JANAINA BRAGA MEDINA

**Sangramento pós-exodôntico em pacientes em fila de transplante hepático:
análise retrospectiva**

São Paulo
2017

JANAINA BRAGA MEDINA

**Sangramento pós-exodôntico em pacientes em fila de transplante hepático:
análise retrospectiva**

Versão Original

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

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Braz da Silva

São Paulo

2017

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

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

Medina, Janaina Braga.

Sangramento pós-exodôntico em pacientes em fila de transplante hepático: análise retrospectiva / Janaina Braga Medina ; orientador Paulo Henrique Bráz Silva. -- São Paulo, 2017.

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

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

Versão original

1. Sangramento. 2. Cirrose hepática. 3. Transplante de fígado. 4. Exodontia. I. Silva, Paulo Henrique Bráz. II. Título.

Medina JB. Sangramento pós-exodôntico em pacientes em fila de transplante hepático: análise retrospectiva. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: / /2017

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

À Profa. Dra. Kareem Ortega que foi e sempre será a minha inspiração

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Henrique Braz da Silva, pela confiança.

Meus sinceros agradecimentos à toda família CAPE, pessoas muito amadas, sem as quais não teria dado conta! Ambiente que considero uma segunda casa, que não só gosto de estar, mas preciso do CAPE no meu dia a dia, para assim ver sentido na vida. Profa. Marina, Profa. Nathalie, Sandra, Gilmara, Jeanne, Andressa, Marlene... Gratidão.

Agradeço a minha família e a família Ortega, por acreditarem em mim, por serem meu alicerce, fazendo com que eu me sinta segura e assim continue caminhando, sempre banhada de muito amor. Sem vocês eu nada seria.

As minhas queridas Malu, Fabi, Dri e Ju, pelo apoio e incentivo, de vocês só escuto coisas boas, me valorizam! Obrigada pela amizade.

Aos Professores do departamento de patologia que sempre estão dispostos a ensinar.

Aos colegas de pós-graduação obrigada pelas risadas, com vocês a caminhada foi mais suave

A todos os pacientes.

Ninguém vence sozinho... OBRIGADA A TODOS

RESUMO

Medina JB. Sangramento pós-exodôntico em pacientes em fila de transplante hepático: análise retrospectiva [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2017. Versão Original.

A cirrose hepática é a consequência de todas as doenças crônicas, de longo prazo, que acometem o fígado e é caracterizada a insuficiência hepática (IH) e a hipertensão portal (HP). As coagulopatias vistas em pacientes cirróticos são dependentes de diversos mecanismos, que envolvem tanto a IH como a HP, e que comprometem as funções fisiológicas rotineiras do fígado, entre elas a síntese de todos os fatores de coagulação, com exceção do fator de von Willebrand. Todos os trabalhos publicados até hoje em odontologia não puderam associar os dois testes geralmente utilizados no pré-operatório desses pacientes, o INR e a contagem de plaquetas, com a presença de eventos hemorrágicos. O objetivo deste trabalho foi avaliar a presença de sangramento intra e pós-operatório de pacientes cirróticos, submetidos a exodontias, e verificar se existe associação entre parâmetros laboratoriais (plaquetas, hemoglobina, INR, TTPa, ureia, creatinina) e clínicos (complicações da cirrose, estágio da doença, MELD, tipo de exodontia, tempo de cirurgia, número de dentes extraídos). Foi realizado um estudo observacional retrospectivo analítico, de corte transversal de pacientes cirróticos em fila de transplante do Centro de Atendimento a Pacientes Especiais (CAPE) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP). Foram transferidos para o EpilInfo, originando um banco de dados, as informações constantes do prontuário de 224 pacientes. Em 99 pacientes foram executados 190 atendimentos que resultaram em 333 dentes extraídos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (75,44%), com idade média de 51,27 anos e escolaridade de nível fundamental (23,56%). A maior causa de cirrose foi a hepatite C (40,18%), e as complicações da cirrose mais comuns foram a circulação colateral (66,80%), encefalopatia hepática (56,30%) e ascite (64,20%). Em 190 hemogramas foi identificada plaquetopenia (95,80%); anemia, em 129 (67,90%) e alterações da série branca em 110 (57,80%). A média do INR foi de 1,45 (mínimo 1,03 e máximo 2,71) e a de plaquetas 76.380 (mínimo 16.000 e máximo de 216.000). Apenas 12 pacientes apresentaram eventos

hemorrágicos no intra-operatório e 12 no pós-operatório. A única associação positiva foi entre a contagem de plaquetas e os eventos hemorrágicos intra-operatórios ($p=0,26$; teste de Mann Whitney, confirmada a associação através de análise de regressão linear). Todos os eventos foram controlados com medidas locais. Pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado apresentam poucos eventos relacionados com sangramento e todos de pouca severidade. Existe uma chance maior de sangramento intra-operatório à medida que a contagem de plaquetas diminui, mas o sangramento é controlado com medidas locais simples. Os eventos hemorrágicos pós-operatórios não puderam ser associados com nenhuma das variáveis, mas nenhum paciente necessitou de transfusão e a resolução do quadro foi espontânea.

Palavras-chave: Sangramento. Cirrose hepática. Transplante de fígado. Exodontia

ABSTRACT

Medina JB. Post-extraction bleeding in liver transplant waiting list patients: a retrospective analysis [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2017. Versão Original

Hepatic cirrhosis is the result of all long-term chronic diseases, which can compromise the liver, and is characterised by hepatic insufficiency (HI) and portal hypertension (PH). The coagulopathies seen in cirrhotic patients depend on several mechanisms involving both HI and PH, which impairs the routine physiological functions of the liver, such as synthesis of all coagulation factors, except the von Willebrand factor. All dental studies published until today could not associate the two tests commonly used prior to tooth extraction in these patients, namely, INR and platelets count, for presence of haemorrhagic events. The objective of this work was to assess the presence of intra- and post-operative bleeding in cirrhotic patients undergoing tooth extraction and to verify whether there exists an association between laboratory (i.e. platelets, haemoglobins, INR, TTPa, urea, creatinine) and clinical parameters (i.e. cirrhosis complications, disease stage, MELD score, type of tooth extraction, surgery time, number of teeth extracted). This is a cross-sectional, retrospective, observational study of cirrhotic patients who were on the liver transplant waiting list at the Healthcare Centre for Special Patients (CAPE) of the University of São Paulo Faculty of Dentistry (FOUSP). Data were obtained from the medical records of 224 patients and the Epi Info software was used to generate a database. A total of 190 visits were performed for 99 patients, resulting in 333 teeth extracted. The majority of the patients were male (75.44%) with mean age of 51.27 years old and elementary education level (23.56%). The greatest cause was hepatitis C (40.18%) and the most common cirrhosis complications were collateral circulation (66.80%), hepatic encephalopathy (56.30%) and ascite (64.20%). Plateletopenia (95.80%) was identified in 190 blood counts, anaemia (67.90%) in 129, and white blood cell changes in 110 (57.80%). The mean scores for INR was 1.45 (minimum 1.03 and maximum 2.71) and for platelets was 76,380 (minimum 16,000 and maximum 216,000). Only 12 patients presented haemorrhagic events during surgery and 12 after it. The only positive association was found between platelet counts and

intra-operative haemorrhagic events ($P = 0.26$; Mann Whitney's test, confirmed with linear regression analysis). All the bleeding events were controlled with local measures. Cirrhotic patients who were on the liver transplant waiting list had a few bleeding events, all with little severity. Intra-operative haemorrhagic events are more likely to occur when the platelet count is low, but bleeding can be handled with simple local measures. Post-operative haemorrhagic events could not be associated with any variable, but no patient needed blood transfusion as the clinical picture improved spontaneously.

Keywords: Bleeding. Liver cirrhosis. Liver transplant. Dental extraction

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca	Cálcio
CAPE	Centro de Atendimento a Pacientes Especiais
CEP	Comitê de ética em pesquisa
EH	Encefalopatia hepática
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
FP3	Fosfolipídeos plaquetários
FT	Fator tissular
GPVH	Gradiente de pressão venosa hepática
HP	Hipertensão portal
HV	Hemorragia varicosa
IC	Intervalo de confiança
IH	Insuficiência hepática
INR	Índice internacional normalizado
IVFT	Inibidor da via do fator tissular
MELD	do inglês Model of End Stage Liver Disease
mg/dL	Miligramas por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
OR	do inglês odds ratio ou razão de chance
PFC	Plasma fresco congelado
SPSS	do inglês Statistical Package for the Social Science
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TP	Tempo de protrombina
TS	Tempo de sangramento
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada

LISTA DE SÍMBOLOS

®	marca registrada
α	alfa
™	trade mark
N	número
%	porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
3	PROPOSIÇÃO	29
4	CASUÍSTICA – MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1	CASUÍSTICA	31
4.1.1	Considerações éticas.....	31
4.1.2	Desenho do Estudo	32
4.1.3	Amostra	32
4.1.4	Critérios de inclusão	32
4.1.5	Critérios de exclusão	32
4.2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
4.2.1	Materiais	33
4.2.2	Métodos.....	33
4.2.2.1	Dados de Anamnese	33
4.2.2.2	Exame físico, exames complementares e evolução.....	39
4.2.2.3	Desfechos	40
4.2.2.4	Análise estatística.....	40
5	RESULTADOS	43
6	DISCUSSÃO	61
7	CONCLUSÕES	59
	REFERÊNCIAS.....	71
	APÊNDICES.....	79
	ANEXOS	81

1 INTRODUÇÃO

Pacientes portadores de doenças sistêmicas crônicas, via de regra, são pacientes cuja saúde bucal apresenta-se mais deteriorada comparada a da população em geral (Guggenheimer et al., 2003). As dificuldades enfrentadas pelo paciente na busca de tratamento médico e no controle de sua condição talvez permitam pouco espaço para que o paciente se preocupe com sua saúde oral. Soma-se a isso o fato de que, provavelmente, alguns cirurgiões dentistas apresentem pouca familiaridade com o manejo odontológico de doenças sistêmicas crônicas e, assim, sintam-se pouco confortáveis para responsabilizar-se pelo seguimento clínico desses pacientes (Ford et al., 2010; Razonable et al., 2011).

Quando um órgão importante (como fígado, rins, coração, pâncreas, pulmões) apresenta-se irreversivelmente acometido, a única terapia disponível é o transplante. A imunossupressão medicamentosa severa à qual o paciente é submetido para a execução do transplante de órgãos requer que o indivíduo seja submetido a uma seleção criteriosa para que possíveis focos de infecção não estejam presentes quando o quadro de imunossupressão estiver instalado (Ford et al., 2010; Razonable et al., 2011). Assim, muitas equipes de transplante incluem em seus quadros cirurgiões dentistas, com o objetivo de adequar a saúde bucal do paciente antes do procedimento transplantador (Guggenheimer et al., 2005). O paciente portador de cirrose hepática terminal enquadra-se nesse contexto (Helenius-Hietala et al., 2013).

A insuficiência hepática e a fibrose respondem por uma série de consequências sistêmicas, entre elas as alterações na coagulação. Com a iminência de que eventos hemorrágicos sejam mais frequentes e muito mais severos nesse tipo de paciente, procedimentos odontológicos invasivos deixam de ser executados por muitos cirurgiões dentistas, comprometendo ainda mais a frágil saúde sistêmica do paciente (Helenius-Hietala et al., 2012). Ainda que a fisiologia hepática esteja envolvida com diversos eventos de coagulação, pouco se sabe sobre a real consequência de um procedimento odontológico invasivo, como uma exodontia, em pacientes cirróticos.

Nessa seara das coagulopatias adquiridas as pesquisas clínicas em odontologia contribuíram sobremaneira, evidenciando que muitas dessas condições

sistêmicas não representam um risco hemorrágico incontrolável para os pacientes (Buhatem Medeiros et al., 2017).

A necessidade de pesquisas clínicas que possam contribuir com o conhecimento sobre as reais consequências da cirrose sobre procedimentos odontológicos invasivos apresentam-se como um tema atual e que possui potencial para, inclusive, colaborar com a saúde pública atuando em fatores condicionantes e determinantes do processo saúde-doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A cirrose hepática é a consequência de todas as doenças crônicas, de longo prazo, que acometem o fígado e é caracterizada pela substituição do parênquima hepático por fibrose e nódulos estruturalmente anormais. As causas mais comuns da cirrose são a hepatite C e o consumo excessivo de álcool, seguidas pela obesidade, associada à esteatose hepática não alcoólica, hepatite B, hepatite D, cirrose biliar primária e hepatite autoimune (Pinzani et al., 2011).

