ISIS RAQUEL GHELARDI

O uso do agente hemostático a base de quitosana no controle hemorrágico pós-exodontias realizadas em portadores de trombocitopenias

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Elbio Antônio D'Amico

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ghelardi, Isis Raquel
O uso do agente hemostático a base de quitosana no controle hemorrágico pós-exodontias realizadas em portadores de trombocitopenias / Isis Raquel Ghelardi. -- São Paulo, 2014.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia.
Orientador: Elbio Antônio D'Amico.

Descritores: 1.Trombocitopenia 2.Contagem de plaquetas 3.Extração dentária 4.Quitosana 5.Hemostasia 6.Hemostáticos 7.Cirurgia bucal 8.Cuidados pós-operatórios 9.Assistência odontológica

USP/FM/DBD-12/14

Epígrafe

“Geralmente aqueles que sabem pouco falam muito e aqueles que sabem muito falam pouco.”

Jean-Jacques Rousseau

Dedicatória

Dedico este trabalho

a meus amados irmãos

e

a minha mãezinha, a quem admiro, me espelho e que é responsável por tudo o que sou e conquistei.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, por me dar forças e coragem para sempre seguir em frente.

À minha família, pelo apoio e compreensão pelas minhas ausências.

À minha mãezinha, que mesmo longe sempre esteve ao meu lado me encorajando, me ouvindo, me acalmando e apoiando.

Aos pacientes, por tornarem possível a realização deste trabalho.

À Drª Maria Paula Peres por permitir e apoiar a realização desta pesquisa.

Agradeço imensamente ao meu orientador, Dr. Elbio Antônio D'Amico, por me aguentar e se preocupar não apenas com a correta execução desta dissertação.

Ao Dr. Luiz Alberto Valente Soares Junior, pelo apoio e por possibilitar a realização deste trabalho.

Ao Dr. Jorge Ferreira de Araújo, que na sua simplicidade se mostra um dos homens mais inteligentes que já conheci, servindo de exemplo profissional a mim e muitas outras pessoas.

A toda equipe da Divisão de Odontologia, por organizarem meus agendamentos e me auxiliarem mesmo durante seu horário de almoço.

Aos residentes da odontologia, pela ajuda e compreensão constantes.

Às Dr^as^ Paula Villaça, Audrey e Érika, pelo apoio e por me aguentarem por diversas quartas-feiras durante o ambulatório de coagulação.

À Regina, secretária da coagulação, que me ajudou em diversos momentos.

A toda equipe de coagulação do serviço de hematologia.

Ao Dr. Alberto Farias, por colaborar imensamente com a realização deste trabalho.

À secretária do serviço de transplante de fígado, Dorotéia, por prontamente me ajudar no contato com os pacientes.

Aos Drs. Marcelo M. Cecchetti, Paula Villaça e José T. T. Tesseroli, por nortearem meus caminhos na qualificação.

Às secretárias da pós-gradução por sempre me ajudarem em todos os momentos que precisei.

Aos meus amigos Giuliano Augusto, Luciano Albino, Giovana Negrato, Michele Araújo, Marco Aurélio, Rodrigo Assis, Angela Campitelli, Fernanda Fodra e Luciane Justo, por ouvirem meus desabafos e entenderem minhas ausências.

À Sumatra Jales, amiga querida, que sempre me apoiou e esteve na expectativa durante todas as fases desta pesquisa

E agradeço de todo o coração à minha amiga/irmã Sabrina Teixeira, que me ensinou, me ouviu, me orientou, me irritou, me acalmou, enfim, que colaborou imensamente com realização deste trabalho.

Normatização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos
Lista de quadros
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Lista de imagens
1 INTRODUÇÃO 1
2 OBJETIVOS 7
3 REVISÃO DA LITERATURA 11
3.1 Alterações Plaquetárias 13
3.2 Trombocitopenia Imune (TI) 14
3.3 Hepatopatias 14
3.4 Atendimento odontológico para pacientes trombocitopênicos 15
3.4.1 Elaboração do plano de tratamento odontológico 16
3.4.2 Contagem plaquetária *versus* procedimento cirúrgico-odontológico em pacientes trombocitopênicos 17
3.5 Métodos e agentes hemostáticos locais 19
3.5.1 Agente hemostático a base de quitosana 20
3.5.1.1 Histórico 21
3.5.1.2 Composição 21
3.5.1.3 Propriedades hemostáticas 22
3.5.1.4 Uso Odontológico 24
3.5.1.5 Propriedade antimicrobianas 25
3.5.1.6 Propriedades reparadoras 26
3.5.1.7 Analgesia 27
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS 29
4.1 Casuística 31
4.2 Local e período do trabalho 31
4.3 Critérios de inclusão 32
4.4 Critérios de exclusão 32
4.5 Critérios de discussão dos casos 33
4.6 Amostra 33
4.6.1 Grupo Estudo – Grupo Quitosana 33
4.6.2 Grupo Controle 34
4.7 Protocolo de Atendimento 34
4.7.1 Primeira consulta 34
4.7.2 Segunda consulta 35
4.7.2.1 Avaliação dos exames 35

4.7.2.2 Execução dos procedimentos odontológicos 36
4.7.2.2.1 Técnica cirúrgica 36
4.7.2.2.2 Aplicação do agente hemostático 37
4.7.2.2.3 Suturas 38
4.7.2.2.4 Agente antifibrinolítico 39
4.7.2.2.5 Orientações e cuidados pós-operatórios 40
4.7.3 Terceira consulta 41
4.8 Análise dos dados 43
5 RESULTADOS 45
5.1 Caracterização da amostra 47
5.1.1 Características gerais dos pacientes 47
5.2. Principais diagnósticos médicos: tipos e distribuição 49
5.2.1 Associação de diagnósticos 50
5.2.2 Morbidades associadas: tipos e distribuição 51
5.3 Medicações utilizadas 53
5.4 Procedimentos 56
5.4.1 Anestesia 56
5.4.2 Tempo cirúrgico 56
5.4.3 Exodontias 57
5.5 Variáveis avaliadas 58
5.5.1 Contagem plaquetária 58
5.5.2 Índice de sangramento (ISAPE) 58
5.5.3 ISAPE X contagem plaquetária 59
5.5.4 Fator de risco 59
5.5.5 Infecção pós-operatória 60
5.5.6 Edema pós-operatório 60
5.5.7 Infecção/edema pós-operatório X ISAPE 61
6 DISCUSSÃO 63
7 CONCLUSÕES 75
8 ANEXOS 79
9 REFERÊNCIAS 89

Listas

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

TI:	Trombocitopenia Imune
PTI:	Púrpura Trombocitopênica Idiopática
CIVD:	Coagulação Intravascular Disseminada
FMUSP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ICHC-FMUSP:	Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
TP:	Tempo de protrombina
TTPA:	Tempo de tromboplastina ativada
TT:	Tempo de trombina
GQ:	Grupo quitosana
GC:	Grupo controle
CAPPESQ:	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
TCLE:	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Fapesp:	Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo
Hb:	Hemoglobina
ISAPE:	Índice de Sangramento Alveolar Pós-Exodontia
SPSS:	*Statistical Package for Social Sciences*
IC:	Intervalo de Confiança
EUA:	Estados Unidos da América
pH:	Potencial Hifrogeniônico
FDA:	*Food and Drug Administration*
N:	Número de pacientes
Sig.:	Significância
HAS:	Hipertensão Arterial Sistêmica
DM:	Diabete Melitus
≤:	menor e/ou igual
Mm^3:	milímetros cúbicos
g/dL:	grama por decilitro
UI/ml:	unidade internacional por mililitro
%:	porcento
>:	maior
=:	igual

Lista de Quadros

Quadro 1 - Descrição da Classificação do Índice de Sangramento Alveolar Pós-Exodontia – ISAPE 42

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes – total da amostra..... 47

Tabela 2 - Característicaa gerais do GQ e do GC 48

Tabela 3: Distribuição dos diagnósticos entre os grupos..... 49

Tabela 4 - Distribuição do número de diagnósticos apresentados pelos grupos 50

Tabela 5 - Distribuição de morbidades associadas..... 52

Tabela 6 - Distribuição da quantidade de medicações utilizadas pelos pacientes em ambos os grupos 54

Tabela 7 - Distribuição dos dentes extraidos em ambos os grupos de acordo com sua classificação 57

Tabela 8 - Contagem plaquetária apresentada pelo GQ e pelo GC 58

Tabela 9 - Índice de sangramento pós-exodontia (ISAPE) demonstrado em ambos os grupos..... 58

Tabela 10 - Fator de risco para ISAPE em relação à quantidade de plaquetas 59

Tabela 11 - Distribuição da ocorrência de infecção pós-operatória em ambos os grupos 60

Tabela 12 - Distribuição da ocorrência de edema pós-operatório em ambos os grupos 60

Tabela 13 - Distribuição das ocorrências de infecção/edema pós-operatórios de acordo com cada graduação do ISAPE em ambos os grupos 61

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição da idade no total da amostra..... 48

Gráfico 2 - Distribuição dos diagnósticos de trombocitopenia entre os grupos de estudo 49

Gráfico 3 - Distribuição do número de diagnósticos em ambos os grupos..... 50

Gráfico 4 - Distribuição das mordidades associadas em ambos os grupos..... 52

Gráfico 5 - Distribuição da quantidade de medicações utilizadas pelo pacientes em ambos os grupos 54

Gráfico 6 - Distribuição dos tipos de medicações utilizadas por ambos os grupos 55

Grafico 7 - Distribuição dos dentes extraidos em ambos os grupos de acordo com sua classificação 57

Lista de Imagens

Imagem 1 - Aplicação do Agente hemostático a base de quitosana no interior do alvéolo dentário..... 37

Imagem 2 - Realização de sutura compressiva buscando o máximo possível de aproximação dos bordos da ferida cirúrgica 38

Imagem 3 - Aplicação do agente antifibrinolítico macerado sobre a ferida cirúrgica 39

Resumo

Ghelardi IR. *O uso do agente hemostático a base de quitosana no controle hemorrágico pós-exodontias realizadas em portadores de trombocitopenias* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: Trombocitopenia é a redução dos níveis plaquetários ocasionada por diversas condições, como hepatopatias e a Trombocitopenia Imune (TI), por exemplo. A redução de plaquetas na hepatopatia pode ocorrer devido à deficiência medular por hipovitaminose, aumento do consumo celular e hiperesplenismo e/ou devido à coagulação intravascular disseminada. Na Trombocitopenia Imune, a redução plaquetária ocorre tanto por maior destruição destas células quanto por diminuição medular de sua produção. Portadores de trombocitopenia podem apresentar achados orais como petéquias e/ou equimoses e sangramento gengival, espontâneo ou provocado. Procedimentos cirúrgico-odontológicos nestes pacientes devem ser realizados com cautela, após avaliação do seu quadro clínico e, preferencialmente, por profissional especializado. Muita controvérsia ainda existe em relação à abordagem cirúrgico-odontológica destes pacientes tanto em relação aos níveis plaquetários, quanto em relação à reposição plaquetária prévia, não havendo ainda, um protocolo internacionalmente estabelecido. Diversos métodos hemostáticos locais auxiliam durante este tipo de abordagem, sendo o agente a base de quitosana um dos métodos que têm se mostrado efetivo em diversos estudos e apresenta-se, ainda, menos oneroso que o selante de fibrina, por exemplo, um dos métodos mais utilizados. Objetivo: Desta forma, o objetivo desta pesquisa foi observar e descrever o desempenho clínico do agente a base de quitosana em pacientes com contagem plaquetária ≤ a 30.000/mm^3 (**Grupo Quitosana**) submetidos a exodontias unitárias, utilizando como padrão de comparação o grupo de pacientes trombocitopênicos com contagem plaquetária entre 31.000 e 50.000/mm^3 (**Grupo Controle**), submetidos a exodontias unitárias, sem o uso do curativo hemostático a base de quitosana e ainda, descrever o atendimento odontológico a pacientes com contagem plaquetária inferior a 50.000/mm^3 . Casuística e métodos: Pacientes trombocitopênicos com contagem abaixo de 50.000/mm^3 foram submetidos a exodontias unitárias, estando divididos em Grupo Quitosana(GQ):pacientes com plaquetas abaixo de 30.000/mm^3, que receberam o agente a base de quitosana após a extração e, Grupo Controle(GC): pacientes com plaquetas entre 31.000/mm^3 e 50.000/mm^3 e que não receberam o agente a base de quitosana. O sangramento foi observado 7 dias após a exodontia através do Índice de Sangramento Alveolar Pós- Exodontia (ISAPE) e para análise estatística foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 20.0; nível de significância de 5% (p=0,05), e realizado o teste de *Mann-Whitney*, análise *de Correlação de Spearman* e, teste *do Chi-Quadrado e Fator de risco* com intervalo de confiança (IC) de 95%. Resultados: Foram realizadas 41 exodontias unitárias entre 03/2011 e 09/2012. A média de idade dos pacientes estudados foi de 46,58±10,87anos, com mediana de 48,50 (variando de 20 a 64). Dentre eles, 51,20% (n=21) eram do gênero feminino

e 48,79% (n=20) do masculino. 21 procedimentos foram incluídos no GQ e, 20 procedimentos, no GC. O GQ apresentou contagem plaquetária entre 5.000 e 30.000/mm3 e ISAPE médio de 0,10; sendo que 2 (9,52%) pacientes tiveram ISAPE acima de zero. Já o GC apresentou plaquetas entre 31.000 e 50.000/mm3, ISAPE médio de 0,40 e 6 (30%) pacientes com ISAPE acima de zero. Não houve significância estatística em relação ao ISAPE. Discussão: Até o presente momento não foram encontrados outros trabalhos nos moldes da presente pesquisa nas bases de dados pesquisadas (Lilacs, Medline, Bireme). Inúmeros trabalhos buscam estabelecer a contagem plaquetária mínima necessária para um paciente ser submetido à cirurgia odontológica e ainda, quando será indicada reposição plaquetária prévia. Em ambos os aspectos a literatura se mostra controvérsia, havendo autores que indicam reposição plaquetária prévia a pacientes com plaquetas em torno de 100.000/mm^3, e autores que relatam que cirurgias orais simples, como as exodontias unitárias, podem ser realizadas de forma segura sem reposição plaquetária em pacientes com plaquetas em torno de 30.000/mm^3. Não existe atualmente um protocolo de atendimento estabelecido internacionalmente. O ISAPE não apresentou significância estatística entre os grupos estudados, aspecto possivelmente influenciado pela heterogeneidade dos grupos e/ou ainda, pelo número reduzido da amostra. Porém, a porcentagem dos pacientes que apresentaram ISAPE > 0 mostra efetividade do agente hemostático em 90,48% do GQ, concordando com Belman et al.(2006), Brown et al.(2007) e Wedmore et al.(2006) que mostram 80,0%, 79,0% e 97,0%, respectivamente. Conclusão: Não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao desempenho clínico hemostático do curativo a base de quitosana. Foi possível descrever o protocolo de atendimento a pacientes trombocitopênicos efetivo e resolutivo, já utilizado rotineiramente na Divisão de Odontologia HC-FMUSP.

Descritores: Trombocitopenia; Contagem de plaquetas; Extração dentária; Quitosana; Hemostasia; Hemostáticos; Cirurgia bucal; Cuidados pós-operatórios; Assistência odontológica.

Summary

Ghelardi IR. *The use of chitosan as a local haemostatic agent after dental extraction in patients with thrombocytopenia* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2014.

