

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Hérica Ferri

**DOENÇA PERIODONTAL EM PACIENTES
AMBULANTES COM CIRROSE HEPÁTICA:
UM ESTUDO TRANSVERSAL**

Passo Fundo

2023

Hérica Ferri

**DOENÇA PERIODONTAL EM PACIENTES
AMBULANTES COM CIRROSE HEPÁTICA:
UM ESTUDO TRANSVERSAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da UPF, para obtenção do título de Mestre em Odontologia – Área de Concentração em Clínica Odontológica, sob orientação do prof. Dr. Fernando Fornari e coorientação da profa. Dra. Lisia Hope.

Passo Fundo

2023

Folha reservada para
Ata de aprovação da Banca Examinadora

Observação:

Mantenha esta página no seu arquivo, imprimindo-a.
Após, faça a substituição pela Ata de aprovação fornecida pela
Secretaria para manter a correta numeração do seu trabalho.

Folha reservada para
Ficha catalográfica

Observação:

Mantenha esta página no seu arquivo, imprimindo-a.
Após, faça a substituição pela Ficha Catalográfica fornecida pela
Secretaria para manter a correta numeração do seu trabalho.

BIOGRAFIA DO AUTOR

Hérica Ferri, nascida em 17/11/1996 na cidade de Casca RS, Brasil. Formada pela Faculdade Especializada na Área de Saúde do Rio Grande do Sul (FASURGS), atualmente chamada de Atitus, no ano de 2018; Pós Graduada em Endodontia (FASURGS), no ano de 2021. Atuei no serviço público durante os anos de 2020 e 2021, e também no serviço privado, onde sigo.

OFERECIMENTOS E AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida, por nunca descuidar de mim durante os dois anos de estudo, onde percorri muitos quilômetros. Por sempre me manter firme no propósito.

Aos meus pais pelo incansável apoio, por sempre me incentivarem a buscar mais.

Ao meu namorado Giovani, por sempre estar presente e fazer com que eu não desistisse.

Ao meu colega de profissão Leonardo Saraiva por não medir esforços em me ajudar na pesquisa, incansavelmente.

A UPF por abrir as portas e pela acolhida.

SUMÁRIO

<u>BIOGRAFIA DO AUTOR</u>	5
<u>OFERECIMENTOS E AGRADECIMENTOS</u>	6
<u>LISTA DE TABELAS</u>	8
<u>LISTA DE FIGURAS</u>	9
<u>LISTA DE ABREVIATURAS</u>	10
<u>RESUMO</u>	11
<u>ABSTRACT</u>	12
<u>1. INTRODUÇÃO</u>	13
<u>2. REVISÃO DE LITERATURA</u>	16
<u>CIRROSE HEPÁTICA</u>	16
<u>3. PROPOSIÇÃO</u>	41
<u>4. MATERIAIS E MÉTODOS</u>	42
<u>5. RESULTADOS</u>	48
<u>6. DISCUSSÃO</u>	52
<u>7. CONCLUSÕES</u>	57
<u>REFERÊNCIAS</u>	58
<u>ANEXOS</u>	68
<u>Anexo 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</u>	69
<u>Anexo 2. Planilha de dados odontológicos e médicos</u>	71
<u>Anexo 3 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</u>	75
<u>APÊNDICES</u>	78

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1. Distribuição das 10 principais causas de morte no Brasil por ICD – 10 Capítulos, 2001-2009.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabela 2. Tratamento de pacientes com varizes moderadas/grandes que não sangraram.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabela 3. O escore de Child-Pugh.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabela 4. Características dos pacientes cirróticos com e sem doença periodontal (n = 59).....</i>	<i>50</i>
<i>Tabela 5. Achados odontológicos conforme a presença ou não de doença periodontal (n = 59).....</i>	<i>51</i>

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1 - Carga Global de mortalidade por cirrose.....</i>	<i>17</i>
<i>Figura 2 - Cargas globais de anos perdidos por incapacidade (YLD) como resultado da cirrose.....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 3 - Tendências de obesidade por região, 196-2015.....</i>	<i>20</i>
<i>Figura 4 -Carga global e história natura da doença hepática gordurosa não alcoólica.....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 5- Curso clínico da cirrose: probabilidades de resultado de 1 ano de acordo com os estágios clínicos.....</i>	<i>29</i>