Independente da etiologia da cirrose o paciente terá que conviver com as duas principais consequências da cirrose, a insuficiência hepática (IH) e a hipertensão portal (HP). A primeira está relacionada à alteração das funções do órgão e é responsável por sinais e sintomas característicos do comprometimento fisiológico como icterícia, desnutrição, desregulação do mecanismo glicídico, edemas e anormalidades metabólicas. A segunda é resultado de uma maior resistência intra-hepática combinada com um aumento do fluxo sanguíneo portal e desencadeia a formação de colaterais portossistêmicos (varizes) e esplenomegalia (com consequentes hiperesplenismo e trombocitopenia) (Northup; Caldwell, 2013).

As coagulopatias vistas em pacientes cirróticos são dependentes de diversos mecanismos, que envolvem tanto a IH como a HP.

Na IH a extensa substituição dos hepatócitos por fibrose compromete as funções fisiológicas rotineiras do fígado, entre elas a síntese de todos os fatores de coagulação, com exceção do fator de von Willebrand (Tabela 2.1) (Amitrano et al., 2002; Raja et al., 2014). Dessa forma ficam comprometidas tanto a via intrínseca como a via extrínseca da cascata de coagulação (Trotter, 2006) (Figura 2.1).

Tabela 2.1 – Fatores de coagulação: natureza, local de produção, via e exames laboratoriais que podem apresentar-se alterados

FATOR	SINÔNIMOS	NATUREZA	LOCAL DE PRODUÇÃO	VIA	EXAME LABORATORIAL
I	FIBRINOGENIO	PROTEINA PLASMÁTICA	FIGADO	COMUM	TP; TTPA
II	PROTROMBINA	PROTEINA PLASMÁTICA	FIGADO	COMUM	TP; TTPA
III	FATOR TISSULAR	GLICOPROTEINA DA MEMBRANA PLASMÁTICA	FÍGADO, TECIDOS EM GERAL	ATIVA A VIA EXTRÍNSECA	
IV	IONS CÁLCIO	ION INORGÂNICO	PLASMA	NECESSÁRIO PARA TODOS OS ESTÁGIOS DO PROCESSO DE COAGULAÇÃO; SEMPRE PRESENTE	
V	PROACELERINA (FATOR LÁBIL)	PROTEINA PLASMÁTICA	FÍGADO, PLAQUETAS E CÉLULAS ENDOTELIAIS	COMUM	TP; TTPA
VI*	Número não mais utilizado; substância que hoje se acredita que seja a mesma que o fator V				
VII	PROCONVERTINA, FATOR ESTÁVEL, ACCELERADOR DA CONVERSÃO DA PROTROMBINA	PROTEINA PLASMÁTICA	FÍGADO	INTRÍNSECA E EXTRÍNSECA	TP
VIII	FATOR ANTI-HEMOFÍLICO A	PROTEINA PLASMÁTICA	FÍGADO	INTRÍNSECA	TTPA
IX	FATOR ANTI-HEMOFÍLICO B, FATOR DE CHRISTMAS	PROTEINA PLASMÁTICA	FIGADO	INTRÍNSECA	TTPA
X	FATOR STUART	PROTEINA PLASMÁTICA	FÍGADO	COMUM	TP
XI	PRECURSOR DA TROMBOPLASTINA PLASMÁTICA, FATOR ANTI-HEMOFÍLICO C	PROTEINA PLASMÁTICA	FIGADO	INTRÍNSECA	TTPA
XII	FATOR HAGEMAN	PROTEINA PLASMÁTICA	FÍGADO	INTRÍNSECA	TTPA
XIII	FATOR ESTABILIZADOR DA FIBRINA	PROTEINA PLASMÁTICA	FÍGADO E PLAQUETAS		

TP – Tempo de protrombina; TTPA – Tempo de tromboplastina parcial ativada. Adaptado de <http://www.thrombocyte.com/clotting-factors>

Figura 2.1 – Cascata da coagulação (Adaptado de Johari; Loke, 2012)

IVFT: inibidor da via do fator tissular; FP3: fosfolípidos plaquetários; FT: fator tissular; Ca: cálcio

O outro componente da coagulopatia apresentada na cirrose é a trombocitopenia que pode ser explicada, na maior parte, pelo sequestro hiperesplênico de plaquetas. Como a veia porta é derivada da veia esplênica e da veia mesentérica superior e inferior, o aumento da pressão portal acaba por estender-se à veia esplênica levando a esplenomegalia e ao hiperesplenismo. Mas, na verdade, a redução na contagem de plaquetas também pode ser explicada pela redução na produção de trombopoetina, o fator de crescimento de megacariócitos, produzido exclusivamente pelo fígado (Van Thiel et al., 2004).

Portanto o resultado de testes laboratoriais comumente usados para explorar a fase da coagulação da hemostasia, como o tempo de protrombina/índice internacional normalizado (TP/INR), o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e a contagem de plaquetas, encontram-se alterados. Essas múltiplas e complexas alterações levam o clínico a inferir que, na cirrose, a hemostasia está globalmente prejudicada e é a principal causa da diátese hemorrágica vista tão freqüentemente nesses pacientes (Mannucci; Tripodi, 2012).

Em odontologia uma das principais preocupações no manejo de pacientes portadores de doenças sistêmicas crônicas é a possibilidade de acidentes

hemorrágicos. Essa preocupação pode ser vista na quantidade de trabalhos científicos que são produzidos anualmente e que tem o objetivo de traçar protocolos clínico-laboratoriais para guiar os profissionais em procedimentos cruentos. Mas a grande maioria dos trabalhos atem-se ao manejo de pacientes que apresentam desordens hemorrágicas hereditárias ou desordens hemorrágicas relacionadas ao uso de drogas anticoagulantes (Sumanth et al., 2016; Spivakovsky et al., 2015; Todo et al., 2015; Curto et al., 2015; Givol et al., 2015; Cocero et al., 2015; Broekema et al., 2014; Nizarali; Rafique, 2013; Rafique et al., 2013; Anderson et al., 2013).

A possibilidade de sangramento e o manejo de pacientes com doenças hemorrágicas adquiridas, como a cirrose, têm sido abordados há algum tempo pela literatura odontológica.

As primeiras publicações com essa temática basearam-se em revisões da literatura e apresentavam recomendações muito conservadoras para o manejo cirúrgico desses pacientes. Como exames pré-operatórios sugeria-se que fossem solicitados o tempo de protrombina (TP), o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), a contagem de plaquetas e o tempo de sangramento (TS). Recomendava-se que recebessem plasma fresco congelado (PFC) os pacientes que apresentassem TP/TTPa uma vez e meia o valor de referência ou TP acima de 16 (valores normais ± 14) ou INR maior que 3, e pacientes com menos de 50.000 plaquetas deveriam receber transfusão (Little; Rhodus, 1992; Glassman et al., 1993; Firriolo, 2006; Byron; Osborne, 2005; Radmand et al., 2013; Douglas et al., 1998).

Em consulta a base de dados Medline, foram identificadas apenas 5 publicações que representam pesquisas clínicas, sendo 4 retrospectivas e 1 prospectiva. Nos trabalhos retrospectivos todos os procedimentos invasivos em pacientes plaquetopênicos eram precedidos de transfusões sanguíneas e, aos pacientes que apresentassem INR maior que 2 ou 3, era administrado PFC (Ward; Weidman, 2006; Helenius-Hietala et al., 2016; Hong et al., 2012; Cocero et al., 2016; Perdigão et al., 2012). Dois trabalhos foram feitos nos Estados Unidos (Ward; Weidman, 2006; Hong et al., 2012), um na Itália (Cocero et al., 2016), um na Finlândia (Helenius-Hietala et al., 2016) e um no Brasil (Perdigão et al., 2012). Alguns dos trabalhos retrospectivos incluíram qualquer tipo de procedimento cirúrgico (Ward; Weidman, 2006; Hong et al., 2012) e outros apenas exodontias (Helenius-Hietala et al., 2016; Perdigão et al., 2012, Cocero et al., 2016).

No trabalho de Ward e Wiedman, em 2006, foram avaliados 30 pacientes em fila de transplante hepático, dos quais foram extraídos até 10 dentes. No pré-operatório foi administrado PFC e transfusão aos pacientes com INR maior que 2 e plaquetas abaixo de 50.000, respectivamente, além da aplicação de medidas hemostáticas locais (Ward; Weidman, 2006).

Helenius-Hietala e colaboradores avaliaram 134 pacientes em fila de transplante e em media foram extraídos 5 dentes por paciente (de 1 a 20). O PFC e a transfusão foram administrados aos pacientes que apresentassem INR maior que 2.0 e plaquetas abaixo de 100.000, respectivamente. O desfecho principal foi o sangramento e este foi definido como um sangramento posterior ao procedimento e continuo, observado por pelo menos 24 horas, requerendo o retorno do paciente ao cirurgião (Helenius-Hietala et al., 2016).

Hong e colaboradores avaliaram apenas pacientes que tivessem doença hepática crônica. Sessenta e nove pacientes foram submetidos a 87 procedimentos e apresentavam INR de, no máximo 2,5 e plaquetas entre 45.000 e 91.000. O paciente era classificado como apresentando complicação hemorrágica pós-operatória se apresentasse uma das situações seguintes: telefonema ou retorno ao consultório odontológico ou à unidade de emergência com queixa de sangramento oral nas duas semanas após o procedimento; sangramento evidenciado no retorno pós-operatório (Hong et al., 2012).

No trabalho desenvolvido na Itália, foram realizadas 1183 exodontias em 318 pacientes em fila de transplante hepático. Pacientes com INR maior que 2,5 e contagem de plaquetas menor que 40.000, foram tratados pré-operatoriamente com PFC e transfusões, além de medidas locais hemostáticas (Cocero et al., 2016).

O único trabalho prospectivo foi desenvolvido no Brasil, por Perdigão e colaboradores, em 2012 e foram extraídos 84 dentes de 23 pacientes (todas extrações simples). Os autores só executavam o procedimento cirúrgico se o paciente apresentasse INR igual ou menor que 3 e plaquetas iguais ou maiores que 30.000.

Todos os trabalhos concluíram que a frequência de sangramento tardio é, em geral, baixa e que o risco de sangramento é difícil de predizer em pacientes com cirrose, particularmente porque não puderam encontrar uma correlação entre INR e plaquetas e as complicações hemorrágicas que os pacientes apresentaram. Os estudos que administraram profilaticamente PFC e plaquetas concluíram que essa

atitude não garante uma hemostasia adequada (Ward; Weidman, 2006; Helenius-Hietala et al., 2016; Hong et al., 2012; Cocero et al., 2016; Perdigão et al., 2012).

Frente às incertezas apresentadas pela literatura, a realização de pesquisas clínicas que possam contribuir com o conhecimento sobre as reais consequências da cirrose sobre procedimentos odontológicos invasivos apresenta-se como um tema atual e que possui potencial para, inclusive, colaborar com a saúde pública atuando em fatores condicionantes e determinantes do processo saúde-doença.

3 PROPOSIÇÃO

Objetivo Principal

Avaliar a presença de sangramento (intra e pós-operatório) de pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado.

Objetivos Secundários

Verificar se existe correlação entre a presença de sangramento (intra e pós-operatório) e os níveis de exames laboratoriais (INR, plaquetas, TTPa, hemograma/hemoglobina).

Verificar se existe correlação entre a presença de sangramento (intra e pós-operatório) com as complicações da cirrose e com o estágio da doença (compensada ou descompensada).

Verificar se existe correlação entre a presença de sangramento (intra e pós-operatório) e o MELD (*Model of End Stage Liver Disease*).

4 CASUÍSTICA- MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

4.1.1 Considerações Éticas

O presente projeto foi encaminhado para apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP); Número do Parecer: 1.906.327 (ANEXO A).

Foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A dispensa do uso de TCLE fundamentou-se nos seguintes quesitos:

- a) por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregou apenas informações de prontuários odontológicos e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico;
- b) porque todos os dados foram manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes da pesquisa;
- c) porque os resultados decorrentes do estudo foram apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes;
- d) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante da pesquisa, e, conseqüentemente, sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo comprometeram-se, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

4.1.2 Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo analítico, de corte transversal, em pacientes cirróticos em fila de transplante hepático.

4.1.3 Amostra

A pesquisa foi executada com uma amostra de conveniência. Foram incluídos todos os pacientes adultos (com mais de 18 anos de idade), de ambos os sexos, cirróticos e que estavam em fila de transplante hepático, do Centro de Atendimento a Pacientes Especiais (CAPE) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP).

4.1.4 Critérios de inclusão

Pacientes que tivessem executado exodontias simples ou múltiplas (tanto em mandíbula quanto em maxila) e que tivessem executado, antes do procedimento cirúrgico, exames laboratoriais básicos de coagulação (TP/INR, hemograma com plaquetas).