Introduction: Thrombocytopenia is an abnormally low amount of platelets caused by many conditions as liver disorders and immune thrombocytopenia for example. The reduction of platele count in liver disorders may be caused by bone marrow deficiency due to hypovitaminosis, hypersplenism and disseminated intravascular coagulation while in immune thrombocytopenia may be caused by greater desctruction of these cells or its diminished production by the bone marrow. Patients with thrombocytopenia may present oral manifestations as petechiae and/or ecchymosis and provoked/spontaneous gingival bleeding. In these patients, surgical dental procedures should be performed with caution and only after a detailed medical assessment, preferably performed by a specialist. The dental management of patients with thrombocytopenia is still controversial regarding the amount of platelets and the need of platelet infusion prior to these procedures. To this date, no clinical guidelines has been developed regarding the dental management of patients with thrombocytopenia. Many hemostatic agents has been used to control post surgical bleeding. Many studies had shown thay chitosan is effective and cheaper than fibrin sealant, one of the most popular hemostatic agents. Objetive: This study was design to assess the effect of chitosan as a local haemostatic agent in patients with platelet count ≤ 30.000/mm^3 compared to patients with thrombocytopenia and platelet count of 31.000/mm^3 to 50.000/mm^3 submitted to single dental extraction and to describe the protocol for dental treatment of patients with platelet count lower than 50.000/mm^3 in a tertiary health science center. Methods: Patients with thrombocytopenia with platelet count lower than 50.000/mm^3 were assessed. Patients with platelet count lower than 30.000/mm^3 (study group) and patients with platelet count of 31.000/mm^3 to 50.000/mm^3 (control group) were submitted to single dental extraction. Chitosan was used only in the study group and no other type of hemostatic agent was used in the control group. Bleeding was measured according to the post dental extraction index (ISAPE) seven days after dental extraction. The results were statistically analyzed using the *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 program*. For statistical analysis, the Mann-Whitney test, Chi-square test, Spearman’s rank correlation coeficient and confidence interval for relative risk (95%) were used. P<0.05 was considered statistically significant. Results: Forty-one single dental extractions were performed between March/2011 and September/2012. The mean age of patients was 46,58±10,87 years of age. Median was 48,50 ranging from 20 to 64 years of age. Fifty-one percent (n=21) were females and 48,79% (n=20) males. Twenty-one extarctions were performe in the Chitosan group and 20 in the control group. Chitosan group presented platelet count of 5.000 to 30.000/mm3 and mean ISAPE médio of 0,10; where two patients (9.52%) had ISAPE greater than zero Control group presented with platelet count of 31.000 to 50.000/mm3, mean ISAPE of 0,40 and six patients (30%) with

ISAPE greater than zero. No statistical significance was related to the ISAPE between groups. Discussion: The dental management of patients with thrombocytopenia is still controversial regarding the amount of platelets and the need of platelet infusion prior to these procedures. To this date, no clinical guidelines has been developed regarding the dental management of patients with thrombocytopenia. Many studies have tried to establish the minimal platelet count and the need of platelet infusion prior to oral surgery. Unfortunately, the scientific literature is controversial. Some authors recommend platelet infusion prior to oral surgery in patients with platelel count of 100.000/mm^3 while others report that single extractions can be performed safely in patients with platelet count 30.000/mm^3. In our study, the ISAPE was not stastistically diferent between groups, what may be explained by the heterogenicity of patients in both groups and by the small sample. However, the greater amount of patients (90%) who presented ISAPE > 0 showed the effectiveness of chitosan as a hemostatic agent in agreement with previous authors as Belman et al.(2006), Brown et al.(2007) e Wedmore et al.(2006) that presented 80,0%, 79,0% e 97,0%, respectively. Conclusion: No difference was found regarding the effectiveness of chitosan as hemostatic agent between groups. A clinical guideline was developed on dental management of patients with thrombocytopenia and since then it has been used daily at the Department of Dentistry HC-FMUSP.

Descriptors: oral surgery; postoperative care; dental extraction; hemostasis; hemostatic agents; thrombocytopenia; dental care.

1 Introdução

A trombocitopenia é uma condição em que ocorre redução dos níveis plaquetários e tem como principal consequência o aumento no risco de sangramento. Pode surgir em decorrência do uso de medicações e quimioterapia, além de poder ocorrer como sintoma primário da trombocitopenia imune e secundário de aplasia de medula e hepatopatias.

A trombocitopenia imune (TI), antes chamada púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), é uma condição autoimune adquirida, caracterizada por trombocitopenia isolada de evolução aguda ou crônica. Sua forma aguda é mais comum em crianças após infecção viral e, na maioria das vezes, não requer tratamento [1,2].

A TI crônica é mais prevalente em adultos e seu tratamento pode contemplar o uso de corticóides, imunossupressores, imunomoduladores e até a esplenectomia. Sabe-se atualmente que seu desenvolvimento envolve tanto a maior destruição plaquetária periférica através de auto-anticorpos e maior captação de plaquetas pelo baço, quanto menor produção destas células pela medula óssea [1,2,3,4].

A trombocitopenia em decorrência de hepatopatia está diretamente relacionada à sua produção de trombopoetina e de destruição celular. Assim, a trombocitopenia pode ocorrer devido à deficiência medular por hipovitaminose presente na doença hepática; devido ao aumento do consumo celular e hiperesplenismo e devido à coagulação intravascular disseminada (CIVD) também comum nesta condição. Hepatites crônicas são muito comuns e seus sintomas como fadiga, náuseas, fraqueza muscular, sangramento gastrintestinal, entre outros, estão presentes apenas quando a doença se encontra em estágio avançado [5].

Investigações recentes sugerem a prevalência dos fatores pró-coagulantes sobre os anticoagulantes, ou seja, quando estes pacientes se encontram com maior tendência de sangramento, em sua maioria, é devido

a outra condição associada a hepatopatia como disfunção endotelial ou falência renal, por exemplo [5].

Os achados orais das trombocitopenias podem se manifestar como petéquias e/ou equimoses e sangramento gengival, espontâneo ou provocado. Portadores de alterações hemostáticas, em sua maioria, apresentam alta incidência de cárie e doença periodontal por receio de realizarem a higiene oral efetiva, já que esta poderá provocar sangramento gengival [6,7,8].

Quando estes pacientes, tanto portadores de TI quanto hepatopatas, apresentam quadro clínico estável, fazem uso adequado das medicações prescritas e recebem acompanhamento médico adequado, eles podem ser submetidos a procedimentos cirúrgico-odontológicos simples de pequena extensão desde que realizados de forma cautelosa e mais atraumática possível.

Existem diversos métodos hemostáticos disponíveis atualmente para auxiliar no controle hemorrágico pós-operatório, entre eles os agentes antifibrinolíticos, o selante de fibrina, e o curativo a base de quitosana [9], criado a partir da carapaça de crustáceos [10,11,12].

Existem ao redor do mundo diversas instituições e serviços, entre eles o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), que prestam atendimento odontológico a estes pacientes de acordo com protocolo próprio, baseado na literatura especializada, na maioria das vezes.

Na literatura, existe ainda muita controvérsia no que diz respeito a contagem plaquetária mínima necessária para um procedimento cirúrgico odontológico e, também, se há ou não a necessidade de reposição plaquetária prévia. Apesar das particularidades de cada estudo ou instituição, de forma geral eles ressaltam que cada paciente deverá ser avaliado individualmente [13,14].

Vale enfatizar que atualmente não existe nenhum protocolo internacionalmente estabelecido para o atendimento cirúrgico -odontológico a pacientes trombocitopênicos.

Neste contexto, a utilização de um método hemostático que tem se mostrado efetivo e menos oneroso, como é o caso do curativo a base de quitosana, dentro de um protocolo de atendimento cirúrgico odontológico voltado a pacientes trombocitopênicos, que vem sendo aplicado rotineiramente há muitos anos (protocolo Divisão de Odontologia do HC-FMUSP) mostra-se compreensível, viável e pertinente.

2 Objetivos

1. Observar e descrever o desempenho clínico hemostático do curativo a base de quitosana em pacientes trombocitopênicos com contagem plaquetária ≤ a 30.000/mm^3 (**Grupo Estudo**) submetidos a exodontias unitárias, através do índice de sangramento pós-exodontia, utilizando como padrão de comparação o grupo de pacientes trombocitopênicos com contagem plaquetária entre 31.000 e 50.000/mm^3 (**Grupo Controle**), submetidos a exodontias unitárias, sem o uso do curativo hemostático a base de quitosana.

2. Descrever a conduta e o atendimento odontológico a pacientes trombocitopênicos com contagem plaquetária inferior a 50.000/mm^3 realizado na Divisão de Odontologia do Instituto Central do HC-FMUSP.

3 Revisão da Literatura

3.1 ALTERAÇÕES PLAQUETÁRIAS

As alterações plaquetárias podem ser de origem congênita ou adquirida. As congênitas são doenças raras, de curso e gravidade variáveis, e podem ser classificadas em quantitativas, quando a produção de plaquetas é deficiente ou, qualitativas, quando a produção é normal, mas as plaquetas não “funcionam” corretamente. Entre elas incluem-se a trombocitopenia congênita amegacariocítica, trombocitopenia ligada ao cromossomo X, Síndrome de Bernard-Soulier, trombastenia de Glanzmann, etc. Já as alterações plaquetárias adquiridas são frequentemente encontradas na prática clínica e podem ser secundárias ao uso de medicamentos, presença de autoanticorpos e doenças sistêmicas [15,16,17].

A contagem plaquetária normal de um adulto varia de 150.000 a 450.000/mm^3 e as manifestações clínicas da trombocitopenia são apresentadas somente quando os níveis plaquetários estão abaixo de 30.000/mm^3, e sangramento espontâneo com níveis abaixo de 15.000/mm^3 [15,16,17]. O menor número plaquetário pode ser decorrente da redução na produção de plaquetas ou do aumento de sua destruição, como ocorre, por exemplo, na Trombocitopenia Imune (TI), que até há alguns anos atrás era designada como Púrpura Trombocitopênica Imunológica (PTI).

A Trombocitopenia Imune e as hepatopatias foram as duas condições sistêmicas apresentadas pelos pacientes incluídos no presente trabalho e, por esta razão, ambas serão resumidamente aqui descritas.

3.2 TROMBOCITOPENIA IMUNE (TI)

A Trombocitopenia Imune, como o nome já diz, é uma doença autoimune adquirida que pode ser classificada em aguda ou crônica. Sua forma aguda é mais comum em crianças, ocorrendo, em geral, após infecção viral e, na maioria das vezes, não requer tratamento. Já a forma crônica, mais observada em adultos, necessita de tratamento de acordo com o quadro clínico e da contagem plaquetária [17].

Nas formas crônicas, seu tratamento inicial é corticoterapia, gamaglobulina ou globulina anti-D endovenosas. Para pacientes que não respondem a esta terapia ou quando da dependência da corticoterapia, a esplenectomia e diversas drogas imunossupressoras ou imunomoduladoras (azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, dapsona, rituximab, etc) são a segunda opção de tratamento [17,18]. Mais recentemente, visando estimular a trombopoiese tem sido empregadas drogas como o eltrombopag e o romiplostin.

As trombocitopenias são condições que têm como principal complicação o risco elevado de sangramento. Por esta razão, devem ser bem esclarecidas aos profissionais da área da saúde, entre eles o cirurgião-dentista, já que diversos procedimentos odontológicos levam ao sangramento e por isso devem ser cuidadosamente planejados em seus portadores [8,19,20].

3.3 HEPATOPATIAS

As doenças hepáticas também podem levar à trombocitopatia, à trombocitopenia e a alterações dos mecanismos da coagulação. Isto ocorre porque o fígado é um órgão diretamente relacionado à síntese de fatores da coagulação e ao processo de destruição celular. Assim, a trombocitopenia pode ocorrer devido à deficiência medular causada pela hipovitaminose

presente, pelo aumento do consumo celular, hiperesplenismo e/ou pela coagulação intravascular disseminada (CIVD), que comumente é encontrada nos portadores desta doença [5,21,22].

As hepatites crônicas são muito comuns e seu diagnóstico é realizado, muitas vezes, através de exames de rotina, uma vez que os sintomas estão raramente presentes. Quando a doença se encontra em estágio avançado, o paciente pode apresentar fadiga, náuseas, falta de apetite, fraqueza muscular, prurido, entre outros. Quando há o desenvolvimento de cirrose hepática, pode ocorrer fraqueza, aumento da circunferência abdominal, edema, perda de peso, equimoses fáceis, sangramento gastrointestinal e encefalopatia [5,22].

O tratamento dependerá do tipo de hepatopatia apresentada e varia desde o acompanhamento médico periódico sem o uso de medicações, até a administração de imunossupressores, antirretrovirais, como nas hepatites B e C, por exemplo, e ainda, transplante hepático nos casos mais avançados [5,22].

3.4 ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO PARA PACIENTES TROMBOCITOPÊNICOS

Nos últimos anos tem aumentado a atenção de governantes e da população quanto à saúde bucal, com considerável aumento do acesso a este tipo de atendimento, principalmente no estado de São Paulo, onde é previsto a inclusão do cirurgião-dentista (CD) em todos os hospitais do estado a fim de garantir atendimento odontológico a pacientes portadores de necessidades especiais temporárias ou permanentes, como é o caso dos portadores de alterações hemostáticas, dentre elas a trombocitopenia [23,24].

Pacientes trombocitopênicos, podem apresentar manifestações orais decorrentes de sua condição sistêmica na forma de petéquias e/ou equimoses [7,8,13,15,]. Além disso, de maneira geral, eles demonstram receio

quanto à realização adequada da higiene oral, resultando no aumento do biofilme dental nas superfícies bucais (dentes, gengiva e mucosas). Como consequência direta, ocorre não só o aumento do índice de cáries, mas principalmente o agravamento da doença periodontal [7,13,25,26,27].

A doença periodontal consiste em processo inflamatório de origem infecciosa que acomete os tecidos gengivais (gengivites) e/ou os tecidos de suporte dos dentes - periodonto (periodontites). É consequência das reações inflamatórias e imunológicas nos tecidos periodontais induzidas pelos micro-organismos do biofilme dental, danificando o tecido conjuntivo e o osso alveolar [28].

A presença destas reações inflamatórias aumenta ainda mais o risco de sangramento local espontâneo e/ou provocado em portadores de trombocitopenias, pois os mecanismos envolvidos no processo inflamatório ativam os fatores anti-inflamatórios e de coagulação que por sua vez, ativam a anticoagulação e a fibrinólise [29], responsáveis por este aumento de sangramento.

Dessa forma, a adequação do meio bucal previamente à realização de procedimentos cirúrgico-odontológicos tem como principal objetivo reduzir a inflamação local através da raspagem e polimento corono-radicular, que visa à remoção do biofilme e cálculos dentais [26,30,31].

3.4.1 Elaboração do plano de tratamento odontológico

O atendimento odontológico de pacientes trombocitopênicos não difere tecnicamente daquele realizado rotineiramente em pacientes saudáveis, porém, requer alguns cuidados.

O primeiro, e mais importante deles, é o contato entre CD e o médico responsável pelo paciente. A partir deste contato, ambos os profissionais estarão a par do estado geral e odontológico do paciente para que, em

conjunto, definam as prioridades e discutam o plano de tratamento já prevendo as medidas necessárias para a sua execução [18,22,32,33].

Os cuidados a serem tomados e as complicações esperadas variam de acordo com a gravidade e tipo da alteração presente, e também de acordo com o tipo de procedimento a ser realizado. Para a elaboração do plano de tratamento, o cirurgião-dentista deverá individualizar o planejamento do caso segundo os seguintes fatores [12,34,35,36].

- Gravidade da trombocitopenia (doença em fase aguda, por exemplo);
- Tipo da trombocitopenia (déficit de produção ou destruição plaquetária acelerada)
- Tipo e extensão do procedimento (exodontias, implantes dentários, restaurações, procedimento periodontal, etc);
- Tipo de anestesia a ser utilizada (infiltrativa local, intraligamentar ou bloqueio pterigomandibular);
- Disponibilidade de agentes hemostáticos locais efetivos (selante de fibrina, por exemplo).

3.4.2 Contagem plaquetária *versus* procedimento cirúrgico-odontológico em pacientes trombocitopênicos

A literatura odontológica apresenta carência de publicações que sugiram protocolos de atendimento para os pacientes trombocitopênicos. Além disso, os limites de segurança para o atendimento desses pacientes é controverso.