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT: Alanina aminotransferase

CMMB: Circunferência muscular do meio do braço

DP: Doença Periodontal

IG: Índice gengival

IHO: Instrução de Higiene Oral

LBP: Ligação de lipopolissacarídeo

LPS: Lipopolissacarídeos

MELD: Modelo para doença hepática em estágio final

NIC: Nível de inserção clínica

OMS: Organização Mundial de Saúde

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF: Fator de necrose tumoral

TNF α : Fator de necrose tumoral alfa

WBC: White blood cells

RESUMO

A doença periodontal em pacientes com cirrose pode contribuir para a piora da função hepática, servindo como porta de entrada para translocação bacteriana, aporte de mediadores inflamatórios em nível sistêmico e sarcopenia. O objetivo deste estudo foi descrever a prevalência de doença periodontal em pacientes com cirrose hepática atendidos num centro de referência em hepatologia da nossa região. A hipótese é que a doença periodontal é prevalente nesta população. Este é um estudo do tipo inquérito, aprovado pelos comitês de ética do Hospital São Vicente de Paulo (local do estudo) e Universidade de Passo Fundo, no qual pacientes ambulatoriais com cirrose hepática foram convidados a participar entre setembro de 2022 e fevereiro de 2023. O tamanho amostral estimado foi de 81 pacientes, para uma prevalência esperada de doença periodontal entre 30 e 70%, com intervalo de confiança de 95% de $\pm 10\%$, alfa de 5% e poder de 80%. Os pacientes foram individualmente avaliados por três odontólogos calibrados, e os dados médicos foram caracterizados por dois hepatologistas. Utilizou-se estatística descritiva e analítica para comparar pacientes com e sem DP. Um total de 68 pacientes foram avaliados. Destes, 9 foram excluídos e 59 tiveram seus dados analisados. Os pacientes foram representados, em sua maioria, por homens (71%) com 60 anos (13 a 80), portadores de cirrose Child A (85%), de etiologia alcoólica (> 85%), na presença de ascite (> 70%) sem encefalopatia hepática evidente. A prevalência de DP foi de 49%. Nenhuma variável demográfica e médica diferiu na comparação entre pacientes com e sem DP. Edentulismo parcial ou total foi encontrado na maioria dos pacientes (pelo menos 2/3 dos pacientes), independente da presença de DP, enquanto o percentual de placa total foi maior nos pacientes com DP. Em conclusão, a doença periodontal é prevalente nos pacientes com cirrose hepática atendidos em ambulatório de hepatologia em centro de referência do interior do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave (DeCS): Hepatopatia crônica; Medicina oral; Periodontite; Epidemiologia

ABSTRACT1

Periodontal disease in patients with cirrhosis can worsen liver function, serving as a gateway for bacterial translocation, supply of inflammatory mediators at the systemic level and sarcopenia. The aim of this study was to describe the prevalence of periodontal disease in patients with liver cirrhosis treated at a reference center in hepatology in our region. The hypothesis is that periodontal disease is prevalent in this population. We performed a survey-type study approved by the ethics committees of Hospital São Vicente de Paulo (study site) and Universidade de Passo Fundo, in which outpatients with liver cirrhosis were invited to participate between September 2022 and February 2023. The estimated sample size was 81 patients, for an expected prevalence of periodontal disease between 30 and 70%, with a 95% confidence interval of $\pm 10\%$, alpha of 5% and power of 80%. Three calibrated dentists examined the patients individually, and two hepatologists recorded the medical. We used descriptive and analytical statistics to compare patients with and without PD. A total of 68 patients were evaluated. Of these, nine were excluded, and 59 had their data analyzed. Most patients were men (71%) aged 60 years (13 to 80), with Child A cirrhosis (85%), alcoholic etiology (> 85%), in the presence of ascites (> 70 %) without overt hepatic encephalopathy. The prevalence of PD was 49%. No demographic and medical variables differed when comparing patients with and without PD. Partial or total edentulism was found in most patients (at least 2/3 of patients), regardless of the presence of PD, while the percentage of plaque was higher in patients with PD. In conclusion, periodontal disease is prevalent in patients with liver cirrhosis treated at a hepatology outpatient clinic in a reference center in the interior of Rio Grande do Sul.

Key words: Chronic liver disease; Oral medicine; Periodontitis; Epidemiology

1. INTRODUÇÃO

Há diversas evidências descritas na literatura que apontam associações entre saúde bucal e doenças sistêmicas (Åberg, Helenius-Hietala, 2022; Hajishengallis; Chavakis, 2021). Alguns estudos também relacionaram doenças bucais especificamente com doenças hepáticas (Gronkjaer, 2015; Lins, 2011, Kuraj et al., 2021). Tais associações podem ser explicadas, em parte, pelos fatores de risco compartilhados entre doenças bucais e hepáticas, como por exemplo, diabetes mellitus tipo 2, tabagismo e uso de álcool (Hajishengallis; Chavakis, 2021). Além disso, a doença periodontal também foi apontada recentemente como causa ou cofator no aparecimento e progressão da doença hepática (Acharya, Sahingur, Bajaj et al., 2018; Kuraj et al., 2021).