4.1.5 Critérios de exclusão

Pacientes que apresentassem outras discrasias sanguíneas que não estivessem associadas com a doença hepática ou que estivessem sob a influência de medicações anticoagulantes ou antiplaquetárias.

Pacientes que não apresentassem exames laboratoriais válidos (no máximo colhidos 1 semana antes do procedimento cirúrgico).

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 Materiais

Foram acessados os prontuários de todos os pacientes cirróticos em fila de transplante do CAPE. Todos os dados colhidos foram transferidos para um programa de computador, o EpiinfoTM 7, originando um banco de dados. Para a transferência de dados foi elaborado um formulário de entrada de dados, responsável pela inclusão, alteração e exclusão de registros (APÊNDICE A). A transferência de dados foi realizada por uma única pesquisadora, minimizando a chance de erros.

4.2.2 Métodos

4.2.2.1 Dados da anamnese

Foram colhidos os seguintes dados na anamnese: sexo, idade, unidade federativa de domicílio, escolaridade, queixa buco-dental (odontológica), presença de doenças sistêmicas crônicas (comorbidades), medicações em uso, causa da cirrose, MELD, complicações da cirrose [hipertensão portal, encefalopatia hepática, hepatocarcinoma, circulação colateral (varizes porto-sistêmicas), peritonite bacteriana espontânea, ascite, síndrome hepatorenal].

A escala MELD é um modelo matemático que resulta em um sistema de pontuação que avalia a severidade da cirrose. Este modelo matemático utiliza os valores de bilirrubina sérica, creatinina sérica e INR do paciente na seguinte fórmula:

$$\text{MELD} = 3,78[\text{Logaritmo natural bilirrubina sérica (mg/dL)}] + 11,2[\text{Logaritmo natural INR}] + 9,57[\text{Logaritmo natural creatinina sérica (mg/dL)}] + 6,43 \text{ (Kim, Lee, 2013).}$$

A escala MELD foi desenvolvida para estadiar a gravidade da doença hepática crônica e é utilizada hoje para alocar o paciente na fila de transplante (Kim, Lee, 2013). Seu objetivo é prever a chance que o paciente cirrótico tem de falecer nos próximos três meses (Tabela 4.1).

Tabela 4.1 – Interpretação da escala MELD e validade da pontuação

MELD	Sobrevida nos próximos 3 meses	Validade do MELD	Validade dos exames (INR, bilirrubina, creatinina)
40	100% de mortalidade	MELD >25 7 dias	Colhido nas últimas 48 horas
30–39	83% de mortalidade		
20–29	76% de mortalidade		
10–19	27% de mortalidade	MELD 19 a 24 1 mês	Colhido nos últimos 7 dias
		MELD de 11 a 18 3 meses	Colhido nos últimos 14 dias
		MELD até 10 12 meses	Colhido nos últimos 30 dias
<10	4% de mortalidade		

Após a colheita dessas informações os pacientes também foram classificados em “compensados” e “descompensados”, segundo a classificação apresentada por Garcia-Tsao et al. (2010). Segundo os autores a cirrose descompensada é definida pelo desenvolvimento de complicações clinicamente evidentes de hipertensão portal (ascite, hemorragia varicosa, encefalopatia hepática) ou insuficiência hepática (icterícia). O estágio descompensado pode ainda ser subclassificado em um estágio mais severo, definido pelo desenvolvimento de hemorragia recorrente de varizes, ascite refratária, hiponatremia e / ou síndrome hepatorenal (Tabela 4.2).

No presente estudo foi definido como cirrose descompensada a presença de sinais clínicos evidentes de ascite e encefalopatia, já que no prontuário não havia informação sobre hemorragia varicosa ou icterícia.

Apenas a encefalopatia hepática clinicamente aparente (Bittencourt et al., 2011), classificada de acordo com os critérios de West Haven (Tabela 4.3), que avaliam sinais inequívocos de encefalopatia, era contabilizada.

Tabela 4.3 - Critérios de West Haven para Classificação da encefalopatia hepática de acordo com a gravidade (Adaptado de Bittencourt et al., 2011)

Grau I
Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias, como alternância do ritmo do sono, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro “fácil”, hálito hepático
Grau II
Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de “flapping”
Grau III
Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, desaparecimento do “flapping”
Grau IV
Coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor

Tabela 4.2 - Classificação da doença hepática crônica com base em parâmetros histológicos, clínicos, hemodinâmicos e biológicos (Adaptado de Garcia-Tsao et al., 2010).

Histológico (METAVIR)	F1-F3	F4		
Clínico	Não cirrótico	Compensado	Compensado	Descompensado
Sintomas	Nenhum	Nenhum (sem varizes)	Nenhum (com varizes)	Ascite, HV, EH
Sub-estágio	-	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3 e 4
Hemodinâmico (GPVH, mmHg)	<6	<10	<12	
Biológico	Fibrogênese e angiogênese	Cicatriz	Cicatriz grossa e nódulos	Cicatriz resistente

GPVH: Gradiente de pressão venosa hepática; HV: hemorragia varicosa; EH: encefalopatia hepática. Classificação da doença hepática crônica com base em parâmetros histológicos, clínicos, hemodinâmicos e biológicos. No estágio não cirúrgico (METAVIR F1-F3), não há evidência clínica de cirrose, o GPVH é inferior a 6 mmHg, e nesta fase há fibrogênese e neovascularização. O estágio cirrótico (METAVIR F4) é amplamente classificado em duas etapas: compensado e descompensado, sendo a descompensação clínica definida pelo desenvolvimento de ascite, hemorragia varicosa (HV), encefalopatia e icterícia. Dentro do estágio compensado, os pacientes podem ser subclassificados para aqueles sem varizes (estágio 1) e aqueles com varizes (estágio 2). Aqueles sem varizes podem ser ainda subclassificados para aqueles com um gradiente de pressão venosa hepática ≤ 10 mmHg, que é a pressão limiar que prevê o desenvolvimento de varizes e descompensação. GPVH > 10 mmHg (hipertensão portal clinicamente significativa) correlaciona-se com cicatriz grossa e nódulos pequenos. No estágio descompensado, a cicatriz é resistente à degradação. As anormalidades circulatórias complexas (esplâncnicas e sistêmicas) que ocorrem neste estágio descompensado contribuem para uma maior descompensação, ou seja, hemorragia recorrente de varizes, ascite refratária e síndrome hepatorenal e, embora o GPVH mantenha o valor prognóstico, outros parâmetros que levam em conta a insuficiência hepática e um distúrbio do estado circulatório, como o escore MELD, são mais preditivo da morte (não representado na figura).

4.2.2.2 Exame físico, exames complementares e evolução

Os pacientes do CAPE que estão em fila de transplante, possuem uma ficha particular para anotação de exames laboratoriais e procedimentos cirúrgicos. Nessa ficha estão contidas as informações sobre:

- a) Exames laboratoriais: TP/INR, TTPa, hemograma com plaquetas, ureia, creatinina
- b) Quantidade de dentes extraídos
- c) Tipo de exodontia: simples ou cirúrgica
- d) Duração do procedimento (exodontia): em minutos
- e) Necessidade de utilização de hemostáticos locais: sim ou não
- f) Tempo de sangramento no ambulatório: 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 60 minutos
- g) Sangramento intra-cirúrgico incomum: sim ou não
- h) Intercorrências hemorrágicas pós-operatórias

Definições

Para este estudo foi definido como exodontia simples o procedimento no qual fossem utilizados apenas elevadores e fórceps para a avulsão dentária. Exodontia cirúrgica foi definida como o procedimento no qual fosse necessário executar relaxantes, osteotomia ou odontoseccção.

Para este estudo foi definido como sangramento intra-cirúrgico incomum o sangramento que, após os procedimentos habituais de hemostasia (compressão cirúrgica, esponja hemostática intra-alveolar e sutura) durasse 20 minutos ou mais, necessitando que fossem executadas outras manobras para sua contenção (ex: cianoacrilato extra-alveolar ou pasta composta por um comprimido de ácido tranexâmico macerado com soro ou anestésico e colocado na região intra ou extra-alveolar).

As intercorrências hemorrágicas pós-operatórias foram definidas segundo os critérios de Lockhart: mais de 12 horas de sangramento; necessidade de retorno do paciente ao serviço; presença de grandes hematomas ou equimoses; e necessidade de transfusão sanguínea (Lockhart et al., 2003).

Cada um desses dados também foi transferido para o banco de dados gerado no EpiinfoTM 7.

4.2.2.3 Desfechos

O desfechos de interesse foram:

- a) A presença de sangramento intra-cirúrgico, de acordo com a quantidade de tempo (< 20 minutos ou ≥ 20 minutos).
- b) A presença de complicações hemorrágicas pós-operatórias (critérios de Lockhart et al., 2003).

4.2.2.4 Análise estatística

Os dados foram analisados no Programa Statistical Package for the Social Science (SPSS® for Windows, versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a hipótese de normalidade.

A análise descritiva dos dados foi realizada através de frequências, média, desvio-padrão, mediana, valor mínimo e máximo.

Na análise bivariada para variáveis qualitativas, foi utilizado o teste Exato de Fisher para determinar associações entre intercorrências no intra e pós-cirúrgico e variáveis independentes.

Para variáveis quantitativas, foi utilizado teste t de Student para amostras independentes e teste de Mann Whitney de acordo com a distribuição de normalidade das variáveis-teste. Foram considerados estatisticamente significativos valores $p \leq 0,05$.

Para verificar a relação entre a contagem de plaquetas e o tempo de sangramento no intra-cirúrgico, foi aplicada correlação de Spearman e posteriormente foi realizada regressão linear.

Para a análise multivariada, foram incluídas no modelo as variáveis com valor de $p \leq 0,20$ na análise bivariada. Foi utilizado o modelo de regressão logística

multivariada, realizado por meio do método *enter* e ajustado pelo teste de Hosmer and Lemeshow. Os resultados foram expressos por *odds ratio* ou razão de chance (OR) e intervalo de 95% de confiança (IC95%). As associações com valor de $p \leq 0,05$ pelo teste Wald foram consideradas estatisticamente significativas. Em todas as análises foi considerado o nível de significância $\alpha=5\%$.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS EM FILA DE TRANSPLANTE DO CAPE-FOUSP

No período compreendido entre dezembro de 2002 e junho de 2017, foram atendidos no CAPE, 224 pacientes cirróticos em fila de transplante hepático (CFTH). Levando em conta que a maior parte dos pacientes (n=207; 92,41%) compareceu para tratamento entre 2009 e 2016, verifica-se uma média de 25,87 pacientes ao ano. A partir de 2013 nota-se uma desaceleração gradual na quantidade de pacientes cirróticos que buscam o CAPE para tratamento odontológico (Gráfico 5.1).

Gráfico 5.1 – Quantidade de pacientes cirróticos, em fila de transplante hepático, atendidos no CAPE-FOUSP, segundo o ano de atendimento

Os pacientes eram oriundos de diversas unidades federativas [Distrito Federal (1); Goiás (1); Maranhão (1); Minas Gerais (13); Mato Grosso do Sul (1); Mato

Grosso (5); Rio de Janeiro (1); Sergipe (4)], porém a maioria era domiciliada no Estado de São Paulo (87,94%), sendo que 91 (40,62%) residiam na capital e 106 (47,32%) no interior.