Segundo Henderson et al. (2001)[36] cirurgias bucais de pequena extensão, como exodontias simples e implantes odontológicos unitários, por exemplo, podem ser realizadas de forma segura em pacientes apresentando contagem plaquetária em torno de 30.000/mm^3, sem reposição plaquetária

prévia e apenas com o uso de agente hemostático local. Mas em relação a cirurgias orais de maior extensão (cirurgias ortognáticas, abordagem cirúrgica de fraturas de face, etc.), onde há maior dificuldade de controle do sangramento intraósseo, os autores concordam com a maioria dos estudos que defendem reposição plaquetária prévia até elevar a contagem das plaquetas em torno ou acima de 100.000/mm^3.

Segundo Davies et al. (2000)[32] e Gupta et al. (2007)[13], é observado pequeno sangramento após cirurgias orais simples, como exodontias unitárias, por exemplo, em pacientes com contagem plaquetária próxima a 50.000/mm^3, mesmo sem infusão prévia de plaquetas e apenas com uso do agente hemostático local, intra ou extra-alveolar. No entanto, quando existe a indicação de cirurgias extensas em pacientes com níveis plaquetários abaixo de 100.000/mm^3, Gupta et al. (2007)[13] indicam reposição de plaquetas, assim como Henderson et al (2001)[36].

Além da infusão de plaquetas, outros medicamentos podem ser administrados previamente, buscando aumentar a quantidade de plaquetas e/ou melhorar a função das plaquetas circulantes, como desmopressina, administração de imunoglobulina, corticosteroides e, mais recentemente, eltrombopag e romiplostin [13,32,35,36,37].

Em contrapartida, Vaisman et al. (2004)[7] defendem uma visão mais conservadora, na qual procedimentos cirúrgicos odontológicos e até mesmo não cirúrgicos, devem ser abortados quando o paciente apresentar contagem plaquetária abaixo de 100.000/mm^3 .

Desta forma, observa-se que apesar de autores concordarem em relação às considerações que devem guiar a escolha da melhor abordagem dos pacientes trombocitopênicos, como lançar mão do uso de agentes hemostáticos locais, por exemplo, ainda não há consenso quanto ao nível mínimo de plaquetas necessário para o procedimento cirúrgico-odontológico de pequena extensão ser realizado com segurança, nem quanto à necessidade ou não de reposição plaquetária prévia.

3.5 MÉTODOS E AGENTES HEMOSTÁTICOS LOCAIS

Hemorragia pós-traumática é uma das principais causas de morte nos Estados Unidos da América (EUA), tanto de civis quanto de militares em combate. Quando não é fatal, o sangramento excessivo pode levar a diversas complicações que incluem hipotermia resistente, acidose metabólica e incapacidade de restabelecer hemostasia [38,39]. Desta forma, o desenvolvimento de novos agentes hemostáticos se tornou prioridade para o Programa de Cuidados às Vítimas de Combate das Forças Armadas dos EUA [40].

Atualmente, diversos métodos e agentes hemostáticos locais são utilizados e amplamente conhecidos. Entre eles podemos citar:

- Gelatina de fibrina (Gelfoam®), que age como uma “esponja” e promove a formação de uma matriz física para o desenvolvimento do coágulo [9].
- Gel de polissacarídeos, que acelera a formação da rede de fibrina (Bleed-X®);
- Cera para osso, que atua de maneira mecânica, uma vez que leva à oclusão dos canais de sangramento na estrutura óssea [9].
- Celulose Oxidase, que ao ser aplicado diretamente sobre a região de sangramento, promove uma espécie de “selamento” do coágulo pelo baixo pH que o material apresenta [9].
- Ácido tranexâmico e outros agentes antifibrinolíticos, normalmente utilizados topicamente através de bochechos de sua forma líquida, podem ser aplicados no local na sua forma de comprimido, após ser macerado.
- Selante de fibrina, altamente eficaz como método hemostático pós-exodontia, sendo inclusive desnecessária a infusão plaquetária (nas plaquetopenias ou plaquetopatias) ou reposição de fator (nos casos de deficiência de fator de coagulação), dependendo da gravidade e do tipo da alteração presente [27,36].

De acordo com Pusateri et al. (2006)[41], o curativo hemostático ideal deve necessitar de pouco treinamento prévio dos profissionais de saúde para sua utilização, deve ser imperecível, durável, flexível, não expansível, de fácil aplicação, conter o sangramento de veias e artérias calibrosas em mais ou menos 2 minutos e ser aderente somente ao local de aplicação. Além disso, não deve apresentar risco de infecção, não induzir a reação tecidual, ter efetividade no controle hemorrágico e também em tecido mole [41].

Recentemente, trabalhos recentes realizados nos Estados Unidos relataram um novo agente hemostático à base de quitosana [42]. Trata-se de um curativo criado com o intuito de alcançar o controle de hemorragias externas onde houve insucesso com o método convencional de compressão com gaze.

Segundo Belman et al.(2006)[43] os curativos hemostáticos à base de quitosana possuem não todas, mas grande parte das propriedades citadas por Pusateri et al. (2006)[41]. Porém, vale ressaltar, que nenhum dos agentes hemostáticos atualmente disponíveis apresenta todas as características citadas pelo autor.

3.5.1 Agente hemostático à base de quitosana

Inicialmente desenvolvido para auxiliar no controle de hemorragias pós-traumáticas de difícil controle, o agente hemostático à base de quitosana (HemCon®) é um curativo estéril que proporciona o controle rápido da hemorragia externa, de intensidade moderada a grave, causada por traumatismo ou ferimento perfurante.

Este agente é biocompatível, adere ao local da lesão e forma uma barreira antimicrobiana, reduzindo o risco de infecção no local [11,44]. Além da propriedade hemostática e antimicrobiana, também apresenta atividade analgésica e atua na reparação óssea e cicatrização tecidual [45,46].

3.5.1.1 Histórico

Desenvolvido em 2001 e aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), o agente hemostático à base de quitosana (HemCon®) foi introduzido nos campos de batalha do Iraque e do Afeganistão [47].

Estudo publicado em 2005, por Wedmore et al. [10], relata a experiência de médicos militares no controle da hemorragia externa em vítimas de combate onde o agente hemostático em questão foi utilizado com sucesso.

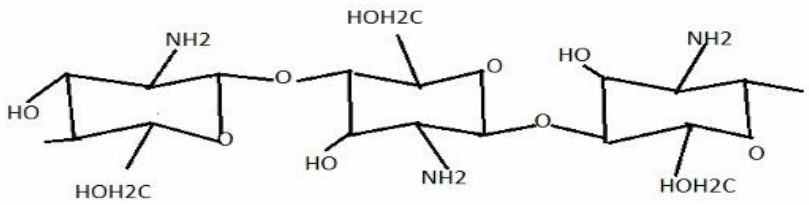
3.5.1.2 Composição

A quitosana é uma substância biodegradável, não tóxica, formada por um complexo carboidrato derivado da quitina (poli β 1→4 N-Acetil D-glicosamina), que, depois da celulose, é o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza e principal componente do exoesqueleto de crustáceos e insetos [48,49,50,51]. De acordo com Zoroya et al. (2006) [11] e Waibel et al. (2011) [52], não há efeitos colaterais conhecidos no uso da quitosana em pessoas alérgicas a camarões.

É geralmente insolúvel, mas pode ser desacetilada por tratamento com hidróxido de sódio para formar o polímero solúvel quitosana [50].

De acordo com o método de preparo, a quitosana varia em peso molecular e na qualidade da desacetilação. O termo genérico “quitosana” é aplicado quando a extensão da desacetilação da quitina é maior que 70%. Já a designação genérica “quitina” é usada quando a extensão da desacetilação é insignificante, ou abaixo de 20% [50,51] .

O agente à base de quitosana apresenta superfície com carga positiva, responsável pela sua ação hemostática. Sua superfície catiônica atrai a superfície aniônica de eritrócitos, segundo dados do fabricante [42].



Fonte: www.crp4.org.br/quimica_viva_a_quimica_das_quitosanas [53]

Figura 1 - Estrutura química da quitosana

3.5.1.3 Propriedades hemostáticas

Em 2003, Chou et al.[54] investigaram os efeitos da quitosana sobre as plaquetas de coelhos e demonstraram que a quitosana, além de aumentar a adesão e agregação plaquetária, aumenta significativamente o número de plaquetas no local. Segundo os autores, este mecanismo de ação da quitosana pode estar associado ao aumento da concentração de íons cálcio, mobilização e aumento da expressão do complexo de glicoproteína IIb/IIIa, expresso na superfície plaquetária, o que pode ser em parte, responsável pela ação hemostática do curativo.

O agente hemostático à base de quitosana se adere firmemente na superfície dos tecidos quando em contato com o sangue ou umidade. Esta ação adesiva forma uma potente e flexível barreira que sela e estabiliza a lesão [54,55,56]. Além disso, necessita de menor tempo de compressão local para obter a hemostasia, quando comparado a outros curativos hemostáticos. Em ferimentos onde a origem do sangramento é muito profunda ou inacessível o tratamento com o agente não é efetivo, já que há necessidade do seu contato com o ferimento para sua ação [54].

A literatura relata que a efetividade do agente hemostático pode ocorrer devido à penetração do sangue rapidamente em seu interior, onde as cargas de policátions da quitosana interagem com as cargas de ânions dos eritrócitos e formam o coágulo independente de plaquetas ou de fatores da coagulação [47,57,58]. Além disso, MacIntyre et al. (2011) [39] sugerem que,

enquanto incorpora eritrócitos em sua superfície, o curativo a base de quitosana também aumenta a atividade plaquetária.

Brown et al., em 2007 [57], avaliaram 34 casos de hemorragia externa em que o agente a base de quitosana foi utilizado e observaram que em 79% delas o agente foi eficiente.

Segundo Bachtell et al., em 2006 [44], o curativo à base de quitosana foi seguro e efetivo como agente hemostático na redução de sangramento prolongado em fístulas artério-venosas pós-hemodiálise e contribuiu para a redução do tempo de compressão no local da fístula. Esses pacientes apresentavam coagulopatias associadas à insuficiência renal crônica, como resultado da heparinização sistêmica, e devido ao uso de anticoagulantes orais empregados no tratamento de comorbidades.

O curativo a base de quitosana mostrou-se efetivo em situações de anticoagulação. Klokkeuold et al., em 1999 [58], realizaram um estudo em coelhos anticoagulados com heparina sódica endovenosa e relataram que a aplicação tópica da quitosana em incisão lingual teve efeito significativo no controle do sangramento. Os autores sugeriram ainda sua eficácia em humanos, podendo o curativo a base de quitosana ser utilizado como adjuvante na promoção da hemostasia em pacientes anticoagulados, com coagulopatias adquiridas ou hereditárias. Doosnquash et al. (2012) [59] também mostraram em seu estudo que este tipo de agente hemostático e outras medidas locais podem ser utilizadas em pacientes anticoagulados com o objetivo principal de auxiliar na hemostasia sem alterar sua medicação.

Wedmore et al. (2006) [47] e Cox et al. (2006) [46] comparam o agente à base de quitosana com outro agente hemostático e relataram que o agente à base de quitosana é vantajoso por não causar nenhum tipo de reação tecidual. Todavia, ambos os autores referem que uma desvantagem do agente é a necessidade de treinamento prévio para sua utilização.

Já Kheirabadi et al. (2009) [40], Englehart et al. (2008) [55], Granville-Chapman et al. (2011) [38] e Clay et al. (2010) [56] compararam o agente à

base de quitosana com outros métodos hemostáticos de semelhante composição e concluíram que o agente se mostrou efetivo, porém não foi o que apresentou os melhores resultados. Segundo Granville-Chapman et al. (2011) [38] ele pode ser considerado como curativo “standard” mas não o mais efetivo.

3.5.1.4 Uso Odontológico

De acordo com o fabricante [42], a função do agente hemostático a base de quitosana (HemCon®) como curativo odontológico após cirurgias orais e traumas é formar uma barreira física temporária no tecido da mucosa oral e produzir alívio da dor.

Após a exodontia, o agente hemostático deve ser posicionado sobre o alvéolo dentário ao nível da gengiva, recobrindo toda a ferida cirúrgica. Inicialmente, era necessária a remoção do mesmo com auxílio da irrigação da ferida cirúrgica com solução salina ou água quando completado os 7 dias de pós-operatório, porém, os curativos comercializados atualmente não apresentam esta necessidade, pois se dissolvem em até 48 horas [42].

Em estudo que comparou a efetividade do agente aqui estudado com sulfato férrico concentrado em cirurgias odontológicas parendodônticas, Azargoon et al. (2008) [60] não encontraram resultado estatisticamente significativo entre ambos, apesar de o “tempo de hemostasia” do agente a base de quitosana ter sido menor em relação ao sulfato férrico.

Malmquist et al. (2008) [12] realizaram um estudo utilizando o curativo a base de quitosana (Hemcon®) como agente hemostático em pacientes sob uso de medicação anticoagulante e submetidos a cirurgias odontológicas. Eles avaliaram além da efetividade hemostática do agente, sua atuação sobre a dor pós-operatória e sua capacidade de evitar infecção. Seus resultados mostraram que com o emprego do curativo hemostático houve interrupção do sangramento em menos de 1 minuto nos 74 locais operados, além de redução da dor pós-operatória e auxílio na prevenção de infecção local, tanto nos pacientes em uso de anticoagulante oral quanto naqueles

sem esta medicação. A incidência de infecção no grupo estudado foi menor que no grupo controle, porém, os dados não foram estatisticamente significantes. Por esta razão os autores relatam apenas um “auxilio” do agente na prevenção de infecção.

Pelos resultados positivos apresentados no controle hemostático, na atividade antimicrobiana, na analgesia e na reparação tecidual, o curativo hemostático à base de quitosana mostrou-se uma nova opção para o atendimento de pacientes portadores de trombocitopenias, pacientes portadores de patologias que cursam com alteração da hemostasia ou ainda, em uso de medicações que causam distúrbios hemostáticos.

3.5.1.5 Propriedades antimicrobianas

Dentre as inúmeras características que distinguem quitina e quitosana dos demais polissacarídeos, destaca-se a atividade antimicrobiana. Esses polímeros provocam a inibição do crescimento de microorganismos, como *E.coli*, *S.epidermidis*, *Pseudomonas.aeroginosa*, *S.pyogenes*, *Staphylococus.aureus*, e *Candida* entre outros. O mecanismo de atividade antimicrobiana está intimamente relacionado às propriedades físico-químicas do polímero e às características da membrana do microorganismo [(61)].

No caso de bactérias gram-positivas, a quitosana forma películas ao redor da célula inibindo a absorção de nutrientes, enquanto em bactérias gram-negativas a quitosana penetra mais facilmente, causando distúrbios em seu metabolismo [(60)].

Burkatovskaya et al., em 2006 [(61)] e 2008 [(62)], investigaram a ação hemostática e antibacteriana do agente hemostático à base de quitosana (HemCon®) sobre diferentes espécies de bactérias gram-negativas e gram-positivas (*Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis*, *Staphylococus aureus*, por exemplo) em cobaias normais e imunossuprimidas. Os autores relataram que o agente apresentou boa adesão e ação bactericida satisfatória sobre os microorganismos avaliados.

Segundo o Ministério da Saúde, citado por Siqueira e Fabri (2012) [63], as cirurgias orais são classificadas como *cirurgias contaminadas*, quando são realizadas em regiões onde há microbiota residente, e ainda, como *cirurgias infectadas*, quando há a presença de infecção. Neste contexto, a possível ação antimicrobiana do curativo a base de quitosana (Hemcon®), descrita por diversos autores, torna-se bastante relevante.

3.5.1.6 Propriedades reparadoras

Além dos efeitos hemostáticos e antimicrobianos, a quitosana também tem apresentado efeitos significantes na reparação tecidual [62].

Em um estudo realizado em coelhos, Bumgardner et al. (2007) [45] pesquisaram a integração do implante de titânio quando revestido por quitosana. Seus resultados demonstraram que a quitosana favoreceu a formação óssea e osteointegração de implantes ortopédicos e dentais.

Outra propriedade da quitosana é de possuir o monômero glicosamina, que estimula a biossíntese de peptideoglicanos e auxilia na manutenção estrutural do tecido conjuntivo no tratamento da osteoartrite [51].

