0,09% utilizado para a irrigação intra alveolar. O melhor conhecimento do processo de hemostasia no paciente cirrótico, juntamente com a fisiologia hepática e o conhecimento dos riscos reais de sangramento, trarão uma segurança maior para o cirurgião dentista na execução do tratamento odontológico desses pacientes. Portanto conhecer a saúde bucal de pacientes cirróticos e seu impacto na qualidade de vida levará à formulação de estratégias de ação e prevenção de infecções bucais e estes pacientes poderão chegar ao transplante hepático com uma condição muito mais adequada de saúde bucal.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário será identificar padrões de saúde bucal e seu impacto na qualidade de vida e a possibilidade de eventos hemorrágicos durante e após exodontias de pacientes no pré-transplante de fígado. Secundariamente será realizado: a)- Avaliação do perfil e da condição bucal de pacientes no pré-transplante de fígado através da análise do índice de CPOD, índice de higiene oral simplificado e índice de gengivite, caracterizando e determinando as reais necessidades odontológicas prévias ao transplante hepático. b)- Determinar o impacto social gerado pelas alterações bucais nos pacientes no pré-transplante de fígado e apresentar auto-relatos de disfunção, desconforto e incapacidade decorrentes das condições bucais através da aplicação do instrumento "Oral Health Impact Profile 14" (OHIP-14), de 1994. c)- Verificar o sangramento durante e após exodontias em pacientes no pré-transplante de fígado e correlacioná-lo aos parâmetros de exames laboratoriais de coagulação. d)- Avaliar compostos nitrogenados em

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: cepto@usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA USP - SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 2.201.779

sangue e saliva com o objetivo de verificar sua associação com eventos hemorrágicos durante e após exodontias. e)- Identificar se as complicações da cirrose podem servir de parâmetros clínicos para prever eventos hemorrágicos durante e após exodontias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e desconfortos do preenchimento do questionário, avaliação bucal e coleta de saliva são mínimos. Durante a coleta de sangue, há risco de formação de hematoma no local da coleta, como em qualquer exame de sangue. Com relação à extração dentária os riscos são dor, inchaço, sangramento, os mesmos previstos em qualquer extração dentária. Caso isto venha a acontecer, o dentista e sua equipe estarão à disposição na Unidade de Odontologia para atender o paciente. Como benefício se a ideia principal do estudo for confirmada, ou seja, se a saúde bucal influenciar na qualidade de vida da pessoa com cirrose, isso poderá contribuir futuramente para se traçar estratégias de prevenção para pacientes com cirrose. Outro benefício esperado é poder identificar quais os exames de sangue são mais capazes de prever o sangramento, se esse objetivo for alcançado todas as pessoas com cirrose terão mais segurança quanto ao risco de sangramento antes de extrações dentárias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A depender dos resultados esta pesquisa poderá auxiliar os cirurgiões dentistas nos procedimentos odontológicos de rotina e cirúrgicos, sem que haja necessidade da realização dos mesmos em âmbito hospitalar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados: Projeto detalhado, Informações básicas do projeto, Folha de rosto, TCLE, Autorização das instituições participantes (CAPE-FOUSP, ICHC-FMUSP)

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos.

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: cepto@usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA USP - SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 2.201.779

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_948114.pdf	04/07/2017 16:20:11		Aceito
Outros	CadastroCAPPesq.pdf	04/07/2017 16:18:40	JULIANA BERTOLDI FRANCO	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	04/07/2017 16:15:54	JULIANA BERTOLDI FRANCO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECERODONTO.pdf	04/07/2017 16:09:44	JULIANA BERTOLDI FRANCO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termopesquisador.pdf	03/07/2017 15:20:10	Karem López Ortega	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/07/2017 14:54:36	Karem López Ortega	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFINAL.pdf	03/07/2017 14:53:53	Karem López Ortega	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	03/07/2017 14:50:42	Karem López Ortega	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaoCAPE.pdf	03/07/2017 14:46:55	Karem López Ortega	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECERICHC.pdf	03/07/2017 14:46:14	Karem López Ortega	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	03/07/2017 14:45:26	Karem López Ortega	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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 USP - SÃO
PAULO

Continuação do Parecer: 2.201.779

SAO PAULO, 04 de Agosto de 2017

Assinado 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