A maior parte dos pacientes era do sexo masculino (75,44%) e a idade média dos pacientes foi de 51,27 anos (mínimo = 7; máximo 71; mediana = 53; 1º quartil = 46; terceiro quartil = 59; desvio padrão = 11,45), sendo esta a faixa predominante tanto para homens quanto para mulheres (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 – Faixa etária dos pacientes segundo o sexo

Década de vida	Sexo		Total N (%)
	Masculino N (%)	Feminino N (%)	
1ª (0 a 10 anos)	0 (0)	1 (1,81)	1 (0,44)
2ª (11 a 20 anos)	3 (1,77)	2 (3,63)	5 (2,23)
3ª (21 a 30 anos)	2 (1,18)	3 (5,45)	5 (2,23)
4ª (31 a 40 anos)	15 (8,87)	3 (5,45)	18 (8,03)
5ª (41 a 50 anos)	45 (26,62)	11 (20)	56 (25)
6ª (51 a 60 anos)	78 (46,15)	22 (40)	100 (44,64)
7ª (61 a 70 anos)	25 (14,79)	12 (21,81)	37 (16,51)
8ª (71 a 80 anos)	1 (0,59)	1 (1,81)	2 (0,89)
TOTAL	169 (75,44)	55 (24,55)	224 (100)

A maior parte dos pacientes que declarou o grau de escolaridade tinha cursado o ensino fundamental (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 – Escolaridade dos pacientes segundo o sexo

Escolaridade	Sexo		Total
	Masculino N (%)	Feminino N (%)	
Não declarou	77 (45,56)	32 (58,18)	109 (48,44)
Fundamental	42 (24,85)	11 (20,00)	53 (23,56)
Médio	32 (18,93)	8 (14,55)	40 (17,78)
Superior	15 (8,88)	4 (7,27)	19 (8,44)
Analfabeto	3 (1,78)	0	3 (1,33)
TOTAL	169 (75,44)	55 (24,55)	(100)

Foram contabilizadas 17 diferentes causas da cirrose, reportadas pelos pacientes. A principal causa, em ambos os sexos, foi a hepatite C, seguida da cirrose alcoólica no sexo masculino, e da cirrose criptogênica no sexo feminino (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 – Causas da cirrose segundo o sexo dos pacientes

Causa da cirrose	Sexo		Total N (%)
	Masculino N (%)	Feminino N (%)	
Hepatite C	60 (35,50)	30 (54,55)	90 (40,18)
Cirrose alcoólica	58 (34,32)	2 (3,64)	60 (26,79)
Cirrose criptogênica	17 (10,06)	6 (10,91)	23 (10,27)
Hepatite B	14 (8,28)	1 (1,82)	15 (6,70)
Auto-imune	5 (2,96)	5 (9,09)	10 (4,46)
Não sabe informar	5 (2,96)	1 (1,82)	6 (2,68)
Esteatose hepática não alcoólica	3 (1,78)	2 (3,64)	5 (2,23)
Cirrose biliar primária	1 (0,59)	2 (3,64)	3 (1,34)
Colangite esclerosante primária	1 (0,59)	1 (1,82)	2 (0,89)
Hemocromatose	1 (0,59)	1 (1,82)	2 (0,89)
Idiopática	1 (0,59)	1 (1,82)	2 (0,89)
Cirrose biliar secundária	0	1 (1,82)	1 (0,45)
Esquistossomose	1 (0,59)	0	1 (0,45)
Hepatite B e C	1 (0,59)	0	1 (0,45)
Oxalúria	0	1 (1,82)	1 (0,45)
Paramiloidose familiar	1 (0,59)	0	1 (0,45)
Tumor neuroendócrino	0	1 (1,82)	1 (0,45)
TOTAL	169 (75,44)	55 (24,55)	224 (100)

Além da cirrose, vários pacientes apresentavam outras doenças sistêmicas (Tabela 5.4), mas não é possível afirmar que algumas, como a anemia, não fossem consequência da cirrose.

Tabela 5.4 – Doenças sistêmicas apresentadas pelos pacientes cirróticos

Comorbidades	n	%
Anemia	100	44,64
Diabetes mellitus	73	32,58
Hipertensão arterial sistêmica	41	18,30
Gastrite / úlcera gástrica	32	14,28
Alergias	31	13,83
Cardiopatía	19	8,48
Nefropatia	15	6,69
Depressão	13	5,80
Hipotireoidismo	10	4,46
Bronquite / Asma	7	3,12
Desordens psiquiátricas	5	2,23
Osteoporose / osteopenia	4	1,78
Epilesia	2	0,89
Dislipidemia	2	0,89
Hipertireoidismo	1	0,44
Enfisema	1	0,44

Com a finalidade de controlar tanto a cirrose, e suas complicações, como todas as outras doenças sistêmicas que agravavam o quadro clínico, os pacientes apresentavam-se, na maioria das vezes, submetidos à polifarmácia (Tabela 5.5). A faixa etária poderia ser outro fator que, eventualmente, poderia fazer parte do rol de explicações para a polifarmácia.

Tabela 5.5 – Tipos de medicações utilizadas pelos pacientes cirróticos

Tipos de medicações usadas	N	%
Anti-hipertensivos	154	68,75
Diuréticos	136	60,71
Gastroprotetores	107	47,76
Lactulose	64	28,57
Vitaminas	49	21,87
Hepa-Merz® (aspartato de ornitina)	47	20,98
Antibióticos	41	18,30
Ácido Fólico	32	14,28
Hipoglicemiantes orais	30	13,39
Insulinas	25	11,16
Quimioterapia/Quimioembolizantes	13	5,80
Antidepressivos	11	4,91
Ursacol® (ácido ursodesoxicólico)	8	3,57
Psicotrópicos (estimulantes do SNC)	7	3,12
Antiinflamatórios esteroidais	7	3,12
Analgésicos	5	2,23
Cardioprotetores	4	1,78
Anticonvulsivantes	4	1,78
Antimicóticos	3	1,33
Laxantes	2	0,89
Antialérgicos	2	0,89
Antieméticos	2	0,89
Antiflatulentos (dimeticona)	2	0,89
Bisfosfonatos	2	0,89
Antiarrítmicos	2	0,89
Vermífugo	1	0,44

Os pacientes eram referenciados ao CAPE para avaliação e execução de tratamento odontológico pré-transplante. A maioria, não apresentava nenhuma queixa odontológica principal (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 – Queixas odontológicas dos pacientes cirróticos em fila de transplante

Queixas odontológicas	n	%
Sem queixas	135	60,26
Dor	40	17,85
Sangramento gengival	17	7,58
Fratura coronária	7	3,12
Dentes amolecidos	6	2,67
Diagnóstico de lesão bucal	6	2,67
Dificuldade de mastigar	5	2,23
Ausência dental	3	1,31
Caries	3	1,33
Prótese desadaptada/machucando	2	0,89
TOTAL	224	100

5.2 ANÁLISE DESCRITIVA DOS ATENDIMENTOS EXECUTADOS

Dos 224 pacientes cirróticos em fila de transplante hepático que foram encaminhados ao CAPE para tratamento odontológico, 99 apresentaram necessidade de execução de exodontias. Vários pacientes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos por mais de uma vez. Como a cada novo retorno para execução de exodontia o paciente apresentava-se com uma condição clínica diferente, foram utilizados os atendimentos (n=190) na avaliação dos desfechos de interesse.

5.2.1 Variáveis qualitativas e quantitativas

Com relação às complicações da cirrose todos os pacientes apresentavam hipertensão portal, nenhum apresentou síndrome hepato-renal e mais da metade apresentaram varizes porto-sistêmicas (circulação colateral) (66,8%), encefalopatia hepática (55,8%) ou ascite (63,2%).

Tabela 5.7 - Complicações da cirrose presentes nos pacientes submetidos a exodontias (n=190)

Circulação colateral	
Sim	127 (66,8)
Não	63 (33,2)
Encefalopatia	
Sim	107 (56,3)
Não	83 (43,7)
Ascite	
Sim	122 (64,2)
Não	68 (35,8)
Hepatocarcinoma	
Sim	23 (12,1)
Não	167 (87,9)
Peritonite Bacteriana	
Sim	02 (1,1)
Não	188 (98,9)
Caracterização da cirrose	
Descompensada	165 (86,8)
Compensada	25 (13,2)

Uma semana antes de cada atendimento os pacientes executavam exames pré-operatórios para verificar a integridade da coagulação (hemograma e INR). Exames de TTPa, ureia e creatinina, que fossem de, no máximo, 7 dias, só alguns possuíam. Foram identificadas alterações do hemograma em quase todos os pacientes. Em 190 hemogramas foi identificada plaquetopenia (95,80%); anemia, em 129 (67,90%) e alterações da série branca em 110 (57,80%) (Tabela 5.8 e Tabela 5.9).

Tabela 5.8 - Análise descritiva das variáveis quantitativas

Variáveis	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio-Padrão
MELD n=140	2	29	16,50	17,19	4,56
TTPa (em segundos) n=63	22,80	88,30	37,50	38,65	9,60
INR n=190	1,03	2,71	1,45	1,54	0,31
Hemoglobina n=190	7,00	16,50	11,85	12,01	1,96
Plaquetas (x 10³) n=190	16	216	69,50	76,38	38,96
Ureia n=54	8,00	90,00	27,00	29,39	13,35
Creatinina n=93	0,50	2,10	0,80	0,84	0,27

Valores de referência: INR (0,96 a 1,30); hemoglobina (13,5 g/dL a 17,5 g/dL); plaquetas (150.000 a 450.000); creatinina (0,6 a 1,2); ureia (21 mg/dL a 53 mg/dL), TTPa (27 segundos a 37,5 segundos).

As alterações encontradas na série branca dos hemogramas variaram bastante, mas a maioria dos pacientes apresentava leucopenia ou leucopenia associada a neutropenia (Tabela 5.9).

Tabela 5.9 – Alterações encontradas na série branca em 110 hemogramas

Série Branca	
Leucopenia	26 (13,7)
Neutropenia	09 (4,7)
Monocitopenia	03 (1,6)
Eosinopenia	02 (1,1)
Linfopenia	16 (8,4)
Leucopenia+neutropenia	26 (13,7)
Leucopenia+linfopenia	18 (9,5)
Leucopenia+eosinopenia	03 (1,6)
Linfopenia+monocitopenia	05 (2,6)
Linfopenia+eosinopenia	02 (1,1)

Foram executados 190 atendimentos, nos quais foram extraídos 333 dentes. A quantidade de dentes extraídos por atendimento variou de 1 a 9 dentes. Na

maioria dos atendimentos foi executada apenas uma (n=109; 57,37%), ou duas exodontias (n=57; 30%) (Gráfico 5.1).

O tempo do atendimento variou de 5 a 120 minutos, sendo em média de 32,71 minutos (desvio padrão = 22,73).

Gráfico 5.1 – Quantidade de dentes extraídos por atendimento

Mais de 95% das exodontias foram procedimentos simples, utilizando apenas fórceps e alavancas. A utilização de brocas para a execução de odontosecção ou osteotomia foi necessária em apenas em 8 casos. Intercorrências hemorrágicas foram incomuns, tanto no intra-operatório (n=12; 6,31%) como no pós-operatório (n=12; 6,31%). Nenhum dos pacientes que apresentou sangramento incomum no intra-operatório apresentou complicações hemorrágicas pós-operatórias (Tabela 5.10).

Em 122 pacientes atendimentos o cirurgião dentista julgou ser necessária a utilização de hemostáticos locais. Foram utilizados como agentes hemostáticos locais esponjas de fibrina (106), pasta de ácido tranexâmico intra e extra alveolar (13 e 20, respectivamente), cianoacrilato (12), epinefrina (1) e surgicel® (2). Em 28 pacientes foi utilizada compressão manual com gaze para diminuir o sangramento.

Tabela 5. 10 - Características das exodontias em 190 atendimentos

Regularização de rebordo	
Sim	06 (3,2)
Não	184 (96,8)
Curetagem Alveolar	
Sim	06 (3,2)
Não	184 (96,8)
Tipo de exodontia	
Cirúrgica	08 (4,2)
Simples	182 (95,8)
Intercorrências intra-cirúrgicas	
Nenhuma	175 (92,1)
Sangramento por 5 minutos	01 (0,5)
Sangramento por 10 minutos	02 (1,1)
Sangramento por 20 minutos	05 (2,6)
Sangramento por 40 minutos	01 (0,5)
Sangramento por 1 hora	06 (3,2)
Intercorrências pós-cirúrgicas	
Nenhuma	160 (84,2)
Sangramento por algumas horas	04 (2,1)
Sangramento por 24 horas	01 (0,5)
Sangramento por 2 dias	05 (2,6)
Sangramento por 4 dias	01 (0,5)
Sangramento por 5 dias	01 (0,5)
Não retornou	18 (9,5)
Uso de hemostático local	
Sim	122 (64,2)
Não	68 (35,8)

As intercorrências hemorrágicas tardias relatadas pelos pacientes do CAPE restringiram-se ao sangramento pós-operatório, mas nenhum paciente necessitou de transfusão de sangue ou apresentou equimoses pós-operatórias.

5.3 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS SEGUNDO OS DESFECHOS

Para verificar se os dados a serem analisados estavam distribuídos de acordo com os padrões de normalidade foi utilizado o teste de *Kolmogorov Smirnov* no software SPSS versão 20.0 para verificar (Tabela 5.11).

Tabela 5.11 - Teste de *Kolmogorov Smirnov*

	Sig
Número de dentes extraídos	<0,001
Tempo de cirurgia	<0,001
MELD	0,170
TTPa	0,153
INR	0,009
Hemoglobina	0,730
Plaquetas	0,041
Ureia	0,018
Creatinina	<0,001

O número de dentes extraídos, tempo de cirurgia, INR, plaquetas, ureia e creatinina apresentavam distribuição não paramétrica, portanto, foi utilizado o teste de *Mann Whitney*. Para as demais variáveis foi utilizado o teste *t de student*, para amostras independentes (Tabela 5.11).