Além disso, a quitosana, em meio aquoso ácido e também pela enzima lisozima, é facilmente despolimerizada em N-acetilglucosamina e glucosamina, substâncias envolvidas no processo de cicatrização. Isto também explica a propriedade biodegradável da quitosana, associada à baixa toxicidade que faz da quitosana também um polímero biocompatível [51].

Özmeriç et al. (2000) [48] observaram também efeito da quitosana sobre a cicatrização em estudo que investigaram o efeito da quitosana enriquecida com taurina na reparação de defeitos ósseos. Os autores observaram que, enquanto a taurina tem ação antioxidante beneficiando o processo inflamatório, a quitosana é capaz de ativar macrófagos e neutrófilos, prevenindo infecção e acelerando o processo de cicatrização.

3.5.1.7 Analgesia

É atribuída também à quitina e à quitosana uma potente ação analgésica tópica. Ambas teriam a propriedade de absorver a bradicinina liberada no sítio da inflamação [51].

4 Casuística e Métodos

4.1 CASUÍSTICA

No presente trabalho foram incluídos pacientes trombocitopênicos por Trombocitopenia Imune (TI) e por hepatopatias, encaminhados pelo Ambulatório de Coagulopatias do Serviço de Hematologia, pelo Ambulatório de Hepatologia do Transplante do Serviço de Gastroenterologia Clínica do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHC-FMUSP) e pela equipe de Odontologia Hospitalar da Divisão de Odontologia ICHC-FMUSP.

O diagnóstico para a indicação das exodontias foi sempre realizado pelo mesmo examinador, que foi o pesquisador executante deste trabalho, através do exame clínico (exploração, observação) e do exame radiográfico panorâmico. A radiografia periapical foi realizada somente quando se julgou necessária, para auxiliar no estabelecimento do diagnóstico e conduta.

Pacientes que apresentaram contagem plaquetária muito abaixo dos limites citados na literatura somente foram incluídos e submetidos ao procedimento proposto após completa avaliação do histórico médico (intercorrências hemorrágicas, história de hemorragias espontâneas, internações prévias, resposta ao tratamento para a condição sistêmica apresentada) em conjunto com o médico responsável pelo paciente.

4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O atendimento e execução dos procedimentos ocorreram no Ambulatório de Coagulopatias da Divisão de Odontologia HC-FMUSP no período de março de 2011 a setembro de 2012.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados critérios de inclusão:

- Pacientes portadores de trombocitopenia com contagem plaquetária mínima não estabelecida e máxima de 50.000/mm^3, acompanhados e monitorados pelo Ambulatório de Coagulação do Serviço de Hematologia ou pelo Ambulatório de Hepatologia de Transplante do Serviço de Gastroenterologia Clínica do ICHC-FMUSP.
- Pacientes com idade acima de 18 anos.
- Pacientes apresentando exames laboratoriais recentes (hemograma, contagem de plaquetas, TP, TTPA e TT, realizados entre 3 a 5 dias antes do procedimento), segundo rotina já estabelecida na Divisão de Odontologia HC-FMUSP.
- Pacientes com indicação de exodontia de pelo menos um elemento dentário por impossibilidade de tratamento conservador (cárie extensa ou presença de mobilidade dentária causada por doença periodontal grave).

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram considerados critérios de exclusão:

- Pacientes que apresentassem outro tipo concomitante de anormalidade sistêmica que prejudicasse a hemostasia, como insuficiência renal crônica, e/ou que estivessem em uso de medicação que alterasse o sistema hemostático (heparina).
- Pacientes com idade abaixo de 18 anos.
- Pacientes com contagem plaquetária acima de 50.000/mm^3.

4.5 CRITÉRIOS DE DISCUSSÃO DOS CASOS

Foram critérios para discussão de caso entre equipe médica e o dentista responsável pela pesquisa: diagnóstico recente da trombocitopenia, indefinição do tratamento para a trombocitopenia, taxas de hemoglobina ≤ 9 g/dL, intercorrências médicas (infarto agudo do miocárdio, hemorragias) nos últimos 6 meses.

Os pacientes considerados de alto risco pelo médico responsável não foram incluídos na amostra.

4.6 AMOSTRA

Os procedimentos realizados nos pacientes selecionados foram agrupados da seguinte forma:

4.6.1 Grupo Estudo - Grupo Quitosana

O **Grupo Quitosana (GQ)** foi constituído por indivíduos com contagem plaquetária igual ou inferior a 30.000/mm^3. Neste grupo foi utilizado o curativo hemostático a base de quitosana após a execução das exodontias.

Como já relatado previamente, por demonstrar efetividade hemostática em pacientes sem alterações sistêmicas, o agente hemostático a base de quitosana mostrou-se uma opção com poucos riscos para o GQ.

4.6.2 Grupo Controle

O **Grupo Controle (GC)** foi constituído por indivíduos com contagem plaquetária entre 31.000 e 50.000/mm^3, onde o agente a base de quitosana não foi utilizado.

A contagem plaquetária estabelecida para este grupo foi acima do limite estabelecido para o **GQ,** porque poderia se caracterizar negligência a não utilização de nenhum método hemostático em pacientes com contagem plaquetária abaixo de 30.000 plaquetas/mm^3.

Os limites foram estabelecidos com base na literatura, que mostra que exodontias unitárias podem ser realizadas de forma segura em pacientes com contagem plaquetária variando entre 30 e 100.000/mm^3 [36,64] e com base na experiência do Ambulatório de Coagulopatias da Divisão de Odontologia HC-FMUSP, onde esta abordagem é adotada.

4.7 PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

Todos os pacientes foram informados sobre os objetivos do presente estudo, que foi aprovado pela Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – CAPPesq, protocolo nº 0854/08 (Anexos 1 e 2), e consentiram em participar mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 3).

4.7.1 Primeira Consulta

Na primeira consulta, os pacientes responderam a ficha de anamnese e foram submetidos ao exame clínico intra e extra-oral, segundo rotina da Divisão de Odontologia HC-FMUSP (Anexos 4 e 5).

Foram solicitados exames laboratoriais (hemograma com contagem de plaquetas, TP, TT E TTPA) coagulograma completos radiografia panorâmica de mandíbula, que foi realizada no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas – FMUSP.

Quando se julgou necessário, foi realizada radiografia periapical dos elementos envolvidos com o aparelho de raios-X odontológico, modelo Spectro II-Dabi Atlante, doado pela Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), disponível na Divisão de Odontologia, para auxiliar no estabelecimento do diagnóstico e conduta adequados.

Foi prescrita profilaxia antibiótica de forma padronizada para todos os pacientes, de acordo com o protocolo vigente no Ambulatório de Coagulopatias da Divisão de Odontologia – ICHC, ou seja, três cápsulas de amoxicilina (500mg), uma a cada oito horas, iniciando uma hora antes do procedimento ou, clindamicina (300mg) para pacientes alérgicos à penicilina.

Os pacientes que apresentavam grande quantidade de cálculo periodontal foram submetidos à raspagem coronária supragengival, realizada pelo pesquisador, previamente ao procedimento de exodontia, a fim de minimizar a inflamação local, visto que o acúmulo de placa bacteriana e cálculo predispõem a sangramento local.

4.7.2 Segunda Consulta

4.7.2.1 Avaliação dos exames

Inicialmente, foram avaliados:

- exames laboratoriais: contagem de plaquetas, taxa de hemoglobina (Hb), TP, TT e TTPA. A finalidade desta avalição foi verificar se os valores destes exames encontravam-se dentro da normalidade de cada paciente, considerando sua doença de base.

- radiografia panorâmica de mandíbula: avaliação da imagem do dente a ser extraído, sua posição na arcada dentária e sua relação com as estruturas adjacentes, presença de infecção em região de coroa dentária e/ou periodonto, etc

4.7.2.2 Execução dos procedimentos odontológicos

A anestesia local foi realizada com cloridrato de prilocaína 3% associado a felipressina 0,03 UI/mL sem reposição de plaquetas, mesmo nos casos em que a técnica de anestesia pterigomandibular foi realizada. A quantidade de tubetes anestésicos utilizados foi estabelecida de acordo com o efeito anestésico referido por cada paciente. Não foi estabelecido limite máximo de tubetes.

4.7.2.2.1 Técnica cirúrgica

A técnica cirúrgica consistiu em: sindesmotomia limitando-se ao dente a ser extraído; luxação do dente evitando envolver os dentes e estruturas vizinhas, realizando movimentos limitados buscando minimizar a ampliação do alvéolo. Em dentes unirradiculares, o movimento de rotação em relação ao longo eixo do dente foi preferido.

Após a extração, a limpeza do alvéolo dentário foi feita buscando remover lesão periapical ou tecido de granulação com auxílio de pinças, evitando a curetagem do alvéolo. Quando necessária, a curetagem foi realizada de forma suave, com o mínimo de pressão. Em seguida, o alvéolo foi irrigado com soro fisiológico 0,9%.

O tempo necessário para a realização de cada cirurgia não foi cronometrado.

4.7.2.2.2. Aplicação do agente hemostático

Esta etapa foi executada apenas no **GQ;** no **GC** seguiu-se diretamente para a etapa seguinte.

Antes da aplicação do agente, o alvéolo dentário foi seco com gaze estéril. A mesma só foi removida imediatamente antes da introdução do agente hemostático a base de quitosana. Este foi previamente recortado com instrumento estéril até dimensões próximas ao alvéolo dentário. O curativo foi então dobrado ou enrolado no sentido longitudinal com sua face ativa colocada em contato com as estruturas internas do alvéolo (Imagem.1). O curativo foi mantido sob pressão nesta posição por alguns segundos, até ocorrer suave adesão do mesmo às estruturas internas do alvéolo dentário. Esta medida foi realizada com o objetivo de otimizar a ação do material por se tratar de pacientes com maior risco de sangramento. Assim como o indicado pelo fabricante e por se tratar de material reabsorvível, o curativo foi mantido nesta posição.

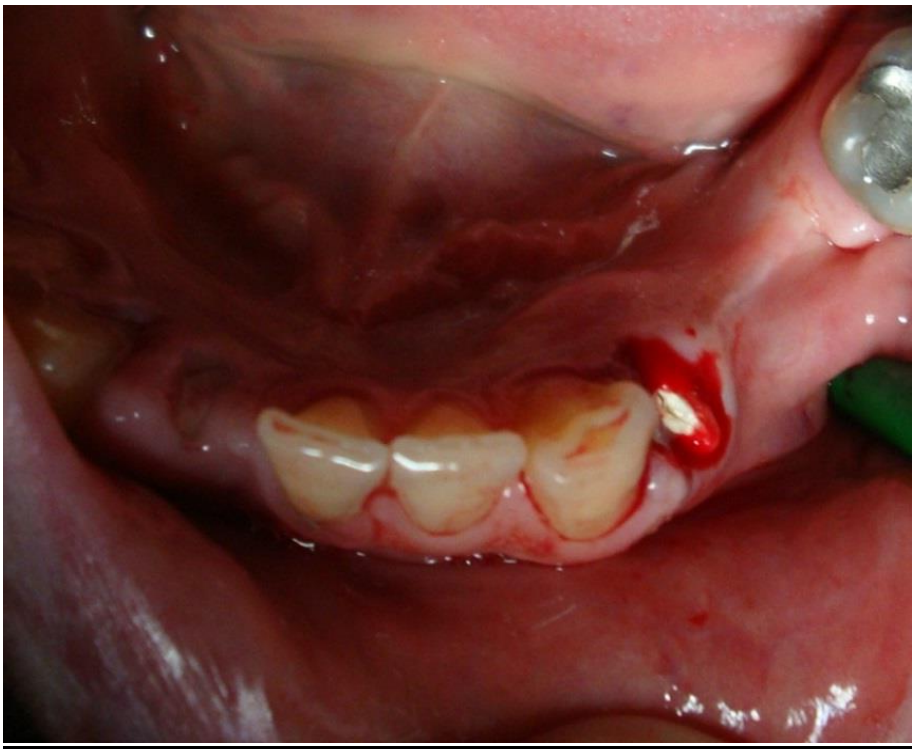


Imagem 1 - Aplicação do agente hemostático a base de quitosana no interior do alvéolo dentário

4.7.2.2.3 Suturas

As suturas foram realizadas com fio não-reabsorvível (nylon 4.0), preferido para pacientes com maior risco de sangramento por causar menos inflamação local que o fio reabsorvível, e por reter menor quantidade de placa bacteriana que o fio de seda. Foram realizados múltiplos pontos unitários, por toda a extensão da ferida, buscando aproximar o máximo possível seus bordos, a fim de favorecer a hemostasia e cicatrização (Imagem 2).

Imagem 2 - Realização de sutura compressiva buscando o máximo possível de aproximação dos bordos da ferida cirúrgica

4.7.2.2.4. Agente antifibrinolítico

Segundo protocolo do Ambulatório de Coagulopatias da Divisão de Odontologia HC-FMUSP foi aplicado sobre as suturas um comprimido de agente antifibrinolítico (ácido tranexâmico) previamente macerado e umedecido com soro fisiológico 0,9% (Imagem 3). Sobre o local, aplicou-se gaze estéril e foi solicitado ao paciente realizar compressão local sobre ela, através da mordedura, e mantê-la desta forma por 30 minutos.

Objetivo deste comprimido é diminuir a ação antifibrinolítica da saliva sobre o coágulo

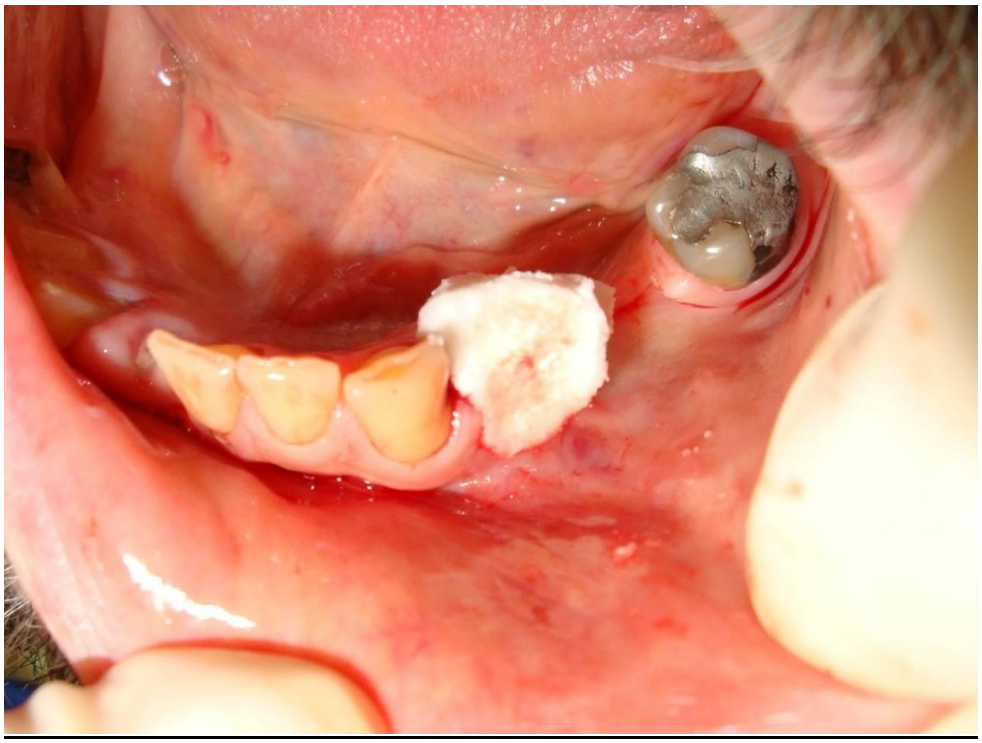


Imagem 3 - Aplicação do agente antifibrinolítico macerado sobre a ferida cirúrgica

4.7.2.2.5 Orientações e cuidados pós-operatórios

As orientações e cuidados pós-operatórios, entregues aos pacientes na forma impressa e explicadas verbalmente, constaram de:

- Dieta líquida-pastosa (fria durante os 2 primeiros dias).
- Realizar a limpeza da região com auxílio de gaze e antisséptico bucal, delicamente.
- Não fazer bochechos (somente colocar água na boca e balançar suavemente a cabeça) – não cuspir.
- Fazer compressas frias na face do lado operado por 10 minutos, 3 vezes por dia, nas primeiras 24 horas.
- Não praticar atividades físicas, evitar exposição ao calor (fogão, sol, etc).
- Não fumar ou ingerir bebidas alcoólicas.
- Dormir com 2 travesseiros.
- Evitar alimentos em grãos (arroz, cereal, carne moída, etc).
- Não fazer uso de canudos para a ingestão dos alimentos.
- É esperado sangramento mínimo na região operada nos dois primeiros dias. Em caso de sangramento realizar compressão local com gaze através da mordedura da mesma (aplicar gaze dobrada no local e morder).
- Em caso de dor muito intensa, inchaço e/ou sangramento mais abundante ligar para o telefone (2066-6393) ou comparecer ao Hospital.