A periodontite é uma doença oral, inflamatória e crônica que tem sido associada a uma gama de distúrbios sistêmicos, alguns dos quais incluem diabetes, doenças inflamatórias intestinais, doenças cardiovasculares, câncer, neurodegeneração, artrite reumatóide e doenças crônicas do fígado (Bajaj et al., 2018; Papageorgiou et al., 2018). A periodontite e essas condições sistêmicas estão relacionadas, pois, possuem graus de similaridade em sua fisiopatologia, caracterizada por uma resposta inflamatória desregulada de longa duração (Albuquerque Souza; Sahingur, 2022).

Já que é necessário tempo para o seu aparecimento, o desequilíbrio inflamatório resultante de uma doença pode alterar diretamente a fisiopatologia da outra ou pode simplesmente ocorrer em um hospedeiro que compartilha um fundo imunológico igualmente comprometido, favorável ao desenvolvimento de distúrbios crônicos em geral. Independentemente da perspectiva a ser considerada, a periodontite tem um lugar importante, quer como marcador temporal de alerta para a predisposição de outras doenças crônicas, quer como fator independente para o seu desenvolvimento ou agravamento clínico com efeitos diretos na qualidade de vida dos doentes (Albuquerque Souza; Sahingur, 2022).

A literatura sugere que os desequilíbrios nas interações microbiota-imunidade podem contribuir para o aparecimento de uma infinidade de doenças imunomediadas (Zheng, Liwinski, Elinav, 2020). Nesse sentido, as interações entre os microbiomas oral e intestinal são complexas, dinâmicas e dependentes do contexto, uma vez que ambos os

locais fazem parte do ambiente multivariado do trato gastrointestinal (Albuquerque Souza; Sahingur, 2022).

Dentro das condições fisiológicas, essas bactérias podem manter um equilíbrio ajustado ao longo da vida, mas falhas nessa comunicação devido a um desequilíbrio hospedeiro-micróbio têm o potencial de ativar redes inflamatórias em diferentes órgãos (Lira-Junior R, Boström, 2018).

Assim, o fígado está entre os órgãos que podem ser mais afetados por essas redes biológicas e distúrbios patogênicos, pois mantém proximidade anatômica e intensa interdependência fisiológica com o intestino via troca metabólica e translocação de bactérias (Albuquerque Souza; Sahingur, 2022).

A cirrose hepática é doença altamente relevante pela sua elevada prevalência e substancial morbimortalidade na população mundial, além de custos significativos para os sistemas de saúde público e privado. São várias as etiologias da cirrose hepática, tendo maior participação as hepatites virais crônicas B e C, o alcoolismo e o fígado gorduroso.

Essas condições atuam por anos ou décadas através de processo inflamatório hepático, com depósito progressivo de fibrose e perda de hepatócitos, podendo culminar em cirrose hepática, caracterizada clinicamente por disfunção orgânica e hipertensão portal. Após o estabelecimento da cirrose, e especialmente após a primeira descompensação, a doença costuma apresentar uma deterioração rápida cujos desfechos mais comuns são óbito ou transplante hepático.

A teoria atual, fundamentada em inflamação sistêmica, procura explicar o comprometimento multiorgânico progressivo e muitas vezes fatal que ocorre em pacientes com cirrose hepática. Há evidências sólidas da participação e interação do trato gastrointestinal com fígado, rins, pulmões, sistema cardiovascular, entre outros, a exemplo da translocação bacteriana em nível intestinal como causa de peritonite bacteriana espontânea, bacteremias e outras complicações infecciosas.

O ambiente oral, rico em microorganismos, e acometido de doenças inflamatórias como a periodontite, poderia ser um foco de passagem de bactérias para a corrente sanguínea, potencialmente contribuindo para o processo de inflamação sistêmica que acomete pacientes cirróticos. No entanto, há poucos estudos que avaliam a relação entre doenças odontológicas e cirrose.

A problemática desse estudo focou na descrição da prevalência da doença periodontal em pacientes ambulatoriais com cirrose hepática atendidos num centro de referência em hepatologia da nossa região.