Foram executadas correlações entre as variáveis qualitativas com o sangramento intra-cirúrgico, para verificar se o sangramento considerado incomum (≥ 20 minutos) poderia ser associado a alguma dessas variáveis. Variáveis que originalmente eram quantitativas (INR, plaquetas, hemoglobina, TTPa, ureia e creatinina) foram agrupadas de forma dicotômica em “normal” e “alterado”. A avaliação retornou apenas uma correlação positiva, entre a ausência de circulação colateral e a presença de um sangramento intra-operatório incomum ($p=0,022$), confirmada pela *odds ratio* (0,22) (Tabela 5.12).

Tabela 5.12 – Correlação entre as variáveis qualitativas e o sangramento intra-cirúrgico

Variáveis	Sangramento Intra-Cirúrgico		P*	OR bruta
	< 20 minutos (n = 178 – 93,7%)	≥ 20 minutos (n = 12 – 6,3%)		
	n (%)	n (%)		IC95%
Uso de Hemostáticos Locais			0,543	1,72 (0,45-6,60)
Não	65 (95,6)	03 (4,4)		
Sim	113 (92,6)	09 (7,4)		
Odontosseção/Osteotomia			1,000	0,93 (0,90-0,97)
Não	170 (93,4)	12 (6,6)		
Sim	08 (100,0)	00 (0,0)		
INR			0,735	1,59 (0,33-7,55)
Normal	43 (95,6)	02 (4,4)		
Alterado	135 (93,1)	10 (6,9)		
Hemoglobina			1,000	1,14 (0,29-4,38)
Normal	49 (94,2)	03 (5,8)		
Alterada	129 (93,5)	09 (6,5)		
Plaquetas			1,000	1,07 (1,03-1,11)
Normal	08 (100,0)	00 (0,0)		
Alterada	170 (93,4)	12 (6,6)		
TTPa em segundos			0,305	0,23 (0,02-2,33)
Normal	24 (88,9)	03 (11,1)		
Alterado	35 (97,2)	01 (2,8)		
Ureia			1,000	0,90 (0,82-0,99)
Normal	46 (90,2)	05 (9,6)		
Alterada	03 (100,0)	00 (0,0)		
Creatinina			1,000	0,94 (0,89-0,99)
Normal	82 (94,3)	05 (5,7)		
Alterada	06 (100,0)	00 (0,0)		
Encefalopatia			0,371	0,53 (0,16-1,74)
Não	76 (91,6)	07 (8,4)		
Sim	102 (95,3)	05 (4,7)		
Ascite			0,121	0,37 (0,11-1,22)
Não	61 (89,7)	07 (10,3)		
Sim	117 (95,9)	05 (4,1)		
Estágio da doença			0,198	0,42 (0,11-1,68)
Compensada	22 (88,0)	03 (12,0)		
Descompensada	156 (94,5)	09 (5,5)		
Circulação Colateral			0,022	0,22 (0,06-0,77)
Não	55 (87,3)	08 (12,7)		
Sim	123 (96,9)	04 (3,1)		

* Teste Exato de Fisher. Valores de referência: INR (0,96 a 1,30); hemoglobina (13,5 g/dL a 17,5 g/dL); plaquetas (150.000 a 450.000); creatinina (0,6 a 1,2); ureia (21 mg/dL a 53 mg/dL), TTPa (27 segundos a 37,5 segundos).

Ao correlacionarmos as variáveis quantitativas com o sangramento intracirúrgico nota-se uma forte associação entre a quantidade de plaquetas e o sangramento incomum ($p=0,026$). Infere-se que quanto menor a quantidade de plaquetas maior é o sangramento intra-cirúrgico incomum (Tabela 5.13).

Tabela 5.13 - Correlação entre as variáveis quantitativas e o sangramento intra-cirúrgico

Variáveis	Sangramento Intra-Cirúrgico	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio - Padrão	P
Número de dentes extraídos	< 20 minutos		9	1	1,77	1,32	0,346*
	≥ 20 minutos	1	2	1	1,33	0,49	
Tempo de cirurgia	< 20 minutos	5	120	25	32,31	22,82	0,175*
	≥ 20 minutos	10	80	34	38,58	21,54	
MELD cirurgia	< 20 minutos	2	29	17	17,05	4,66	0,400*
	≥ 20 minutos	15	21	17	17,44	1,81	
Hemoglobina	< 20 minutos	7,00	16,50	11,80	11,99	1,98	0,188*
	≥ 20 minutos	10,00	16,20	12,45	12,29	1,75	
Plaquetas	< 20 minutos	16	216	71	77,81	39,05	0,026*
	≥ 20 minutos	23	121	42	55,25	32,11	
INR	< 20 minutos	1,00	3,00	1,45	1,54	0,31	0,114*
	≥ 20 minutos	1,00	2,00	1,71	1,69	0,36	
TTPa (segundos)	< 20 minutos	22,80	63,00	37,60	38,24	7,21	0,615*
	≥ 20 minutos	27,80	88,30	31,550	44,80	29,10	
Ureia	< 20 minutos	16,00	90,00	27,00	29,82	13,61	0,881*
	≥ 20 minutos	8,00	36,00	29,00	25,20	10,85	
Creatinina	< 20 minutos	0,50	2,10	0,80	0,84	0,27	0,805*
	≥ 20 minutos	0,50	0,90	0,81	0,76	0,15	

* Teste de Mann-Whitney ** Teste t de Student para amostras independentes.

A avaliação do poder da amostra realizada através do OpenEpi, Versão 3, evidenciou que a amostra de 190 atendimentos representa um poder de 64% para reafirmar a associação encontrada com a contagem de plaquetas e sangramento intra-operatorio.

A análise de regressão linear confirma a associação encontrada com o teste de Mann Whitney, mas a contagem de plaquetas só explicaria em 16% ($R^2_{ajus} = 0,16$) o sangramento intra-operatório ($p=0,044$) (Tabela 5.14)

Tabela 5.14 - Análise de Regressão Linear para relacionar contagem de plaquetas e tempo de sangramento no intra-cirúrgico

Variáveis	β	IC95%	p	R²ajus
Tempo de sangramento no intra-cirúrgico				
Constante	77,94	72,21;83,68	<0,001	0,16
Contagem de plaquetas	-5,47	-10,80;-0,14	0,044	

A correlação entre as variáveis qualitativas e quantitativas com o sangramento pós-cirúrgico não retornou nenhuma associação (Tabelas 5.15 e 5.16), ainda que a contagem de creatinina tenha se aproximado bastante de índices relevantes ($p=0,060$) (Tabela 5.16).

Tabela 5.15 - Correlação entre as variáveis qualitativas e o sangramento pós-cirúrgico

Variáveis	Sangramento Pós-Cirúrgico		P*	OR bruta
	Ausente (n = 160 – 93,0%)	Presente (n = 12 – 7,0%)		
	n (%)	n (%)		IC95%
Uso de Hemostáticos Locais			0,542	1,70 (0,44-6,55)
Não	58 (95,1)	03 (4,9)		
Sim	102 (91,9)	09 (8,1)		
INR			0,733	1,61 (0,34-7,67)
Normal	39 (95,1)	02 (4,9)		
Alterado	121 (92,4)	10 (7,6)		
Hemoglobina			1,000	1,24 (0,32-4,81)
Normal	47 (94,0)	03 (6,0)		
Alterada	113 (92,6)	09 (7,4)		
Plaquetas			0,099	0,19 (0,03-1,09)
Normal	06 (75,0)	02 (25,0)		
Alterada	154 (93,9)	10 (6,1)		
TTPa em segundos			0,681	0,66 (0,12-3,64)
Normal	20 (87,0)	03 (13,0)		
Alterado	30 (90,9)	03 (9,1)		
Ureia			1,000	0,91 (0,83-0,99)
Normal	41 (91,1)	04 (8,9)		
Alterada	03 (100,0)	00 (0,0)		
Creatinina			1,000	0,86 (0,79-0,95)
Normal	65 (86,7)	10 (13,3)		
Alterada	06 (100,0)	00 (0,0)		
Encefalopatia			0,231	2,51 (0,65-9,64)
Não	73 (96,1)	03 (3,9)		
Sim	87 (90,6)	09 (9,4)		
Ascite			0,542	1,71 (0,44-6,55)
Não	58 (95,1)	03 (4,9)		
Sim	102 (91,9)	09 (8,1)		
Estágio da doença			0,368	1,09 (1,04-1,13)
Compensada	22 (100,0)	00 (0,0)		
Descompensada	138 (92,0)	12 (8,0)		
Circulação Colateral			0,541	0,69 (0,21-2,29)
Não	53 (91,4)	05 (8,6)		
Sim	107 (93,9)	07 (6,1)		

* Teste Exato de Fisher. Valores de referência: INR (0,96 a 1,30); hemoglobina (13,5 g/dL a 17,5 g/dL); plaquetas (150.000 a 450.000); creatinina (0,6 a 1,2); ureia (21 mg/dL a 53 mg/dL), TTPa (27 segundos a 37,5 segundos)

Tabela 5.16 - Correlação entre as variáveis qualitativas e o sangramento pós-cirúrgico

Variáveis	Sangramento Pós-Cirúrgico	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio-Padrão	P
Nº de dentes extraídos	Ausente	1	9	1	1,71	1,14	0,863*
	Presente	1	9	1	2,00	2,25	
Tempo de cirurgia	Ausente	5	120	28	32,53	22,07	0,448*
	Presente	15	120	30	38,33	29,33	
MELD cirurgia	Ausente	2	29	17	16,92	4,39	0,932*
	Presente	12	29	15	17,25	6,04	
Hemoglobina	Ausente	7,00	16,50	12,00	12,13	1,99	0,365**
	Presente	9,00	14,10	11,40	11,59	1,75	
Plaquetas	Ausente	16	216	70	76,83	39,40	0,796*
	Presente	36	163	65	83,16	48,69	
INR	Ausente	1,00	3,00	1,46	1,53	0,30	0,422*
	Presente	1,00	3,00	1,43	1,67	0,46	
TTPa (segundos)	Ausente	22,80	88,30	38,55	39,12	10,16	0,823**
	Presente	26,90	56,00	35,65	38,13	10,65	
Ureia	Ausente	8,00	90,00	27,40	30,12	14,37	0,808*
	Presente	17,00	38,00	29,50	28,50	8,88	
Creatinina	Ausente	0,50	2,10	0,80	0,87	0,29	0,060*
	Presente	0,50	1,11	0,62	0,71	0,20	

* Teste de Mann-Whitney ** Teste t de Student para amostras independentes.

6 DISCUSSÃO

A taxa de doadores de órgãos efetivos no Brasil aumentou 11,8% neste semestre e parece que isso se refletiu no aumento da quantidade de pessoas transplantadas. O transplante de fígado teve a segunda maior taxa de crescimento (7,4%), tanto com doador falecido (6,9%) como com doador vivo (13,4%), ficando atrás apenas do transplante de córneas (7,6%). Somente no primeiro semestre de 2017, foram executados 1011 transplantes hepáticos, levando-se em conta que a média dos últimos 10 anos foi de 1892 transplantes de fígado ao ano, pode-se imaginar que, em breve, estaremos muito próximos de bater a média histórica brasileira (ABTO, 2017). Treze estados e 62 equipes realizam transplantes de fígado no país, sendo São Paulo o estado que mais transplanta. As 24 equipes do estado foram responsáveis por cerca de 1/3 dos transplantes do país em 2016 (ABTO, 2016).

Diversos centros transplantadores no mundo incluem cirurgias dentistas no cuidado multidisciplinar ao paciente no pré-transplante de órgãos sólidos e de células tronco hematopoiéticas porque reconhecem a importância da saúde oral desses pacientes e a associação entre os parâmetros de saúde oral e saúde sistêmica (Guggenheimer et al., 2005; Guggenheimer et al., 2007).

Com a taxa de transplantes hepáticos crescendo é natural que exista uma demanda cada vez maior de tratamento odontológico em pacientes no pré-transplante de fígado, e o cirurgião dentista deve estar atento às características peculiares dessa população para poder oferecer um tratamento de qualidade.

Parece que é exatamente isso que vem acontecendo nos últimos anos. Nota-se que existe uma atenção crescente para a saúde bucal do paciente cirrótico em fila de transplante (Lins et al., 2011; Silva Santos et al., 2012; Helenius-Hietala et al., 2012; Helenius-Hietala et al., 2013; Helenius-Hietala et al., 2014; Olczak-Kowalczyk et al., 2014; Aberg et al., 2014; Grønkjær, 2015; Grønkjær; Vilstrup, 2015; Han et al., 2016; Figueiredo et al., 2017; Di Profio et al., 2017; Lins et al., 2017).