4.7.3 Terceira Consulta

Os pacientes retornaram ao ambulatório de coagulopatias da Divisão de Odontologia ICHC – FMUSP 7 dias após a realização das exodontias. Pacientes que apresentaram intercorrências retornaram antes deste período.

Nesta ocasião, os pacientes foram questionados sobre a ocorrência de sangramentos, dor ou outra intercorrência no período entre uma consulta e outra e sobre quais as medidas realizadas para saná-las.

Em seguida, através de exame clínico intra-oral, foi realizada a avaliação quanto aos seguintes eventos:

- Presença de sangramento de acordo com o Índice de Sangramento Alveolar Pós-Exodontia (ISAPE) (Quadro1);
- Presença de infecção local;
- Presença de edema local.

O Índice de Sangramento Alveolar Pós-Exodontia, foi proposto por Soares Jr. em 2003 [26], onde o autor comparou o efeito hemostático de diferentes agentes em pacientes hemofílicos. Este índice baseia-se na observação clínica da região submetida a exodontia, avaliando a presença de sangramento e coágulo no local. O sangramento pode variar de ausente até presença de sangramento constante, enquanto que o coágulo tem suas dimensões comparadas com a coroa clínica do dente extraído. Mesmo na presença de apenas uma das características clínicas descritas para cada índice, este deverá ser um número inteiro.

Quadro 1 - Descrição da classificação do Índice de Sangramento Alveolar Pós-exodontias - ISAPE

Ausência total de sangramento e/ou coágulo no local do procedimento	Ausência de coágulo extra- alveolar	0
Presença de filetes de sangramento na saliva e/ou pequeno coágulo no local do procedimento	Coágulo extra-alveolar com dimensões menores que a coroa clínica do elemento dentário extraído	1
Presença de sangramento e/ou mais de um coágulo no local do procedimento	Coágulo extra-alveolar com dimensões similares ao da coroa clínica do elemento dentário extraído	2
Presença de sangramento contínuo e/ou mais de um coágulo no local do procedimento	Coágulo extra-alveolar com dimensões maiores ao da coroa clínica do elemento dentário extraído	3

Fonte: Santos, Soares, 2012 [(65)].

Após uma exodontia é esperada a presença de edema localizado à região da ferida, sem invadir espaços e dentes adjacentes. Desta forma, o edema foi considerado presente quando o aumento de volume local se encontrava acima destes limites [(66)].

A presença de infecção foi constatada baseando-se na exacerbação e/ou prolongamento dos sinais cardeais da inflamação [(66)] já esperados após a extração de um elemento dentário.

Também foi considerada na avaliação de infecção a presença de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas:

- dor constante, de intensidade moderada a forte;
- odor fétido intenso;
- qualquer evidência de secreção purulenta no local da extração.

Os procedimentos foram avaliados quanto à presença ou ausência destes eventos sem estabelecimento de graduação entre eles.

Em seguida, as suturas foram removidas e possíveis restos do agente hemostático foram removidos através da irrigação do alvéolo dentário com soro fisiológico 0,9%, segundo orientações do fabricante.

4.8 ANÁLISE DOS DADOS

Para análise estatística foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), em sua versão 20.0; e adotado nível de significância de 5% (p=0,05) para os seguintes testes estatísticos:

- *Teste de Mann-Whitney*, com o intuito de verificar possíveis diferenças entre os grupos.
- *Análise de Correlação de Spearman*, com o intuito de verificar o grau de relacionamento entre as variáveis.
- *Teste do Chi-Quadrado e Fator de risco* com intervalo de confiança (IC) de 95%.

5 Resultados

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

5.1.1 Características gerais dos pacientes

Foram realizados 41 procedimentos em um total de 26 pacientes, sendo 13 do Grupo Quitosana (GQ) e 13 do Grupo Controle (GC). Entre os 41 procedimentos, 21 foram incluídos no GQ e 20 no GC. Toda a descrição dos resultados será realizada segundo a quantidade de procedimentos realizados.

A média de idade dos pacientes foi 46,58±10,87anos, com mediana de 48,50 (variando de 20 a 64). Dentre eles, 51,20% (n=21) eram do gênero feminino e 48,79% (n=20) do masculino. (Tabela 1)

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes – total da amostra

	Total N (%)	Feminino n (%)	Masculino n (%)
Gênero	41 (100%)	21 (51,21%)	20 (48,79%)
Idade			
média±dp	46,58±10,87	40,05±10,72	53,10±6,16
mínimo-máximo	20-64	20-58	43-64

dp – desvio padrão

O gráfico 1 descreve a distribuição por idade dos pacientes estudados e a Tabela 2 mostra as características gerais dos grupos estudados. É possível observar que os pacientes do Grupo Quitosana apresentaram idade estatisticamente menor em relação ao Grupo Controle.

Gráfico 1 - Distribuição da idade no total da amostra

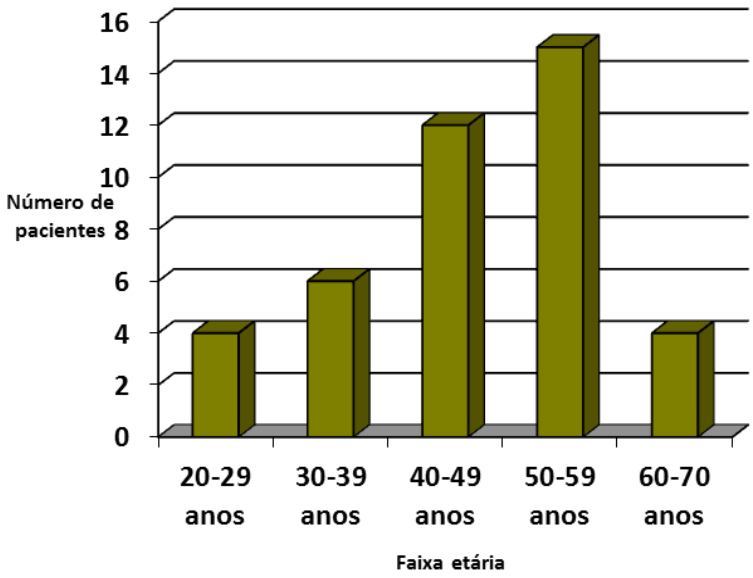


Tabela 2 - Características Gerais do GQ e do GC

	Grupos Estudados		Total N (%)	Sig (p)
	Quitosana	Controle		
Média de idade±dp (min-max)	42,71±11,48 (20-63)	50,84±8,55 (28-64)	46,58±10,87 (20-64)	0,032
Gênero				
Masculino n (%)	10 (47,62)	10 (50,00)	20 (51,22)	1,00
Feminino n (%)	11 (52,38)	10 (50,00)	21 (48,78)	
Total N (%)	21 (100,00)	20 (100,00)	41 (100,00)	

dp= desvio padrão; Sig= Significância

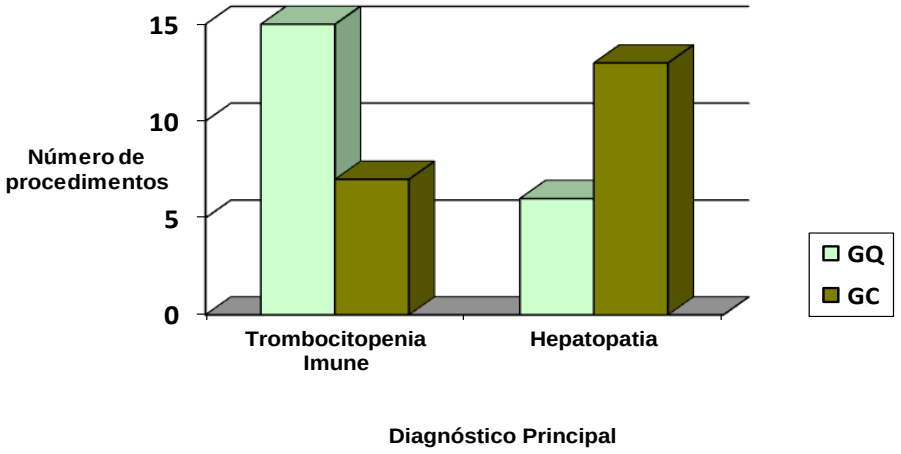
5.2 PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS MÉDICOS: TIPOS E DISTRIBUIÇÃO

Os diagnósticos médicos apresentados por ambos os grupos foram trombocitopenia imune (TI) e hepatopatias diversas. No GQ**,** em 71,50% (n=15) dos procedimentos os pacientes apresentaram diagnóstico de TI, enquanto 28,50% (n=6) apresentaram diagnóstico de hepatopatia. Já no GC, em 65,00% (n=13) das extrações, os pacientes apresentaram como diagnóstico médico hepatopatia e 35,00% (n=7) apresentaram diagnóstico de TI (tabela 3 e gráfico 2). Como observado, houve diferença estatística (*p*=0,029) entre os diagnósticos médicos dos dois grupos estudados.

Tabela 3 - Distribuição dos diagnósticos entre os grupos

	Grupos Estudados		Sig(*p*)
	Quitosana n (%)	**Controle n (%)**	
Trombocitopenia Imune	15 (71,50%)	7 (35,00%)	0,029
Hepatopatia	6 (28,50%)	13 (65,00%)	
Total n (%)	21 (100,00%)	20 (100,00%)	

Gráfico 2 - Distribuição dos diagnósticos de trombocitopenia entre os grupos de estudo



5.2.1 Associação de diagnósticos

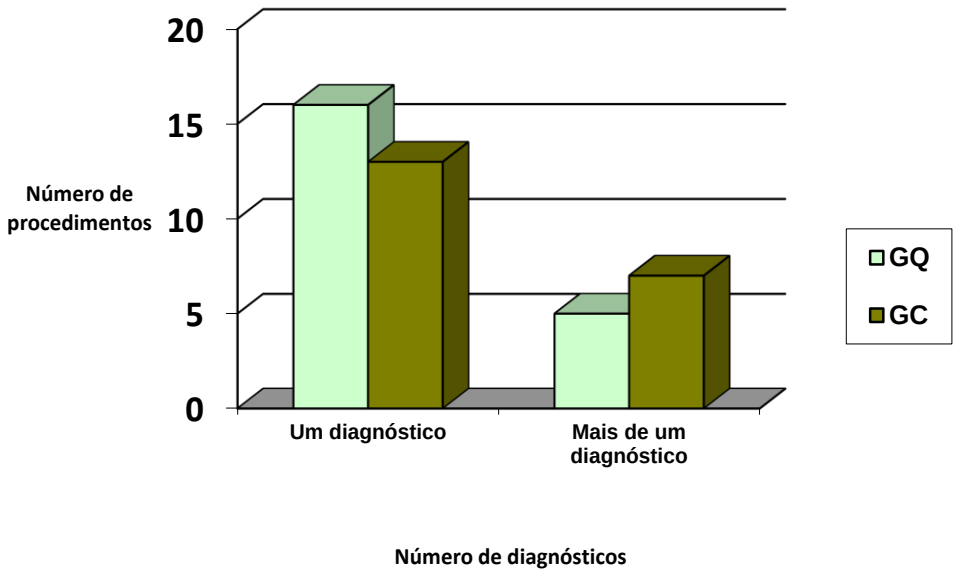
Como mostram a tabela 4 e o gráfico 3, não houve diferença estatística entre o número de comorbidades apresentadas pelos dois grupos estudados.

Tabela 4 - Distribuição do número de diagnósticos apresentados pelos grupos

Quantidade de diagnósticos	GQ n (%)	GC n (%)	Total n (%)	Sig(*p*)
Um diagnóstico	16 (76,20%)	13 (65,00%)	29 (70,70%)	0,50
Mais de um diagnóstico	5 (23,80%)	7 (35,00%)	12 (29,30%)	
Total	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)	

Sig= significância

Gráfico 3 - Distribuição do número de diagnósticos em ambos os grupos



5.2.2 Morbidades associadas: tipos e distribuição

No GQ, em 52,38% (n=11) dos procedimentos, os pacientes apresentaram outras condições sistêmicas associadas como o diabete mellitus, hipertensão arterial, hipotireoidismo, asma e depressão. De forma semelhante, no GC, as mesmas condições foram observadas em 50,00% (n=10) dos pacientes. Todos os pacientes relataram estar em uso das medicações e sob acompanhamento médico.

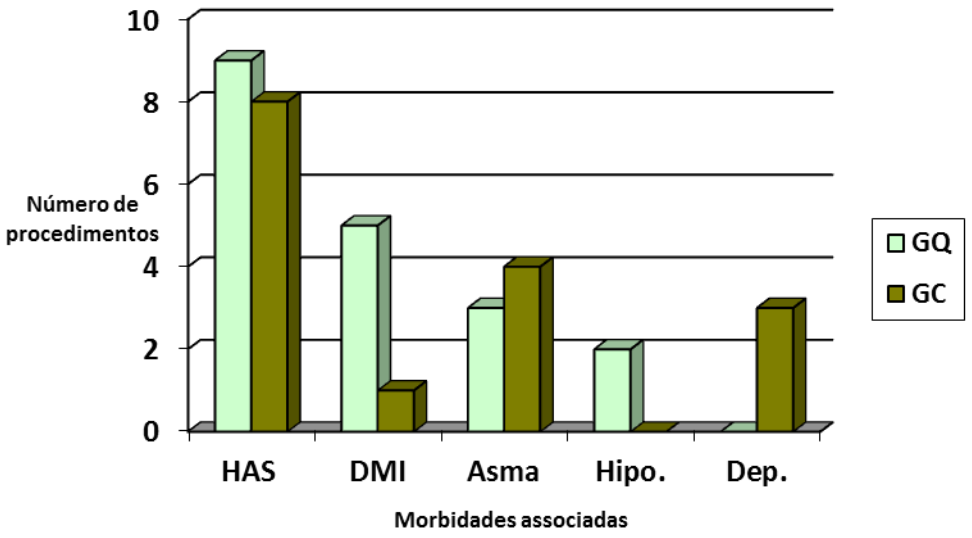
A tabela abaixo mostra a distribuição dos principais diagnósticos apresentados em ambos os grupos. Os valores ultrapassam os 100% pois alguns pacientes apresentaram mais de um diagnóstico.

Não foi observada diferença estatística entre os grupos em relação a nenhuma das comorbidades demonstradas.

Tabela 5 - Distribuição de morbidades associadas

Diagnósticos	GQ n (%)	GC n (%)	Sip(*p*)
Hipertensão Arterial Sistêmica	9 (42,85%)	8 (40,00%)	1,00
Diabetes Melitus tipo I	5 (23,80%)	1 (5,00%)	0,184
Asma	3 (14,28%)	4 (20,00%)	0,697
Hipotireoidismo	2 (9,52%)	0 (0%)	0,488
Depressão	0 (0%)	3 (15,00%)	0,107

Gráfico 4 - Distribuição das morbidades associadas em ambos os grupos



HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DMI: Diabete Melitus tipo I; Hipo: Hipotereoidismo; Dep: depressão.

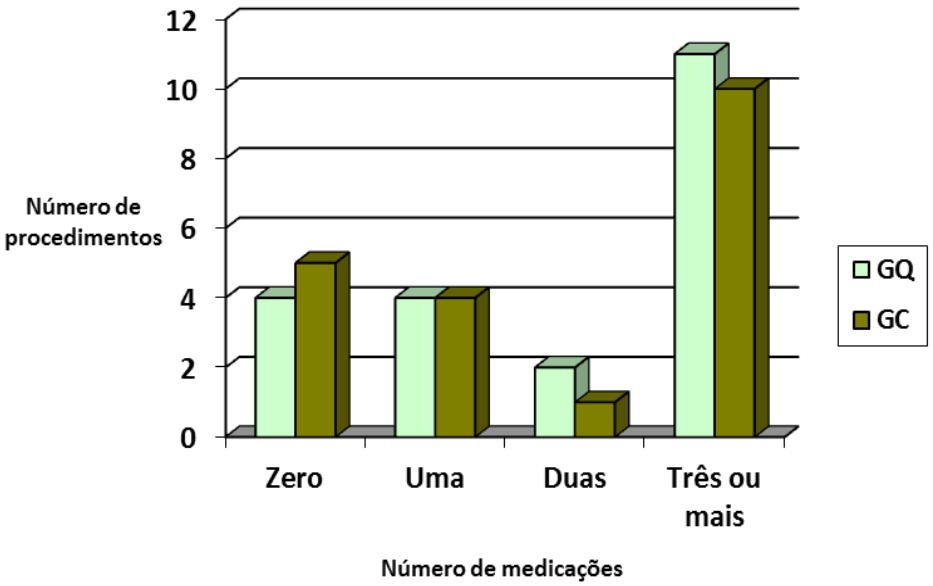
5.3 MEDICAÇÕES UTILIZADAS

A quantidade de medicação utilizada pelos pacientes incluídos em cada um dos procedimentos variou de 0 (sem medicação) a 3 ou mais tipos de medicamentos. No GQ, 61,90% (n=13) apresentaram associação medicamentosa, ou seja, faziam uso de 2 ou mais medicamentos, enquanto que no GC, esta associação ocorreu em 55,00% (n=11) dos casos. Não houve diferença estatística entre os dois grupos quanto ao número de medicamentos utilizados.

Tabela 6 - Distribuição da quantidade de medicações utilizadas pelos pacientes em ambos os grupos

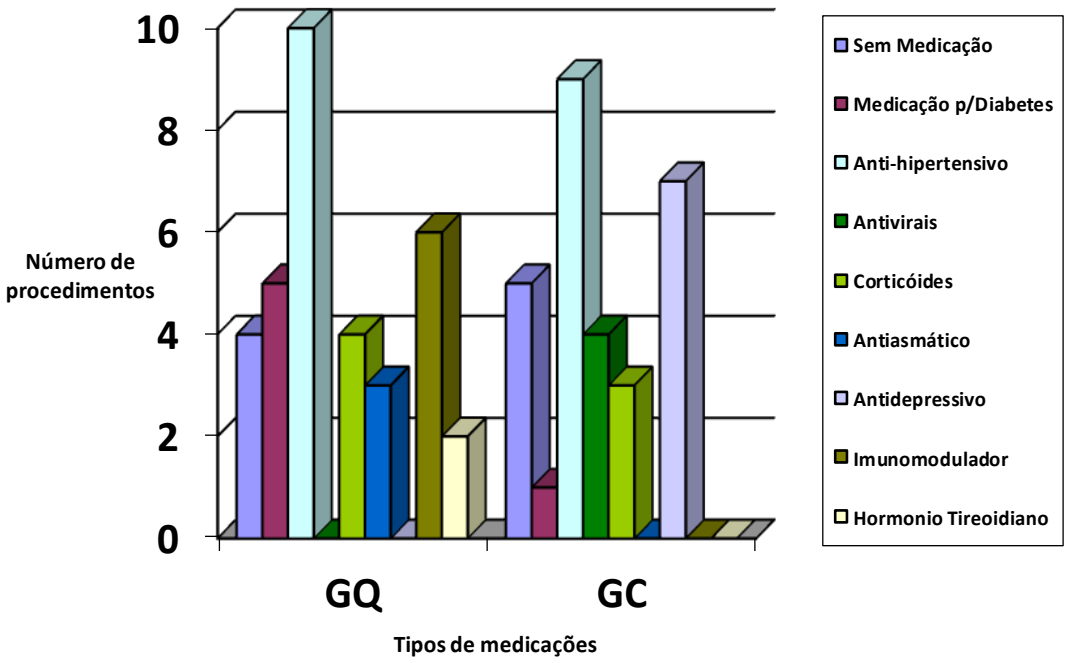
Quantidade de medicamentos	GQ n (%)	GC n (%)	Total n (%)	Sig *(p)*
Zero (0)	4 (19,00%)	5 (25,00%)	9 (22,00%)	
Um (1)	4 (19,00%)	4 (20,00%)	8 (19,50%)	
Dois (2)	2 (9,50%)	1 (5,00%)	3 (7,30%)	0,926
Três ou mais medicações (3 ou +)	11 (52,40%)	10 (50,00%)	21 (51,20%)	
Total	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)	

Gráfico 5 - Distribuição da quantidade de medicações utilizadas pelos pacientes em ambos os grupos



Os tipos de medicações utilizadas por ambos os grupos estão relatados no gráfico 6.

Gráfico 6 - Distribuição dos tipos de medicações utilizadas por ambos os grupos



5.4 PROCEDIMENTOS

5.4.1 Anestesia

O número de tubetes anestésicos utilizados em cada procedimento não foi quantificado.

5.4.2 Tempo cirúrgico

O tempo cirúrgico necessário para cada exodontia não foi cronometrado. Não houve complicações cirúrgicas que tornassem necessária a realização de odontossecção e/ou osteotomia.

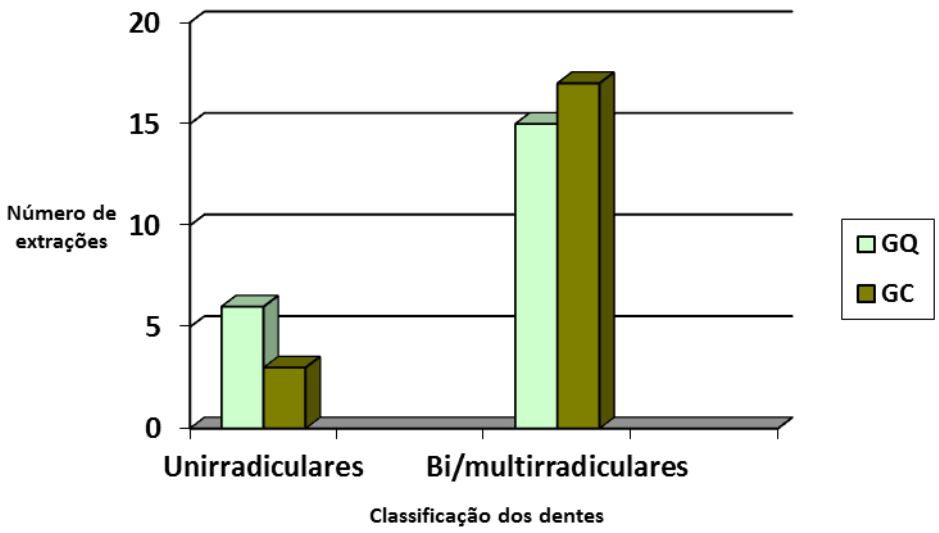
5.4.3 Exodontias

O perfil das exodontias realizadas encontra-se exposto na tabela 7 e gráfico 7, observando-se que não houve diferença estatística significante entre os dois grupos estudados.

Tabela 7 - Distribuição dos dentes extraídos em ambos os grupos de acordo com sua classificação

Dentes	Grupos		Total n (%)	Sig.(*p*)
	Quitosana (%)	Controle (%)		
Unirradiculares	6 (28,60%)	3 (15,00%)	9 (22,00%)	0,454
Bi/multirradiculares	15 (71,40%)	17 (85,00%)	32 (78,00%)	

Grafico 7 - Distribuição dos dentes extraidos em ambos os grupos de acordo com sua classificação



5.5 VARIÁVEIS AVALIADAS

5.5.1 Contagem Plaquetária

Conforme mostra a Tabela 8, os pacientes do GQ apresentaram menor contagem plaquetária em relação ao GC.

Tabela 8 - Contagem Plaquetária apresentada pelo GQ e pelo GC

	N	Média (mil/mm^3)	Desvio padrão	Mínimo (mil/mm^3)	Máximo (mil/mm^3)	Sig (*p*)
GQ	21	18.48	8.18	5.00	30.00	<0,001
GC	20	37.95	6.01	31.00	50.00	
Total	41	27.98	12.16	5.00	50.00	

5.5.2 Índice de Sangramento (ISAPE)

O ISAPE apresentado pelo GQ variou de 0 a 1 (± 0,30), com média de 0,10. E no GC o ISAPE variou de 0 a 3 (± 0,75) com média de 0,40, não havendo diferença estatística entre os dois grupos analisados.

Tabela 9 - Índice de sangramento alveolar pós-exodontia (ISAPE) demonstrado em ambos os grupos

	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Sig (*p*)
GQ	21	0,10	0,30	0,00	1,00	0,095
GC	20	0,40	0,75	0,00	3,00	
Total	41	0,24	0,58	0,00	3,00	

5.5.3 ISAPE X Contagem plaquetária

De acordo com o coeficiente de correlação de Spearman, as variáveis ISAPE e contagem plaquetária apresentaram comportamento oposto, ou seja, quanto maior o ISAPE, menor a contagem plaquetária apresentada. Porém, esta relação de comportamento não demonstrou significância estatística.

5.5.4 Fator de risco

O GC apresentou risco de sangramento aumentado em relação ao GQ (fator de risco 0,246; IC 95%: 0,043 – 1,403) porém, sem significância estatística. (Tabela 10)

Tabela 10 - Fator de risco para ISAPE em relação à quantidade de plaquetas

Grupo	ISAPE		Total n (%)	Sig (*p*)	Fator de risco (IC)
	>0 n (%)	=0 n (%)			
Controle	6 (75,00%)	14 (42,40%)	20 (48,80%)	0,130	Valor de referência
Quitosana	2 (25,00%)	19 (57,60%)	21 (51,20%)		0,246 (0,043 – 1,403)
Total	8 (100%)	33 (100%)	41 (100%)		

5.5.5 Infecção pós-operatória

No grupo quitosana houve infecção pós-operatporia em apenas 2 (9,50%) das exodontias realizadas e no grupo controle houve 4 casos (20,00%). Não houve diferença estatística entre os grupos (*p*=0,410). (Tabela 11)

Tabela 11 - Distribuição da ocorrência de infecção pós-operatória em ambos os grupos

	Infecção		Total	Sig.(*p*)
	Presente	Ausente		
Quitosana	2	19	21	0,410
Controle	4	16	20	
Total	6	35	41	

5.5.6 Edema pós-operatório

Conforme mostra a Tabela 12, edema pós-operatório foi observado em 4 (19,05%) das exodontias do GQ e em 4 (20,00%) das exodontias do GC. Não houve diferença estatística entre os grupos (*p*=1,0).

Tabela 12 - Distribuição da ocorrência de edema pós-operatório em ambos os grupos

	Edema		Total	Sig.(*p*)
	Presente(%)	Ausente(%)		
Quitosana	4 (19,05%)	17 (80,95%)	21 (100%)	1,00
Controle	4 (20%)	16 (80%)	20 (100%)	
Total	8 (19,5%)	33 (80,5%)	41 (100%)	

5.5.7 Infecção/edema pós-operatório X ISAPE

Dos 21 procedimentos incluídos no GQ, 2 apresentaram ISAPE = 1 com edema e infecção pós-operatória. Entre os demais procedimentos que não apresentaram alterações no ISAPE, 2 deles apresentaram apenas edema pós-operatório.

No GC, do total de 20 procedimentos, 6 apresentaram ISAPE maior que 0. Dentre eles, 5 apresentaram ISAPE = 1 e 1 apresentou ISAPE = 3.

Entre os 5 procedimentos com ISAPE = 1, 4 apresentaram infecção e edema pós-operatórios e 1 deles não apresentou nem infecção e nem edema pós-operatórios. O procedimento com ISAPE = 3 não apresentou nem edema e nem infecção pós-operatórios.

A tabela 13 demonstra, de acordo com cada graduação do ISAPE, a ocorrência de infecção/edema pós-operatórios

Tabela 13 - Distribuição das ocorrências de infecção/edema pós-operatórios de acordo com cada graduação do ISAPE em ambos os grupos

Isape		Infecção		Edema	
		Presente (n)	Total	Presente (n)	Total (n)
0	GQ	0	19	**2**	19
	GC	0	14	0	14
	total	0	33	**2**	33
1	GQ	**2**	2	**2**	2
	GC	**4**	5	**4**	5
	total	**6**	7	**6**	7
2	GQ	0	0	0	0
	GC	0	0	0	0
	total	0	0	0	0
3	GQ	0	0	0	0
	GC	0	**1**	0	1
	Total	0	**1**	0	1

6 Discussão

Até o presente momento este parece ser o único trabalho nas bases de dados pesquisadas (LILACS, MEDLINE, BIREME, SCIELO), realizado com a finalidade de descrever a experiência do uso do agente hemostático a base de quitosana do tipo odontológico em pacientes trombocitopênicos, com contagem plaquetária abaixo de 30.000/mm^3, submetidos à exodontias sem reposição plaquetária prévia, utilizando como parâmetro de comparação pacientes trombocitopênicos com contagem plaquetária entre 31.000 e 50.000/mm^3, também submetidos a exodontias sem reposição plaquetária prévia e que não receberam nenhum tipo de agente hemostático local.

Por esse motivo, estudos selecionados para a realização da discussão dos resultados do presente trabalho apresentaram algum(s) elemento(s) em comum com o mesmo, porém, não em sua totalidade.

Mesmo tratando-se de amostra com padronização diferenciada em relação à contagem plaquetária, a realização do presente estudo mostra-se relevante tanto em seu objetivo central, quando descreve a ação hemostática do agente a base de quitosana em trombocitopênicos graves, pois expõe uma nova opção de agente hemostático local, menos onerosa que as opções mais utilizadas atualmente, quanto nos aspectos gerais de sua metodologia, pois apresenta um protocolo de atendimento odontológico seguro, eficaz e resolutivo, seguido há mais de 10 anos pelo serviço de odontologia onde este trabalho foi executado. É importante ressaltar que atualmente não existe na literatura um protocolo de atendimento odontológico direcionado a pacientes trombocitopênicos validado internacionalmente.

Para a avaliação da efetividade do agente hemostático a base de quitosana foi utilizado o Índice de Sangramento Alveolar Pós-Exodontia - ISAPE [(26)], em um total de 41 pacientes. Este índice foi elaborado e utilizado inicialmente por Soares Júnior, em 2003 [(26)], durante uma pesquisa de comparação entre dois tipos de agentes hemostáticos utilizados pós-

exodontias em pacientes hemofílicos. Atualmente é utilizado rotineiramente para classificar eventos de sangramentos no serviço em que esta pesquisa foi executada. O índice se baseia na descrição das características clínicas do sangramento e nas dimensões do coágulo extra-alveolar, onde o índice 0 é quando se observa ausência total de sangramento e ausência total de coágulo; 1 quando observam-se filetes de sangramento na saliva e/ou pequeno coágulo extra-alveolar com dimensões menores que a coroa clínica do elemento dentário extraído; índice 2 quando há sangramento e/ou mais de um coágulo extra-alveolar com dimensões similares às da coroa clínica do elemento dentário extraído, e índice 3 quando observa-se sangramento contínuo e/ou mais de um coágulo extra-alveolar com dimensões maiores a coroa clínica do elemento dentário extraído.

De acordo com a literatura o momento ideal para esta avaliação pós-operatória seria aproximadamente em 48 horas, quando a reação inflamatória local está mais exacerbada e, consequentemente, com risco de sangramento naturalmente aumentado [67,68]. Porém, neste trabalho, devido a particularidades apresentadas pela amostra estudada, a avaliação do sangramento e sua classificação foi feita somente 7 dias após a extração dentária.