Avaliando nesse contexto a progressão temporal de entrada de novos pacientes em fila de transplante hepático no CAPE (Gráfico 5.1), pode-se explicar o decréscimo paulatino e constante desses pacientes. Talvez, a disseminação de conhecimento esteja alcançando novos centros e os pacientes não tenham a

necessidade de deslocar-se à centros odontológicos de referência para tratamento odontológico. No CAPE, ainda que a maioria dos pacientes seja oriunda da cidade de São Paulo, é possível identificar um pequeno número de pacientes de outras cidades e até de outros estados. Estima-se que esse tipo de paciente deve diminuir com o passar do tempo, à medida que novos centros de tratamento se formem e acolham esses pacientes.

Com relação às características demográficas a maioria dos pacientes era do sexo masculino e tinha por volta de 50 anos de idade. Essa característica é o mesmo tipo de característica que se observa em outros países do mundo (Yi et al., 2017). Provavelmente a prevalência pela 6ª década de vida esteja vinculada a hepatite C como a principal causa de cirrose nesses pacientes (Mindikoglu et al., 2010; Reggiardo et al., 2012; Yi et al., 2017). O vírus C é responsável por uma doença crônica e insidiosa que geralmente apresenta sintomatologia clínica quando o paciente já apresenta um quadro irreversível de insuficiência hepática. Em geral, a hepatite C leva mais de 20 anos para ser diagnosticada (Reggiardo et al., 2012).

A expectativa é que a principal causa da cirrose sofra uma modificação importante com a introdução sistemática dos novos antivirais que atuam diretamente contra o vírus C: o daclatasvir (inibidor do complexo enzimático NS5A), simeprevir (inibidor de protease), e sofosbuvir (análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV). A eficiência desses antivirais fez saltar a resposta virológica sustentada, que era de 5 a 20% na monoterapia com interferon alfa, para cerca de 90% neste momento (Reggiardo et al., 2012).

Kabiri e colaboradores estimam que essa mudança seja sentida nas próximas duas décadas (Kabiri et al., 2014). Talvez no Brasil um pouco mais tarde, já que os novos antivirais começaram a ser distribuídos somente no final de 2015 pelo Sistema Único de Saúde. Atualmente também está disponível uma associação de fármacos: ombitasvir (inibidor de NS5A)+dasabuvir (inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B)+veruprevir (inibidor de protease NS3/4A)+ritonavir (potencializador farmacocinético) (Brasil, 2017).

A casuística de Yi e colaboradores, assim como a do CAPE, também apresenta a hepatite alcoólica como a segunda maior causa de cirrose, mas, interessante, a estimativa dos autores é que, com a eficiência dos antivirais contra o vírus C, a esteatose hepática não alcoólica assuma o primeiro lugar como

causa de cirrose e transplante hepático. Essa expectativa está vinculada ao aumento contínuo de diabetes e obesidade na população (Yi et al., 2017).

A presença de comorbidades nos pacientes do CAPE também requer uma interpretação mais complexa.

O fígado possui diversas funções sendo as principais, a função excretora (mecanismo de desintoxicação de drogas, toxinas, produtos do metabolismo da hemoglobina), o metabolismo de hormônios (inativação de hormônios esteroidais), a regulação do metabolismo de nutrientes (metabolismo energético e de carboidratos, metabolismo lipídico, metabolismo protéico), o armazenamento de substâncias (cobre, ferro, vitaminas lipossolúveis – A, D, E, K, vitamina B12, ácido fólico), a função endócrina (hidroxilação inicial da vitamina D, desiodinização da tiroxina em triiodotironina, síntese de IGF-1), e a formação e secreção da bile (Dong; Saab, 2008). A insuficiência hepática é responsável por sinais e sintomas característicos do comprometimento fisiológico do órgão (Rahimi; Rockey, 2012).

Além da insuficiência hepática, a cirrose caracteriza-se pela instalação de hipertensão portal que leva à formação de colaterais portossistêmicos (varizes) e a esplenomegalia, e consequentes hiperesplenismo e trombocitopenia. Algumas complicações da cirrose podem ser dependentes de diversos mecanismos, como no caso da ascite, da encefalopatia hepática e das alterações hemorrágicas. No paciente cirrótico a soma de todas essas disfunções também pode levar a possibilidade de acometimento de outros órgãos (síndrome hepatorenal, síndrome hepato-pulmonar e a cardiomiopatia cirrótica) (Rahimi; Rockey, 2012).

Assim, comorbidades listadas na tabela 5.4, como anemia, diabetes, osteopenia/osteoporose, cardiopatia, nefropatia, poderiam ser consequências da insuficiência hepática e de complicações da hipertensão portal. Já alterações como o hipotireoidismo (Antonelli et al., 2009) e distúrbios do sistema nervoso central (Iriana et al., 2017), são encontradas em pacientes com hepatite C e classificadas, por alguns autores, como manifestações extra-hepáticas.

Com alterações atingindo diversos órgãos e sistemas é necessário que sejam implementadas terapias medicamentosas para tentar reestabelecer o homeostase, como vitaminas, ácido fólico, hipoglicemiantes orais, insulinas, antidepressivos, antiinflamatórios esteroidais, anticonvulsivantes, cardioprotetores, antiarrítmicos analgésicos, antimicóticos, antialérgicos, antieméticos, antiflatulentos, vermífugo e bisfosfonatos. Essas medicações, ainda que estejam sendo utilizadas por pacientes

cirróticos em fila de transplante de fígado, fazem parte do arsenal diário de muitas pessoas e suas indicações são bem conhecidas.

Mas os pacientes também utilizavam medicações, que podem fazer parte da terapêutica de vários tipos diferentes de pacientes, mas que, no âmbito da cirrose, tem o intuito de controlar complicações que denotam descompensação (Tabela 5.5). Os anti-hipertensivos (principalmente os beta bloqueadores) são utilizados para manejar a hipertensão portal (Kang et al., 2017) e os diuréticos para controlar alguns casos de ascite (Pericleous et al., 20016).

Medicações como a lactulose, o aspartato de ornitina (Hepa-Merz®) e alguns antibióticos (principalmente a neomicina) são utilizados corriqueiramente para manejar a encefalopatia hepática (Elwir; Rahimi, 2017). O ácido ursodesoxicólico (ursacol®), em geral, é utilizado no tratamento da cirrose biliar primária, para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase (Xu et al., 2016).

Alguns pacientes podem apresentar, como consequência extrema da cirrose, carcinomas hepatocelulares, que são tratados através de quimioterapia/quimioembolização (Rinninella et al., 2017).

Ao conhecer as funções das medicações dentro do espectro da doença cirrose, é possível inferir quais complicações o paciente apresenta ao identificar a lista de medicamentos que são utilizados.

O foco principal sempre deve ser o de identificar as complicações da cirrose que denotam descompensação, já que é na descompensação que o paciente apresenta maior instabilidade clínica da insuficiência hepática e da hipertensão portal.

É na insuficiência hepática que se origina uma das grandes complicações da cirrose que tanto preocupa os cirurgiões dentistas, a coagulopatia. As alterações da coagulação estão presentes tanto na via intrínseca como na via extrínseca da coagulação, já que o fígado atua na produção de todos os fatores de coagulação, (com exceção do fator de von Willebrand) (Amitrano et al., 2002; Raja et al., 2014). Além disso, a falha de hemostasia fica potencializada por uma consequência indireta da hipertensão portal, a trombocitopenia (van Thiel et al., 2004).

Todos os trabalhos publicados em odontologia apontam para a necessidade de executar contagem de plaquetas e TP/INR antes de procedimentos cirúrgicos.

Poucos, indicam a execução do TTPa (Douglas et al., 1998; Ward; Weidman, 2006; Radmand et al., 2013). Como as plaquetas tem uma meia vida de cerca de 7 dias e o TP sofre alterações importantes após esse período, o ideal seria executar procedimentos cirúrgicos com exames que fossem executados dentro desse prazo.

Este estudo se propôs a identificar se poderia haver uma associação entre o sangramento e os exames laboratoriais de coagulação ou entre o sangramento e as condições clínicas dos paciente.

A incidência de sangramento incomum (> 20 minutos) durante o intra-operatório e de eventos hemorrágicos no pós-operatório foi de 6,31%. Uma incidência baixa e que não correlacionava os eventos intra-operatórios com os eventos pós-operatórios. Isso pode indicar que a origem desses dois tipos de eventos seja distinta. Uma avaliação importante e que força a um reestudo da coagulação em pacientes cirróticos.

O sangramento intra-operatório correlacionou-se de forma inversamente proporcional com a quantidade de plaquetas. Mas, ainda que alguns tivessem contagens extremamente baixas de plaquetas (mínimo de 16.000), todos os pacientes foram controlados com medidas hemostáticas locais. Na verdade a contagem de plaquetas só explicou parcialmente o sangramento intra-operatório, como a análise de regressão linear mostrou. É provável que exista o comprometimento de outros eventos constantes da hemostasia primária, além da quantidade de plaquetas, como a vasoconstrição, e a adesão, ativação e agregação plaquetária (Violi et al., 2011). O acúmulo de compostos nitrogenados, óxido nítrico (NO) ureia e amônia (NH₄), no organismo de pacientes cirróticos, poderia ser responsabilizado. O NO é um potente vasodilatador, que atua relaxando as paredes dos vasos (Vairappan, 2015), e a função plaquetária pode estar comprometida tanto pelo aumento de NO e NH₄ quanto pelo aumento dos níveis de uréia (em pacientes com síndrome hepatorenal) (Mannuci; Tripodi, 2012). Soma-se a estes fatores a possibilidade de esses pacientes apresentem imunidade circulante comprometida (Tabela 5.9) e que infecções bacterianas servem de gatilho para liberar heparinoides endógenos (Kujovich, 2015).

A contagem de plaquetas não pode ser correlacionada com eventos hemorrágicos pós-operatórios em nenhum dos outros trabalhos prospectivos publicados até hoje (Ward; Weidman, 2006; Helenius-Hietala et al., 2016; Hong et al., 2012; Cocero et al., 2016; Perdígão et al., 2012). Talvez porque a premissa de

que plaquetas abaixo de 50.000 possam comprometer a coagulação de pacientes cirróticos e devam ser corrigidas antes de procedimentos cirúrgicos, esteja equivocada. No CAPE os pacientes em fila de transplante hepático que estejam plaquetopênicos não são referenciados para transfusão previa a exodontias. Este posicionamento do Centro foi baseado na premissa a de que uma extração dentária não seria um evento suficientemente forte para indicar uma transfusão, já que sangramento significativo não costuma acontecer com mais de 10.000 plaquetas (Hayashi et al., 2014; British Committee for Standards in Haematology et al., 2003) e que as transfusões plasmáticas podem levar a eventos adversos, incluindo reações alérgicas menores, reações anafiláticas, reações febris não hemolíticas transfusionais, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, sobrecarga circulatória associada à transfusão, bacteremia, sepse relacionada à transfusão e hemólise (Pandey; Vyas, 2012).

Nesse contexto, é importante evidenciar que as novas diretrizes médicas para transplante ou biópsia hepática desaconselham as transfusões profiláticas, baseadas no INR e nas plaquetas. As orientações são para que transfusões ou antifibrinolíticos sejam utilizados apenas em hemorragias ativas (no trans ou pós-operatório). Atitudes profiláticas no pré-operatório devem restringir-se ao tratamento de infecções e a otimização do status renal do paciente. Weeder e colaboradores concluem que, em decorrência da magnitude do trauma cirúrgico e da duração do processo, seria difícil imaginar um desafio hemostático maior para o paciente do que o transplante hepático e, conseqüentemente, afirmam que pequenos procedimentos invasivos não deveriam ser precedidos de transfusões sanguíneas profiláticas para corrigir INR e plaquetas (Weeder et al., 2014).

A compreensão de que o fígado é um órgão responsável tanto pela produção de fatores de coagulação como de anti-coagulação (antitrombina, cofator II da heparina, proteína C, proteína S, *inibidor do fator* tissular e componentes do sistema fibrinolítico – plasminogênio, α 2-antiplasmina, inibidor da plasmina) e o conceito de “estado de hemostasia reequilibrada/rebalanceada” tem levado os profissionais da área médica a reverem as indicações de transfusões (Weeder et al., 2014). Também participam desse quadro o aumento do fator de von Willebrand e a diminuição da metaloproteinase ADAMTS 13. Esse panorama leva o paciente portador de cirrose a apresentar um quadro mais equilibrado na coagulação, mesmo quando INR e

plaquetas apresentem alterações que possam parecer numericamente significativas (Hartmann et al., 2016; Tripodi; Mannucci, 2011).