Assim sendo, observou-se que no grupo controle (GC) o ISAPE variou de 0 a 3 (média de 0,40), sendo que 6 (30,00%) pacientes apresentaram ISAPE acima de 0. Já no grupo que fez uso do agente a base de quitosana (GQ), o ISAPE variou de 0 a 1 (média de 0,10), sendo que 2 exodontias (9,52%) apresentaram índice de sangramento acima de zero. Portanto, foi observado que 70,00% das exodontias do GC não apresentaram índice de sangramento maior que 0, da mesma forma que 90,48% do GQ também não apresentaram esta alteração. Com isso, os resultados sugerem menor tendência a sangramento do GQ em relação ao GC, porém, a diferença entre o ISAPE apresentado por ambos os grupos não apresentou significância estatística. Da mesma forma, quando avaliado o fator de risco, os resultados mostram que os pacientes com menos de 30.000 plaquetas/mm^3 e que fizeram uso do agente hemostático a base de

quitosana não apresentaram risco aumentado de sangramento segundo o índice ISAPE, quando comparados aos pacientes com plaquetas entre 31.000 e 50.000/mm^3. Possivelmente, uma padronização das amostras com contagem plaquetária igual a do GQ ou, ainda, o aumento do número da amostra, poderiam alterar os resultados, tornando a efetividade do agente hemostático mais evidente. De qualquer maneira, foi possível demonstrar que o emprego do agente hemostático permitiu que os pacientes com contagem plaquetária inferior a 30.000/mm^3 apresentassem evolução clínica no mínimo igual aos pacientes com contagem plaquetária entre 31.000 e 50.000/mm^3.

As porcentagens de pacientes que não apresentaram sangramento estão de acordo com Belman et al. (2006) [43], que demonstraram ausência de sangramento com o uso do agente a base de quitosana em 80,0% de sua amostra, e com Brown et al. (2007) [57], que relataram ausência de sangramento em cerca de 79,0% da amostra que recebeu o agente em questão. Wedmore et al. (2006) [47] relataram números superiores aos encontrados, demonstrando 97,0% de efetividade do curativo a base de quitosana em sua amostra.

Estudo que se assemelha com a presente pesquisa foi realizado por Malmquist et al. (2008) [12], onde os autores avaliaram clinicamente no pós-operatório imediato a efetividade do agente a base de quitosana em pacientes anticoagulados submetidos a exodontia ou outra cirurgia oral menor. Neste estudo, o agente foi pressionado por 1 minuto no local operado e seu efeito hemostático comparado ao grupo controle que recebeu apenas compressão com gaze estéril. Os autores também avaliaram os pacientes 7 dias depois, mas somente para avaliar presença de infecção e nível de dor. Neste estudo os autores afirmam que o agente a base de quitosana levou à hemostasia em menos de 1 minuto em todos os pacientes incluídos.

As amostras apresentaram-se heterogêneas em relação à contagem plaquetária porque poderia ficar caracterizada ao Comitê de Ética como

negligência a não utilização de método hemostático algum, além do agente antifibrinolítico, em pacientes com contagem plaquetária abaixo de 30.000/mm^3.

O limite máximo de 30.000/mm^3 foi estabelecido com base na experiência clínica do serviço em que o trabalho foi executado e da pesquisadora executante dos procedimentos. A utilização do agente avaliado neste grupo de pacientes se deu baseada em sua efetividade já comprovada pela literatura e pelo fabricante e os limites do GC foram definidos com base na literatura e na experiência clínica do serviço onde o trabalho foi executado.

Em relação à contagem plaquetária estudada, vale ressaltar que na literatura existem inúmeros estudos que buscam estabelecer a contagem plaquetária mínima necessária para que um paciente trombocitopênico possa ser submetido a um procedimento cirúrgico de forma segura [(64)], mas, de forma geral, a literatura ressalta que cada paciente deverá ser avaliado individualmente.

Autores mais conservadores como Gupta et al. (2007) [(13)], por exemplo, indicam reposição plaquetária prévia a procedimentos cirúrgico-odontológicos em pacientes com níveis abaixo de 100.000/mm^3, principalmente em casos de cirurgias extensas.

Davies et al. (2000) [(32)] citam que sangramento mínimo após cirurgias orais é observado em pacientes com contagem plaquetária próxima a 50.000/mm^3.

Já Henderson et al. (2001) [(36)] referem que cirurgias orais menores, como exodontias simples, por exemplo, podem ser realizadas de forma segura em pacientes apresentando contagem plaquetária em torno de 30.000/mm^3. Porém, em relação a cirurgias orais de maior extensão, os autores concordam com Gupta et al. (2007) [(13)] e referem que é mais seguro que a contagem plaquetária esteja em torno de 100.000/mm^3, devido à dificuldade de controle do sangramento intra-ósseo deste tipo de abordagem.

Os resultados demonstrados pelo GC concordam com Henderson et al. (2001) [36] e Davies et al. (2000) [32] onde pacientes com contagem plaquetária entre 31.000/mm^3 e 50.000/mm^3 foram submetidos a exodontias unitárias de forma segura, sem reposição plaquetária prévia e com o emprego de apenas medidas locais.

Já os valores plaquetários do grupo que recebeu o agente hemostático a base de quitosana (GQ), mostraram-se mais audaciosos que aqueles encontrados na literatura, visto que variou entre 5.000/mm^3 e 30.000/mm^3.

É importante esclarecer que, pacientes apresentando níveis plaquetários muito reduzidos, como o paciente que apresentou 5.000/mm^3, por exemplo, somente devem ser submetidos a procedimentos cirúrgico-odontológicos após avaliação do quadro clínico geral pelo CD, avaliação médica adequada, quando há impossibilidade de tratamento odontológico mais conservador e, preferencialmente, quando o atendimento puder ser realizado por CD especializado.

A presença de infecção pós-operatória foi demonstrada em 2 exodontias (9,53%) do GQ e em 4 (20,00%) do GC. Já a presença de edema pós-operatório foi observada em 4 exodontias (19,00%) do GQ e 4 (20,00%) do GC.

A presença de infecção em alguns pacientes mostra-se compreensível, mesmo lançando mão de todos os cuidados a fim de evitar que eles apresentassem complicações pós-operatórias, visto que o meio bucal é considerado um meio contaminado. Além disso, pacientes portadores de alterações hemorrágicas, de forma geral, assim como os trombocitopênicos, em particular, relatam e demonstram receio em realizar uma higiene oral efetiva, pois isso levaria a sangramento gengival [18,20,65]. Este fator, também observado nos pacientes incluídos no presente estudo, propicia um meio favorável ao desenvolvimento de infecção.

O edema pós-operatório aqui demonstrado possivelmente esteve associado ao aumento da inflamação ou à presença de infecção. Mas vale

esclarecer que, a maioria dos procedimentos cirúrgicos causa edema e/ou aumento de volume na região submetida à cirurgia e, rotineiramente uma extração simples de apenas um dente não costuma levar a aumento de volume perceptível ao paciente [67]. A presença de infecção e/ou edema pode aumentar o risco de sangramento uma vez que leva ao aumento do processo inflamatório local. Nesta pesquisa, duas exodontias do GQ que tiveram ISAPE 0 apresentaram edema pós-operatório, mas não sendo observado aumento do sangramento local e/ou infecção pós-operatória. Das 7 exodontias que apresentaram ISAPE 1 (presença de filetes de sangramento local) apenas uma do GC não apresentou nem infecção, nem edema pós-operatório. O único paciente que apresentou ISAPE 3 do GC, não apresentou infecção e edema pós-operatórios. Quando questionado sobre o pós-operatório, o paciente referiu não ter seguido adequadamente as orientações como evitar esforço físico e exposição ao calor.

A complexidade do quadro clínico e das características apresentadas por todos os pacientes incluídos na amostra não nos permite concluir o que realmente levou à instalação de edema e infecção nos pacientes em que estes eventos ocorreram.

O fabricante [42] informa que o agente hemostático a base de quitosana não causa nenhum tipo de reação nos pacientes. Porém, no presente trabalho, por não terem sido realizados testes laboratoriais mais específicos para avaliar tal aspecto, não foi possível afirmar que nenhum dos pacientes apresentou algum tipo de reação ao agente, ou ainda que as intercorrências demonstradas foram motivadas por algum tipo de reação ao mesmo.

Muito embora não tenha sido objetivo deste trabalho, é preciso esclarecer e citar os diversos fatores que podem ter influenciado os resultados demonstrados tais como o tipo de exodontia, momento da avaliação pós-operatória, outras condições sistêmicas apresentadas pelos pacientes, assim como medicações em uso e cuidados pós-operatórios individuais.

Mesmo havendo diferença estatística entre as idades apresentadas pelos grupos, não podemos afirmar que os resultados obtidos tenham sido influenciados pela idade, visto que as médias encontradas ficaram abaixo dos 60 anos, ou seja, não se trata de uma amostra com maioria idosa que, de acordo com literatura, apresentaria maior risco de sangramento, maior dificuldade de responder a tratamentos médicos estabelecidos e maior toxicidade medicamentosa [69].

Os diagnósticos apresentados também podem ter influenciado nos resultados uma vez que portadores de doenças hepáticas crônicas podem desenvolver diversas alterações de hemostasia. Eles apresentam um desequilíbrio entre os mecanismos pró-coagulantes e os anticoagulantes, com sua ação pró-coagulante mais evidente. Estes pacientes apresentam plaquetopenia e redução dos fatores pró-coagulantes, compensadas pelo aumento do fator de von Willebrand, que favorece adesão plaquetária, além de redução de fatores anticoagulante (antitrombina e proteína C) e do plasminogênio, exceto em pacientes cirróticos, onde há evidências de hiperfibrinólise pelo aumento dos ativadores do plasminogênio [5].

A outra doença mais observada foi a trombocitopenia imune (TI). Esta, quando ocorre em sua forma aguda e/ou se encontra sem a devida monitorização médica, representa um alto risco de sangramento, assim como ocorre com a TI crônica quando não é devidamente monitorada [6,13,14].

Quando pacientes trombocitopênicos crônicos respondem adequadamente ao tratamento proposto, fazem uso adequado da medicação indicada e/ou recebem acompanhamento médico regularmente, como estes incluídos na presente pesquisa, seu risco de sangramento deixa de ser um fator limitante para realização de procedimentos cirúrgico-odontológicos de pequena extensão. Isto pode ser aplicado também a alguns pacientes crônicos, que não respondem aos tratamentos disponíveis, mas mantém a trombocitopenia estável e sem apresentar hemorragias.

Alguns estudos sugerem que em portadores de trombocitopenias crônicas as plaquetas se adaptam estruturalmente aumentando de volume e

tornando-se mais reativas e, por esta razão, a literatura relata que quando estes pacientes crônicos se encontram com contagem plaquetária abaixo de 30.000/mm^3 e apresentam algum tipo de sangramento, eles podem ter desenvolvido alguma anormalidade da função plaquetária, diminuindo a reatividade acima citada [1,21].

Em 52,38% (N=11) dos procedimentos do GQ, os pacientes apresentaram outras condições sistêmicas associadas, entre elas HAS e DM; contudo, 50,00% (N=10) do GC também apresentaram as mesmas comorbidades. Enquanto a HAS pode levar a um aumento do sangramento local durante uma cirurgia oral [68], a DM leva o indivíduo a um estado de hipercoagulabilidade e diminuição da fibrinólise [70]. Em associação com hepatopatia crônica, ambas favorecem os mecanismos pró-coagulantes do organismo. Outra anormalidade apresentada pela amostra foi o hipotireoidismo, condição que pode influenciar diretamente a coagulação e a fibrinólise, levando à diminuição do número de plaquetas por estar relacionado aos efeitos diretos da tireóide sobre o sistema auto-imune [71]. Asma e depressão também foram observadas na amostra, porém, nem estas condições nem as medicações utilizadas (fumarato de formoterol diidratado, lítio) apresentam influência sobre a hemostasia.

Em 61,90% (N=13) dos procedimentos do GQ e em 55,00% (N=11) do GC, os pacientes faziam uso de 2 ou mais medicamentos, sendo os mais frequentes os imunossupressores. Estes medicamentos diminuem a capacidade do sistema de defesa do organismo, podendo favorecer o aparecimento de infecções. Entre as 6 intercorrências infecciosas demonstradas, em 5 delas os pacientes faziam uso de medicação imunossupressora. Nenhuma das outras medicações utilizadas pelos pacientes (losartana, glibenclamida, insulina) para as condições associadas, leva a alterações da hemostasia ou da resposta imunológica do organismo.

Todos os aspectos de inerentes à exodontia que poderiam favorecer um maior sangramento local foram evitados, ou seja, desde a realização da anestesia local, execução da técnica cirúrgica, aplicação do agente

hemostático e síntese. Com isso, buscou-se minimizar o trauma local e o envolvimento de estruturas adjacentes, seguindo o descrito por Israels *et al*. Os autores ainda citam que para a realização de procedimentos cirúrgicos em pacientes trombocitopênicos é preciso considerar o tipo e gravidade da doença do paciente assim como tipo, extensão e localização do procedimento odontológico, devendo haver preferência pelas opções de tratamentos não cirúrgicos.

As possíveis complicações às técnicas utilizadas para anestesia, exodontia e síntese não foram critérios avaliados, porém, é válido esclarecer que nenhum paciente apresentou complicações ou queixas a respeito destes quesitos.

No GQ, 6 (28,6%) exodontias foram de dentes unirradiculares e, 15 (71,40%) de dentes bi/multirraculares. No GC, 3 (15,0%) das extrações foram de dentes unirradiculares e 17 (85,0%) de dentes bi/multirraculares. Não houve diferença estatística e nenhum procedimento apresentou complicações transoperatórias.

Mesmo havendo um maior envolvimento das estruturas vizinhas durante uma exodontia de dentes bi/multirradiculares, nesta pesquisa, os pacientes submetidos a este tipo de exodontia não apresentaram maior sangramento em relação aos pacientes submetidos a exodontias de dentes unirradiculares.

A dificudade na padronização da amostra e a complexidade do quadro clínico apresentado pelos pacientes distanciam os resultados do considerado ideal porém, aproximam intimamente da realidade encontrada na prática clínica da odontologia voltada a pacientes especiais.

De forma geral, os dados obtidos neste estudo demonstram que procedimentos cirúrgico-odontológicos de pequena extensão podem ser realizados em pacientes trombocitopênicos de forma rotineira, porém, um maior preparo e cuidado por parte do CD deverá ser dispendido buscando minimizar o quanto possível o risco de sangramento, sendo que o agente

hemostático a base de quitosana poderá ser utilizado para auxiliar e otimizar o atendimento de cada paciente.

7 Conclusões

1. Não houve diferença estatística no desempenho clínico hemostático do curativo a base de quitosana avaliado através do ISAPE observado entre os pacientes do **Grupo Quitosana** e do **Grupo Controle**.

2. Foi descrito o protocolo de atendimento a pacientes trombocitopênicos efetivo e resolutivo já utilizado rotineiramente na Divisão de Odontologia HC-FMUSP.

8 Anexos

Anexo 1

Aprovação pela Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09/10/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0854/08**, intitulado: "**O USO DO AGENTE HEMOSTÁTICO A BASE DE QUITOSANA HEMCON®, NO CONTROLE HEMORRÁGICO PÓS-EXODONTIAS REALIZADAS EM PORTADORES DE PLAQUETOPENIAS, COMPARADO AO USO DO SELANTE DE FIBRINA TISSUCOL®**" apresentado pela **DIVISÃO DE ODONTOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Elbio Antonio D'Amico**
Pesquisador (a) Executante: **Isis Raquel Ghelardi**

CAPPesq, 09 de Outubro de 2008

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Anexo 2

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

À

Divisão de Odontologia do ICHC

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 24.11.10, tomou conhecimento da **alteração de título** do Protocolo de Pesquisa nº **0854/08** "**O uso do agente hemostático a base de quitosana Hemcon®, no controle hemorrágico pós-exodontias realizadas em portadores de plaquetopenias, comparado ao uso do Selante de Fibrina Tissucol®**" para "***O uso do agente hmostático a base de quitosana Hemcon®*, **no controle hemorrágico pós-exodontias realizadas em portadores de plaquetopenias**", bem como tomou ciência do relatório de andamento.