O papel do NO e do NH₄ não se restringe a possibilidade de comprometer a coagulação. Estes compostos nitrogenados guardam uma estreita relação com o desenvolvimento de ascite e encefalopatia hepática (Kuiper et al., 2007; Luo et al., 2015) e, teoricamente, por analogia, essas complicações clínicas da cirrose poderiam ser utilizadas como parâmetro clínico para prever eventos hemorrágicos. Mas no presente estudo não foi possível correlacionar estas complicações ao sangramento dos pacientes.

As fragilidades deste estudo residem na amostra (190 atendimentos), que apresentou um poder de 64% para predizer o tipo de associação avaliada, e no desenho retrospectivo. Com uma incidência tão pequena de eventos de sangramento é possível que sejam vistas distorções da análise estatística como a representada pela associação entre a ausência de circulação colateral e um maior sangramento ($p=0,022$) (Tabela 5.12). Fisiologicamente esse tipo de associação não tem sentido, já que seriam os pacientes com circulação colateral que apresentariam maior chance de eventos hemorrágicos por apresentarem aumento de NO circulante, por exemplo. O desenho retrospectivo, avaliando dados de prontuário, também pode ter contribuído para essas distorções, já que os prontuários são preenchidos por pessoas diferentes e muitas vezes os dados deixam de ser anotados.

De qualquer forma, os indícios identificados neste estudo podem servir para guiar trabalhos posteriores que confirmem algumas hipóteses.

7 CONCLUSÕES

Pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado apresentam poucos eventos relacionados com sangramento e todos de pouca severidade. Existe uma chance maior de um sangramento intra-operatório à medida que a contagem de plaquetas diminui, mas o sangramento é controlado com medidas locais simples. Os eventos hemorrágicos pós-operatórios não puderam ser associados com nenhuma das variáveis, mas nenhum paciente necessitou de transfusão e a resolução do quadro foi espontânea.

REFERÊNCIAS¹

Aberg F, Helenius-Hietala J, Meurman J, Isoniemi H. Association between dental infections and the clinical course of chronic liver disease. *Hepatol Res*. 2014 Mar;44(3):349-53.

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

Anderson JA, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, Yee TT, Yeung CA. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J*. 2013 Nov;215(10):497-504.

ABTO – Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XXIII Nº 2. São Paulo: ABTO; 2017.
<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-leitura-sem.pdf>

ABTO - Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XXII Nº 4. São Paulo: ABTO; 2016.
<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2016/RBT2016-leitura.pdf>

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

Bittencourt PL, Martinelli ALC, Alvares-da-Silva MR, Terra, C, Strauss E, Soares EC, Parise ER, Almeida DFG, Marroni CA, Lobato CMO, Marroni CP, Oliveira CP, Santos BC, Campos AC, Mattos AA, Souza GA, Silva GF, Schulz GJ, Porta G, Souto FJD, Carrilho FJ, Pandullo FL, Silva FMQ, Barros FMR, Correa EBD, Souza MP, Costa MA, Pereira JL, Coelho HS, Rosa H, Capacci MLL, Kondo M. Encefalopatia hepática: relatório da 1ª reunião monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED Gastroenterol Endosc Dig*. 2011 out-dez;30(supl 1):10-34.

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, 2017 [internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [citado 08 out 2017]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2003 Jul;122(1):10-23.

Broekema FI, van Minnen B, Jansma J, Bos RR. Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Mar;52(3):e15-9.

Byron RJ Jr, Osborne PD. Dental management of liver transplant patients. *Gen Dent*. 2005 Jan-Feb;53(1):66-9; quiz 70-2.

Buhatem Medeiros F, Pepe Medeiros de Rezende N, Bertoldi Franco J, Porrio de Andrade AC, Timerman L, Gallottini M, Itagiba Neves IL, Ortega KL. Quantification of bleeding during dental extraction in patients on dual antiplatelet therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Sep;46(9):1151-7.

Cocero N, Bezzi M, Martini S, Carossa S. Oral Surgical Treatment of Patients With Chronic Liver Disease: Assessments of Bleeding and Its Relationship With Thrombocytopenia and Blood Coagulation Parameters. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Sep 2. pii: S0278-2391(16)30767-4.

Cocero N, Pucci F, Messina M, Pollio B, Mozzati M, Bergamasco L. Autologous plasma rich in growth factors in the prevention of severe bleeding after teeth extractions in patients with bleeding disorders: a controlled comparison with fibrin glue. *Blood Transfus*. 2015 Apr;13(2):287-94.

Curto A. Re: Bajkin BV, Urosevic IM, Stankov KM, Petrovic BB, Bajkin IA. Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Apr;53(4):405.

Di Profio B, Villar CC, Saraiva L, Ortega KL, Pannuti CM. Is periodontitis a risk factor for infections in cirrhotic patients? *Med Hypotheses*. 2017 Sep;106:19-22.

Dong MH, Saab S. Complications of cirrhosis. *Dis Mon*. 2008 Jul;54(7):445-56.

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

Elwir S, Rahimi RS. Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Jun 28;5(2):142-51.

Figueiredo MA, Domingues Fink MC, Castro T, Braz-Silva PH, Steffens JC, Eduardo FP, Gallottini M, Ortega KL. Detection of human polyomaviruses JC and BK in liver pretransplant patients. *Oral Dis*. 2017 Nov;23(8):1127-1133.

Firriolo FJ. Dental management of patients with end-stage liver disease. *Dent Clin North Am*. 2006 Oct;50(4):563-90, vii.

Ford RM, Sakaria SS, Subramanian RM. Critical care management of patients before liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2010 Oct;24(4):190-206.

Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1445-9.

Givol N, Hirschhorn A, Lubetsky A, Bashari D, Kenet G. Oral surgery-associated postoperative bleeding in haemophilia patients - a tertiary centre's two decade experience. *Haemophilia*. 2015 Mar;21(2):234-40.

Glassman P, Wong C, Gish R. A review of liver transplantation for the dentist and guidelines for dental management. *Spec Care Dentist*. 1993 Mar-Apr;13(2):74-80.

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

Grønkjær LL, Vilstrup H. Oral health in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jul;27(7):834-9.

Guggenheimer J, Eghtesad B, Stock DJ. Dental management of the (solid) organ transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Apr;95(4):383-9.

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

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

Han P, Sun D, Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases. *Biomed Rep*. 2016 Sep;5(3):267-76.

Hartmann M, Szalai C, Saner FH. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1541-50.

Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2595-605.

Helenius-Hietala J, Aberg F, Meurman JH, Isoniemi H. Increased infection risk postliver transplant without pretransplant dental treatment. *Oral Dis*. 2013 Apr;19(3):271-8.

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

Helenius-Hietala J, Ruukonen H, Grönroos L, Rissanen H, Vehkalahti MM, Suominen L, Isoniemi H, Meurman JH. Oral mucosal health in liver transplant recipients and controls. *Liver Transpl*. 2014 Jan;20(1):72-80.

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

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

Iriana S, Curry MP, Afdhal NH. Neurologic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Clin Liver Dis*. 2017 Aug;21(3):535-42.

Johari V, Loke C. Brief overview of the coagulation cascade. *Dis Mon*. 2012 Aug;58(8):421-3.

Kabiri M, Jazwinski AB, Roberts MS, Schaefer AJ, Chhatwal J. The changing burden of hepatitis C virus infection in the United States: model-based predictions. *Ann Intern Med*. 2014 Aug 5;161(3):170-80.

Kang SH, Kim MY, Baik SK. Novelties in the pathophysiology and management of portal hypertension: new treatments on the horizon. *Hepatol Int*. 2017 Jul 11.

Kim HJ, Lee HW. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2013 Jun;19(2):105-15.

Kuiper JJ, van Buuren HR, de Man RA. Ascites in cirrhosis: a review of management and complications. *Neth J Med*. 2007 Sep;65(8):283-8.

Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:243-9.

Lins L, Aguiar I, Carvalho FM, Souza L, Sarmento V, Codes L, Bittencourt P, Paraná R, Bastos J. Oral Health and Quality of Life in Candidates for Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2017 May;49(4):836-40.

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

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

Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease. *Br Dent J*. 2003 Oct 25;195(8):439-45.

Luo M, Guo JY, Cao WK. Inflammation: A novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7;21(41):11815-24.

Mannucci PM, Tripodi A. Hemostatic defects in liver and renal dysfunction. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:168-73.

Mindikoglu AL, Regev A, Seliger SL, Magder LS. Gender disparity in liver transplant waiting-list mortality: the importance of kidney function. *Liver Transpl*. 2010 Oct;16(10):1147-57.

Nizarali N, Rafique S. Special Care Dentistry: Part 2. dental management of patients with drug-related acquired bleeding disorders. *Dent Update*. 2013 Nov;40(9):711-2, 714-6, 718.

Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;11(9):1064-74.

Olczak-Kowalczyk D, Kowalczyk W, Krasuska-Sławińska E, Dądański M, Kostewicz K, Pawłowska J. Oral health and liver function in children and adolescents with cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(1):24-31.

Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion*. 2012 May;52 Suppl 1:65S-79S.

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

Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;28(3):e10-8.

Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Apr;25(2):281-90.

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

Rafique S, Fiske J, Palmer G, Daly B. Special care dentistry: part 1. Dental management of patients with inherited bleeding disorders. *Dent Update*. 2013 Oct;40(8):613-6, 619-22, 625-6 passim.

Rahimi RS, Rockey DC. Complications of cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 May;28(3):223-9.

Raja K, Jacob M, Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Dec;4(4):320-31.

Razonable RR, Findlay JY, O'Riordan A, Burroughs SG, Ghobrial RM, Agarwal B, Davenport A, Gropper M. Critical care issues in patients after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011 May;17(5):511-27.

Reggiardo MV, Fay F, Tanno M, García-Camacho G, Bottaso O, Ferretti S, Godoy A, Guerrita C, Paez M, Tanno F, Ruffinengo O, Benetti S, García Borrás SE, Rossi MC, Vorobioff J, Bessone F, Tanno H. Natural history of hepatitis C virus infection in a cohort of asymptomatic post-transfused subjects. *Ann Hepatol*. 2012 Sep-Oct;11(5):658-66.

Rinninella E, Cerrito L, Spinelli I, Cintoni M, Mele MC, Pompili M, Gasbarrini A. Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Evidence and Future Perspectives. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Sep 28;5(3):235-48.

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

Spivakovsky S, Keenan AV, Congiusta M, Spivakovsky Y. Congenital bleeding disorders and dental surgery. *Evid Based Dent*. 2015 Sep;16(3):90-1.

Sumanth KN, Prashanti E, Aggarwal H, Kumar P, Lingappa A, Muthu MS, Kiran Kumar Krishanappa S. Interventions for treating post-extraction bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 10;(6):CD011930.

Todo K, Ohmae T, Osamura T, Kiyosawa N, Sugimoto M, Shima M, Imamura T, Imashuku S. Exsanguinating bleeding following tooth extraction in a 12-year-old girl: a rare case of acquired haemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Dec;26(8):964-6.

Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):147-56.

Trotter JF. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin Liver Dis*. 2006 Aug;10(3):665-78, x-xi.

Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Hepatol*. 2015 Mar 27;7(3):443-59.

van Thiel DH, George M, Mindikofülu AL, Baluch MH, Dhillon S. Coagulation and fibrinolysis in individuals with advanced liver disease. *Turk J Gastroenterol*. 2004 Jun;15(2):67-72.

Violi F, Basili S, Raparelli V, Chowdary P, Gatt A, Burroughs AK. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol*. 2011 Dec;55(6):1415-27.

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

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

Xu P, Li L, Li G, Yu C, Li Y. Insight into the natural history of primary biliary cirrhosis: A systemic review of data from placebo-controlled clinical trials. *Turk J Gastroenterol*. 2016 Jul;27(4):342-8.

Yi Z, Mayorga ME, Orman ES, Wheeler SB, Hayashi PH, Barritt AS Th. Trends in Characteristics of Patients Listed for Liver Transplantation Will Lead to Higher Rates of Waitlist Removal Due to Clinical Deterioration. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2368-74.