Pesquisador (a) Responsável: **Elbio Antonio D'Amico**

Pesquisador (a) Executante: **Isis Raquel Ghelardi**

CAPPesq, 25 de novembro de 2010.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos. 225 5º andar - CEP 05430 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Anexo 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M □ F □

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M □ F □

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: O uso do agente hemostático a base de quitosana Hemcon®, no controle hemorrágico pós-operatório de exodontias realizadas em portadores de plaquetopenias

PESQUISADOR : Isis Raquel Ghelardi.....

CARGO/FUNÇÃO: cirurgiã-dentista...INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 89754/SP.

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Odontologia-IC.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO □

RISCO BAIXO □ RISCO MAIOR □

4.DURAÇÃO DA PESQUISA :12 meses.....

1 – Desenho do estudo e objetivo(s):"O objetivo deste estudo é avaliar a eficiência do produto Hemcon®, no controle do sangramento após a remoção de dentes de pacientes com deficiência no número de plaquetas, como é o seu caso";

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: Serão extraídos somente os dentes que sejam considerados focos de infecção e não possam mais ser recuperados ou dentes com extração indicada para colocação de aparelho. O procedimento de remoção do dente é o mesmo já realizado na rotina odontológica desse hospital, e o curativo a ser utilizado tem o objetivo de parar o sangramento causado por este procedimento. Será realizada, antes da remoção do dente, radiografia do local do dente a ser extraído.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – Será realizada, antes da remoção do dente, radiografia do local do dente a ser extraído; Antes da remoção dos dentes, será realizada a anestesia com aplicação local do anestésico, como realizado na rotina odontológica.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados: O risco da radiografia será mínimo e habitual desse procedimento, ou seja, radiação pelo exame radiográfico. O desconforto esperado é próprio do procedimento cirúrgico. Além disso, é esperado sangramento e dor no local da extração do dente também, comuns após este procedimento.

5 – Benefícios para o participante

Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício como a redução do sangramento pós-operatório

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: Não há.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dr Isis Raquel Ghelardi, que pode ser encontrado no endereço: Av.Dr.Enéas de Carvalho,255.Telefone(s) (11)30696393

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: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo ”O uso do agente hemostático a base de quitosana Hemcon®, no controle hemorrágico pós-operatório de exodontias realizadas em portadores de plaquetopenias.”

Eu discuti com a Dr.Isis Raquel Ghelardi sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

Anexo 4

Ficha de Anamnese – Hospital das Clínicas – FMUSP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CLÍNICA
AMBULATÓRIO-HISTÓRIA GERAL

Nome						Nº registro	
Idade	Sexo	Est. Civil	Cor	Nacionalidade	Município	Estado	Profissão
Data 1ª Consulta			Data Alta		Observ. feita por		
Diagnóstico Provisório					Transferência		
Diagnóstico Definitivo							
Moléstias Secundárias							

QUEIXA E DURAÇÃO - HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL - ANT. INDIVIDUAL - ANT. HEREDITÁRIOS - HÁBITOS - INTERROGATÓRIO SOBRE OS APARELHOS - EXAME FÍSICO

T-4-018

Anexo 5

Ficha de Evolução Clínica – Hospital das Clínicas - FMUSP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

.................CLÍNICA..

NOME	Nº REGISTRO

EVOLUÇÃO CLÍNICA

DATA	HORA	Notas sobre a evolução da molestia, complicações, mudanças de diagnósticos. Condições ao ser dada alta.instruções ao paciente

T.4 - 029

9 Referências

1 Rodgers GM, Lehman CM. Diagnostic approach to the bleeding disorders. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. Wrintobe Clinical Hematology. 12ª ed. 2008. Parte V, seção 1, Cap.49. p.1273-1307.

2 Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. Br J Haematol. 2011; 153(4):437-450.

3 Instituto de Análises Clínicas de Santos - Canal para o médico: As Plaquetopenias. Fev.2003; n.125. Disponível em: http://www.iacs.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=171:as-plaquetopenias-&catid=43:canal-do-medico&Itemid=151

4 Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slichter SJ. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. J Clin Invest. 1987; 80(1):33-40.

5 Tripode A, Mannucci PM. The coagulophaty of chronic liver disease. N Engl J Med. 2011:365(2):147-56.

6 D'Amico, EA. Alterações hemostáticas. In: Cossemelli W. Vasculites. São Paulo: Fundação para o Desenvolvimento da Reumatologia, 2002. Cap. 63. p. 713-16.

7 Vaisman B, Medina AC, Ramirez G. Dental treatment for children with chronic idiopathic thrombocytopaenic purpura: a report of two cases. Int J Paediatr Dent. 2004;14(5):355-62.

8 Fontes LBC, Alves TDB, Montandon EM, Correia MCB, Santos VLM. Hemorrahagic diseases in pediatric dentistry. Pediatric Modif. 1999; 35(10):789-90.

9 Achneck HA, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Sjapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommentations for use. Ann Surg. 2010;251(2):217-28.

10 Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, Holcomb JB. The chitosan-based hemostatic dressing: experience in current combat operations. US Army Medical Department. 2005; Jun:1-4. Edição Especial.

11 Zoroya G. Lifesaving knowledge, innovation emerge from war´s deadly violence. USA Today. 2006:1-4.

12 Malmquist JP; Clemens SC, Wilson SL. Hemostasis of oral surgery wounds with the HemCon Dental Dressings. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(6): 1177-1183.

13 Gupta A, Epstein JB, Cabay RJ. Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management. J Can Dent Assoc. 2007;73(1):77-83.

14 Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz C, Del Dot L, Ugolotti G, Dell'aringa C, Gandini G. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. Haemophilia. 2005;11(5):504-9.

15 Cavalheiro Filho, C; Rached, RA. Cuidados perioperatórios de pacientes com alterações hemostáticas congênitas. In: Chamone, DAF; Novaretti, MCZ; Dorehiac-Llacer, P. Manual de transfusão sanguínea. São Paulo: Roca; 2001. Cap. 16. p.157-67.

16 Cavalheiro Filho, C; Rached, RA. Cuidados perioperatórios de pacientes com alterações hemostáticas adquiridas. In: Chamone, DAF; Novaretti, MCZ; Dorehiac-Llacer, P. Manual de transfusão sanguínea. São Paulo: Roca; 2001. Cap. 17. p.170-77.

17 Bassit RP. Resposta da púrpura trombocitopênica idiopática a esplecnetomia tardia [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.

18 Hunter ML, Hunter B, Lesser S. Acute idiopathic thrombocytopaenic purpura in childhood: report of a case presenting in general dental practice. Br Dent J. 1997;183(1):27-9.

19 Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, Blomback M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. N Engl J Med. 1989;320(13):840-3.

20 Israels S, Schwetz N, Boyar R, McNicol A. Bleeding disorders: characterization, dental considerations and management. J Can Dent Assoc. 2006;72(9):827.

21 Shuman M, Kessler CM. Doenças hematológicas. In: Goldman L, Bennett JC. Cecil – Tratado de Medicina Interna. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. Cap. 21(1). p.110-1117.

22 Powell DW, et al. Doenças do fígado, vesícula biliar e dos ductos biliares. In: Goldman L, Bennett JC. Cecil – Tratado de Medicina Interna. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. Cap. 21(1). p.850-911.

23 www.saopaulo.sp.gov.br

24 https://portaldasaude.saude.com.br

25 Thylstrup A, Fejerskov O. Cariologia Clínica. 2 ed. São Paulo: Santos; 1995.

26 Soares Jr LAV. Estudo comparativo entre selantes de fibrina (autólogo e heterólogos) para uso no pós operatório de exodontias de pacientes hemofílicos [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.

27 Ritter AV. Bleeding disorders and oral health. J Esthet Restor Dent. 2007;19(3):178-9.

28 Vieira TR, Peret ACA, Peret-Filho LA. Alterações periodontais associadas às doenças sistêmicas em crianças e adolescentes. Revista Paulista de Pediatria. 2010; 28(2): 237-243.

29 Sano H, Shibasaki K, Matsukubo T, Takaesu Y. Effect of chitosan rinsing on reduction of dental plaque formation. Bull Tokyo Dent Coll. 2003;44(1):9-16.

30 Trevizani-Filho E, Neto JS. A raspagem e o alisamento corono-radicular. In: Manual de Periodontia. 1 ed: Rio de Janeiro – RJ: Atheneu; 2002. Cap 6. p. 24-28.

31 Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE.: Doenças Periodontais. In: Patologia Oral & Maxilofacial. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. Cap. 4. p.133-51.

32 Davies R, Bedi R, Scully C. ABC of oral health. Oral health care for patients with special needs. BMJ. 2000;321(7259):495-8.

33 Pinto A, Lindemeyer RG, Alawi F. Management of a young patient with combined autoimmunity: Evans Syndrome: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103(4):505-11.

34 Suzuki H, Takenchi M, Sumi Y, Matsuda M, Shikimori M, Kaneda T. Local haemostasis for oral bleeding in patients with coagulopathy. The Lancet: Dec. 1983.

35 Hartman MJ, Caccamese JF, Bergman SA. Perioperative management of a patient with Bernard-Soulier syndrome for third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103(5):626-9.

36 Henderson JM, Bergman S, Salama A, Koterwas G. Management of the oral and maxillofacial surgery in patient with thrombocytopenia. J Oral Maxillofac Surg. 2001;59(4):421-427.

37 Domínguez-García MV, Rodriguez-Moyado H. Mecanismos celulares y bioquímicos envolucrados en la fisiopatogenia de la púrpura thrombocitopénica autoimune. Gac Médica del México. 2002;138(5): 461-8.

38 Granville-Chapman J, Jacobs N, Medwinter MJ. Pré-hospital dressings: a systematic review. Injury. 2011;42(5):447-459.

39 MacIntyre AD; Quick JA; Barnes SL. Hemostatic dressings reduce tourniquet time while maintaining hemorrage control. Am Surg. 2011;77(2):162-165.

40 Kheirabadi BS, Scherer MR, Estep S, Dubick MA, Holcomb JB. Determination of efficacy of new hemostatic dressings in a model of extremity arterial hemorrhage in swine. J Trauma. 2009;67(3):450-9.

41 Pusateri AE, Holcomb JB. Kheirabadi BS et al: Making sense of preclinical literature on advanced hemostatic producís- J Trauma. 2006: 60(3):674-82.

42 The HemCon Dental Dressing. HemCon Medical Technologies Inc; 2007. [CD-ROM].

43 Belman A, Daya M, Stevens M, Worley J. From the battlefield to the street - experience of a suburban fire/EMS Agency with chitosan dressing. Emergency Medicine & Critical Care. 2006:1-3. Edição Especial.

44 Bachtell N, Goodell T, Grunkemeier G, Jin R, Gregory K. Treatment of dialysis access puncture wound bleeding with chitosan dressings. Dialysis & Transplantation. 2006;11:1-6.

45 Bumgardner JD, Chesnutt BM, Yuan Y, Yang Y, Appleford M, Oh S, McLaughlin R, Elder SH, Ong JL. The integration of chitosan-coated titanium in bone: an in vivo study in rabbits. Implant Dent. 2007;16(1):66-79.

46 Cox ED, Schreiber MA, McManus J, Wade CE, Holcomb JB. New hemostatic agents en the combat setting. Transfusion. 2009;49 (Suppl 5):248S-55S.

47 Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, Holcomb JB. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: experience in current combat operations. J Trauma. 2006;60(3):655-8.

48 Ozmeriç N, Ozcan G, Haytaç CM, Alaaddinoglu EE, Sargon MF, Senel S. Chitosan film enriched with an antioxidant agent, taurine, in fenestration defects. J Biomed Mater Res. 2000;51(3):500-3.

49 Fischer TH, Connolly R, Thatte HS, Schwaitzberg SS. Comparison of structural and hemostatic properties of the poly-n-acetyl glucosamine syvek patch with products containing chitosan. Microsc Res Tech. 2004;63(3):168-74.

50 Yamamura, M. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN. Julho. 2006. Disponível em: http:www.crp4.org.br/quimica_viva_a_quimica_das_quitosanas

51 Silva HSRC, Santos KSCR, Ferreira EI. Quitosana: Derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. Quim Nova. 2006;29(4):776-85.

52 Waibel KH, Haney B, Moore M, Whisman B, Gomez R. Safety of chitosan en shellfish allergic patients. Mil Med. 2011; 176(10):1153-1156.

53 www.crp4.org.br/quimica_viva_a_quimica_das_quitosanas.

54 Chou TC, Fu E, Wu CJ, Yeh JH. Chitosan enhances platelet adhesion and aggregation. Biochem Biophys Res Commun. 2003;302(3):480-3.

55 Englehart MS, Cho SD, Tieu BH et al. A novel highly porous silica and chitosan-based hemostatic dressing is superior to hemcon and gauze sponges. J Trauma. 2008;65(4):884-892.

56 Clay CJ, Grayson JK, Zierold MD. Comparative testing of new hemostatic agents in a swine model of extremity arterial and venous hemorrhage. Mil Med. 2010;175(4):280-284.

57 Brown MA, Daya MR, Worley JA. Experience with chitosan dressings in a civilian EMS system. J Emerg Med. 2007;37(1):1-7.

58 Klokkeuold PR, Fukayama H, Sung EC, Bertolami CN. The effect of chitosan (poly-n-acetyl glucosamine) on lingual hemostasis in heparinized rabbits. Oral Maxillofac Surg. 1999;57(1):49-52.

59 Doosnquash L, Mictchell A. Oral surgery of patients on anticoagulant therapy: current thoughts on patients management. Dent Clin N Am. 2012; 56(1): 25–41.

60 Azargoon H, Williams BJ, Solomon ES et al. Assessment of hemostatic and osseous wound healing using hemcon dental dressing. JOE. 2008; 37(6): 807-811.

61 Burkatovskaya M, Tegos GP, Swietlik E, Demidova TN, Castano AP, Hamblin MR. Use of Chitosan bandage to prevent fatal infections developing from highly contaminated wounds in mice. Biomaterials. 2006; 27(22):4157-64.

62 Burkatovskaya M, Castano AO, Demidova-Rice TN, Tegos GP, Hamblin MR. Effect of chitosan acetate bandage on woun healing in infected and noninfected wounds in mice. Wound Repair Regen. 2008;16(3): 425-431.

63 Siqueira JTT, Fabri GMC. Dor por infecção, tumores ou doenças sistêmicas – Dor, infecção odontogênica e implicações sistêmicas. In: Siqueira JTT; Teixeira MJ, et al. Dores Orofaciais – Diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artes Médicas; 2012. Cap.10. p.439-467.

64 Villaça PR, Soares Jr LAV. Distúrbios da Coagulação. In: Santos PSS, Soares Jr LAV. Medicina Bucal: A prática na Odontologia Hospitalar. 2012. Cap.13. p. 219-243.

65 Santos PSS, Soares Jr, LAV. Medicina Bucal: A prática na Odontologia Hospitalar. 2012.

66 Hupp JR. Reparação das feridas. In: Peterson LJ; Ellis E; Hupp JR; Tucker MR. Cirurgia Oral e Maxilofacial. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. Cap. 4. p.53-67.

67 Peterson LJ. Princípios de exodontia simples. In: Peterson LJ, Elis E, Hupp JR, Tucker MR. Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. Cap 7:

68 Hupp JR. Avaliação do estado de Saúde pré-operatório. In: Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. Cirurgia Oral e Maxilofacial. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2005. Cap.1: p. 3- 21.

69 Marc M, Rauze OB, Thoraval FR, Languille L, Khelaf M, Bierlin P, Godeau B. Characteristics and outcomes of Immune Thrombocytopenia in elderly: Results from a single center case-controlled study. Am J Hematol. 2011; 86(12): 980-984.

70 Carr ME. Diabetes mellitus: A hypercoagulable state. J Diabetes Complications. 2001;15(1): 44-54.

71 Marongui F, Barallona D, Mameli A, Mariotti S. Thyroid disorders and hypocoagulability. Semin Thromb Hemost. 2011; 37(1): 11-6.