APÊNDICE A – Formulário de entrada de dados, responsável pela inclusão, alteração e exclusão de registros, utilizado na criação do banco de dados construído no Epiinfo™ 7

SANGRAMENTO HEPATOPATAS

Número CAPE <input type="text"/>	Mes anamnese <input type="text"/>	Doença de base que levou a cirrose <input type="text"/>	HIAE ☐ Sim ☐ Não ☐ sem efeito	Número HIAE <input type="text"/>
Ano nascimento <input type="text"/>	Ano anamnese <input type="text"/>			☐ Encaminhado pós TX
Idade <input type="text"/>	Cor da pele ☐ Leucoderma ☐ Melanoderma ☐ Feoderma ☐ Xantoderma ☐ sem efeito	Complicações da Cirrose		
Sexo ☐ Masculino ☐ Feminino ☐ sem efeito		☐ Hipertensão portal ☐ Encefalopatia ☐ Ascite ☐ alt. serie branca ☐ Peritonite bact espontanea ☐ S. hepatopulmonar ☐ S. metabolica ☐ Hepatomegalia ☐ Hipersplenismo ☐ Circulacaoocolateral (varizes esof) ☐ alt. serie vermelha ☐ coagulopatia ☐ Plaquetopenia ☐ S. hepatorrenal ☐ Cariomiopatia cirrotica ☐ Hepatocarcinoma		
Unidade federativa de domicilio <input type="text"/>	Sinais e Sintomas			
Domicilio mesorregiões SP - Cidade <input type="text"/>	☐ Edema ☐ Nauseas ☐ Vomitos ☐ Prurido ☐ Icterica ☐ Fadiga ☐ Equimoses ☐ Angiomas ☐ Perda de peso ☐ Artrites / Atralgias ☐ Eritema palmar ☐ Xerostomia ☐ Halito hepatico ☐ Hiposalivação ☐ Sangramento gengival ☐ outro episodio hemorragico			
Zona domicilio em SP <input type="text"/>	Comorbidades			
Escolaridade ☐ Superior ☐ Medio ☐ Fundamental ☐ n declarou ☐ analfabeto ☐ sem efeito	☐ Anemia ☐ Alergias ☐ Cardiopatia ☐ DM ☐ Dislepidemia ☐ Gastrite / ulcera ☐ HAS ☐ IRC ☐ Hipotireoidismo ☐ Hipertireoidismo ☐ Nefropatia (Sindrome hepato-renal) ☐ Sifilis ☐ Desordens psiquiatricas ☐ Osteoporose / osteopenia ☐ Bronquite / Asma ☐ Enfisema ☐ Epilepsia ☐ Depressão			
MELD		Medicações em uso		
MELD atual <input type="text"/>		☐ antihipertensivos ☐ Antivirais ☐ Anticonvulsivante ☐ Anticoagulantes / Antiagregantes plaquetario ☐ Antiinflamatórios esteroidais ☐ Antidepressivo ☐ Antibióticos ☐ Antilipemico ☐ ac. folico ☐ Calcio ☐ Citoneurin ☐ Cardioprotetores / Vasodilatadores ☐ Contraceptivo ☐ Diureticos ☐ Gastroprotetores ☐ Antiagreganteplaq (AAS) ☐ Azatioprina ☐ Laxante		
MELD da data de inclusao RGCT <input type="text"/>		☐ Antimicotico ☐ Antiarritmicos ☐ Hipoglicemiantes orais ☐ Insulina ☐ Lactulose ☐ Interferon ☐ Hepa-Merz ☐ Terapia hormonal ☐ Vitaminas ☐ Vermifugo ☐ Adalimumabe ☐ QT / Quimioembolizantes ☐ Psicotropico (estim SNC)		
Tempo no RGCT (meses) <input type="text"/>				
☐ pre lista				
Queixa bucodental				
☐ Sangramento gengival ☐ dentes amolecidos ☐ dificuldade de mastigar ☐ sensibilidade dental ☐ Sem queixas - avaliação pré tx ☐ Sem queixas, avaliação pós tx ☐ Prótese desadaptada/machucando ☐ Fratura coronaria ☐ dor ☐ ausencia dental ☐ Caries ☐ diag lesão bucal				

Cirurgia realizada?Transplantado ☐Não ☐Sim ☐

INR

HB

Plaquetas x 10³

TTPa (seg)

Anemia

☐ Sim☐ Não

Plaquetopenia

☐ Sim☐ Não

TTPa (rel pac/normal)

Série branca

Ureia

Creatinina

Glicemia

PA

Quantidade de tubetes

Anestésico utilizado

Tempo cirurgico - minutos

Medicacao intra alveolar

☐ Sim☐ Não

Manobras de controle

- ☐ Compressao
- ☐ Esponja fibrina
- ☐ Ac. Tranexamico macerado intra alveolar
- ☐ Ac. Tranexamico macerado extra alveolar
- ☐ Cianoacrilato
- ☐ Epinefrina
- ☐ Surgicel

Medicação pós operatória

Profilaxia antibiótica

Mes cirurgia

Meld cirurgia

Ano cirurgia

Exames laboratoriais - dias

Quantidade de dentes

Dentes extraídos

53 ☐	12 ☐	11 ☐	21 ☐	22 ☐
13 ☐				23 ☐
14 ☐				24 ☐
15 ☐				25 ☐
16 ☐				26 ☐
17 ☐				27 ☐
18 ☐				28 ☐
48 ☐				38 ☐
47 ☐				37 ☐
46 ☐				36 ☐
45 ☐				35 ☐
44 ☐				34 ☐
43 ☐	42 ☐	41 ☐	31 ☐	32 ☐
				33 ☐

Além da exo

☐ relaxante☐ regularização ossea de rebordo☐ Curetagem alveolo☐ Osteotomia☐ Odontossecção

Intercorrências intraoperatoria

Intercorrências pós operatoria

Transplantou

Mes transplante

Ano transplante

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

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

Título da Pesquisa: SANGRAMENTO PÓS-EXODÔNTICO EM PACIENTES EM FILA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISE RETROSPECTIVA

Pesquisador: Janaina Braga Medina

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63445516.5.0000.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.906.327

Apresentação do Projeto:

Será realizado um estudo observacional retrospectivo analítico, de corte transversal, em pacientes cirróticos em fila de transplante hepático, com uma amostra de conveniência. Serão incluídos todos os pacientes adultos, de ambos os sexos, do Centro de Atendimento a Pacientes Especiais (CAPE) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), cirróticos e que estejam em fila de transplante hepático. O critério de inclusão será a busca no prontuário de pacientes que tenham executado exodontias simples ou múltiplas e que apresentem os exames laboratoriais de interesse a esta pesquisa. A Metodologia será o acesso aos prontuários de todos os pacientes cirróticos em fila de transplante do CAPE. Os dados colhidos serão transferidos para um programa de computador, o Epiinfo™ 7, originando um banco de dados. A transferência de dados será realizada por uma única pesquisadora.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o risco de sangramento intra e pós-operatório de pacientes cirróticos em fila de transplante de fígado.

Objetivo Secundário:

Verificar se existe correlação entre a presença de sangramento intra e pós-operatório e os níveis

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

Continuação do Parecer: 1.906.327

de exames laboratoriais (INR, plaquetas, TTPa, hemograma). Verificar se existe correlação entre a presença de sangramento intra e pós-operatório e com as complicações da cirrose. Verificar se existe correlação entre a presença de sangramento intra e pós-operatório e o MELD (Modelo of End Stage Liver Disease).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O Risco possível é o vazamento de informações do prontuário do paciente.

Benefícios: Contribuição ao conhecimento sobre as reais consequências da cirrose sobre procedimentos odontológicos invasivos, colaborando com a saúde pública no que diz respeito aos fatores condicionantes e determinantes do processo saúde-doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa foi bem delineada. Possui proposta e objetivos claros e detalhados. Trata-se de um tema importante que visa conhecimento e benefícios para a área em questão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto, projeto na íntegra e a autorização para o acesso ao prontuário dos participantes da pesquisa estão de acordo com as exigências do CEP-FO. Apresenta a Proposta da dispensa do TCLE com a Justificativa fundamentada: a) por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários odontológicos e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; b) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; c) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes; d) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos. O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as regulamentadoras descritas diretrizes da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.906.327

Recomendações:

Não há recomendações para os pesquisadores, apenas lembra-los de que tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_846860.pdf	21/12/2016 19:08:08		Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoass.pdf	21/12/2016 19:06:32	Janaina Braga Medina	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	isencaodetcle.pdf	20/12/2016 19:37:48	Janaina Braga Medina	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetocompleto.docx	20/12/2016 19:37:32	Janaina Braga Medina	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	20/12/2016 19:36:36	Janaina Braga Medina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaopesquisadores.pdf	20/12/2016 19:36:22	Janaina Braga Medina	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoinstituicao.pdf	20/12/2016 19:35:15	Janaina Braga Medina	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	20/12/2016 19:32:47	Janaina Braga Medina	Aceito
Brochura Pesquisa	PROJETO.docx	20/12/2016 19:32:33	Janaina Braga Medina	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.906.327

SAO PAULO, 03 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

Anexo B – Características dos testes de diagnóstico de coagulação em doenças hepáticas: suas fraquezas e pontos fortes (Adaptado de Northup, Caldwell, 2013)

Nome do teste	Sistema analisado	Pontos fortes	Fraquezas
INR e TP	Clássico pró-coagulante somente da via extrínseca	Amplamente disponível Barato Rápido Boa correlação com a severidade da doença hepática	Ampla variabilidade interlaboratorial Medida estreita apenas do sistema pró-coagulante Não é preditor de sangramento
TTPa	Clássico pró-coagulante somente da via intrínseca	Amplamente disponível Barato Rápido Pode detectar deficiência congênita de fator	Geralmente não reflete a disfunção hepática Medida estreita apenas do sistema pró-coagulante Usualmente normal ou perto do normal na doença hepática
Contagem de plaquetas	Plaquetas	Amplamente disponível Barato Rápido Reprodutível e possui, em baixos níveis, alguma correlação clínica com o sangramento (<60.000)	Não reflete a função plaquetária Em altos níveis não é útil em prever o sangramento
Testes de função plaquetária	Plaquetas e hemostasia primária	Pode dar alguma evidência sobre a função plaquetária geral em comparação com o normal	A maioria dos testes assume a contagem plaquetária normal e não estão calibrados para trombocitopenia Não está disponível universalmente Não foi extensivamente estudada na doença hepática
Tempo de sangramento	Hemostasia da mucosa e pele	Pode dar uma visão melhor de todo o sistema hemostático	Geralmente não prediz sangramento em procedimentos Não está disponível em vários centros Leva tempo para ser executado Paciente sente desconforto
Níveis do fator de von Willebrand	Hemostasia primária	Reflete a severidade da doença hepática e possui valor prognóstico na doença hepática Baixos níveis na doença hepática podem indicar necessidade de transfusão plaquetária profilática	Geralmente não validado na previsão de sangramento em cirrose Relacionamento complexo com ADAMTS13 e plaquetas não compreendido na cirrose
Fibrinogênio	Fibrinólise	Baixos níveis sugestivos de hiperfibrinólise Níveis >100 mg/dL sugerem fibrinogênio adequado para iniciar a coagulação	Reagente de fase aguda Os níveis baixos são comuns em pacientes cirróticos compensados não-sangrantes Não é preditivo de coagulação intravascular disseminada na cirrose
Níveis de fatores	Vias pró-coagulante e anti-	Pode ter um sentido relativo para deficiências de fatores no sistema	Variação laboratorial significativa

Nome do teste	Sistema analisado	Pontos fortes	Fraquezas
	coagulante	pró-coagulante ou anti-coagulante	Os níveis dos fatores são afetados por coagulação aguda e outros processos patológicos Relação com sangramento ou risco de coagulação não é clara
Tempo de lise de Euglobulina	Fibrinólise	Método validado de fibrinólise Pode ser utilizado como um método para verificar a eficiência do tratamento da hiperfibrinólise	Não está amplamente disponível
Tromboelastografia	Hemostasia universal	Usado por décadas como guia intra-operatório para transfusão Pode mostrar defeitos em diversos componentes da hemostasia para guiar a terapia	Teste com sangue total requerendo retorno imediato Sem padronização da maioria dos parâmetros Requer experiência na interpretação dos resultados Não validado para prever sangramento ou coagulação em pacientes não cirúrgicos Pode não ser sensível na população com hipercoagulação
<i>Sonorheometry</i>	Hemostasia universal	Pode mostrar defeitos em diversos componentes da hemostasia para guiar a terapia Pode ser mais sensível que a tromboelastografia na população com hipercoagulabilidade Mais automatizado e tecnicamente menos difícil que a tromboelastografia	Somente uso experimental Não validado clinicamente
Potencial endógeno da trombina	Vias pró-coagulante e anti-coagulante	Dá uma visão melhor do equilíbrio entre a procoagulação e a anticoagulação	Somente experimental Adição de trombomodulina não padronizada Dependente da contagem de plaquetas
Exames de micropartículas pró-coagulantes	Via pró-coagulante	Pode descrever tendência para hipercoagulação	Altamente experimental e não validado