2. REVISÃO DE LITERATURA

CIRROSE HEPÁTICA

Conceitos e Epidemiologia

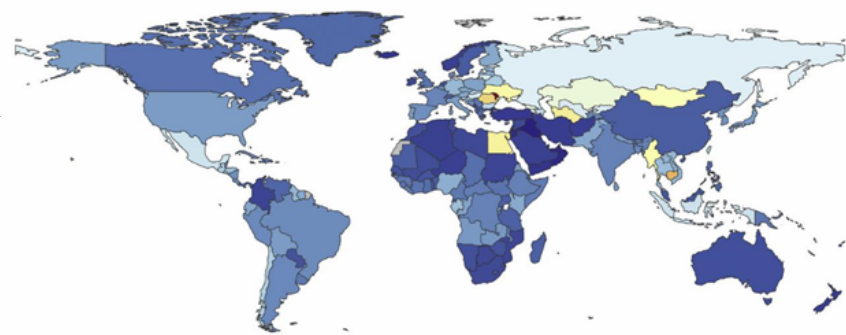
A cirrose hepática é uma alteração difusa do parênquima hepático caracterizada pela substituição da arquitetura histológica normal por nódulos regenerativos separados por faixas de tecido fibroso. Estas alterações podem levar a condições de alta relevância clínica, como hipertensão portal e insuficiência hepática (Tzokatzys, 2014), decorrentes da persistência de fatores agressores ao fígado.

Em termos globais, as doenças hepáticas crônicas são responsáveis por cerca de 2 milhões de óbitos/ano, particularmente devido à cirrose hepática descompensada e ao carcinoma hepatocelular. Estes representam a 11^a e 16^a causas de óbitos no mundo por ano, respectivamente. Somadas, cirrose e carcinoma hepatocelular são responsáveis por 3,5% de todas as mortes no mundo (Asrani, 2019). Esta cifra tem sido maior na América Latina, Caribe, Norte da África, e Oriente Médio (Figura 1) (Moon, 2020).

O número absoluto de óbitos é maior no Sul e Leste Asiático e Pacífico, acometendo mais homens que mulheres. Os países com maiores taxas de mortalidade por cirrose são Egito, Mongólia e Moldávia (Everhart, 2009). Dados mais acurados sobre prevalência e incidência das doenças hepáticas crônicas não são bem estabelecidos, seja pela dificuldade em realizar seu diagnóstico (testes laboratoriais, marcadores não invasivos, exames de imagens), seja pela dificuldade de

realizar a diferenciação entre cirrose e hepatite alcoólica, encontrada também em países desenvolvidos (Asrani, 2019).

As doenças hepáticas vêm aumentando de frequência nos últimos anos, com incremento de cerca de 13% entre os anos de 2000 a 2015 (Moon, 2020). De acordo com o *National Statistics* no Reino Unido, as doenças hepáticas representam a 5ª causa de óbito por doença naquele país (Ratib, 2017). Já nos EUA representam a 2ª causa de morte entre as doenças do aparelho digestivo (Everhart, 2009).

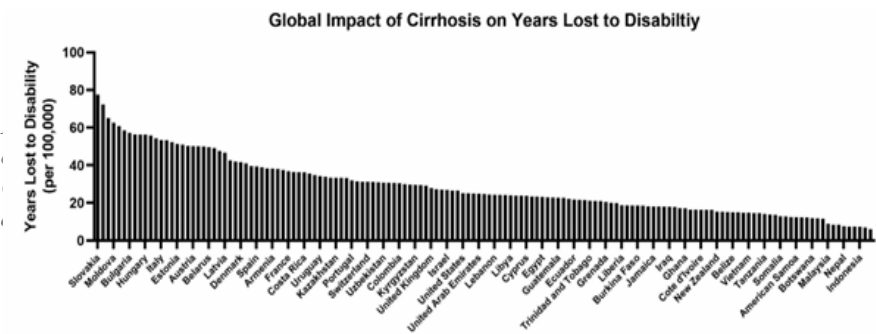


hospitalizações de 2001 a 2010, as mortes decorrentes do sistema digestivo contavam como a 7ª causa (Tabela 1), sendo as doenças hepáticas representando 68% dos óbitos (Nader, 2014). Entre 1990 e 2015, a cirrose hepática passou da 19ª posição para a 18ª nas causas de morte, enquanto o câncer hepático passou de 77ª para 71ª (Melo, 2017).

Tabela 1. Distribuição das 10 principais causas de morte no Brasil por ICD – 10 Capítulos, 2001-2009.

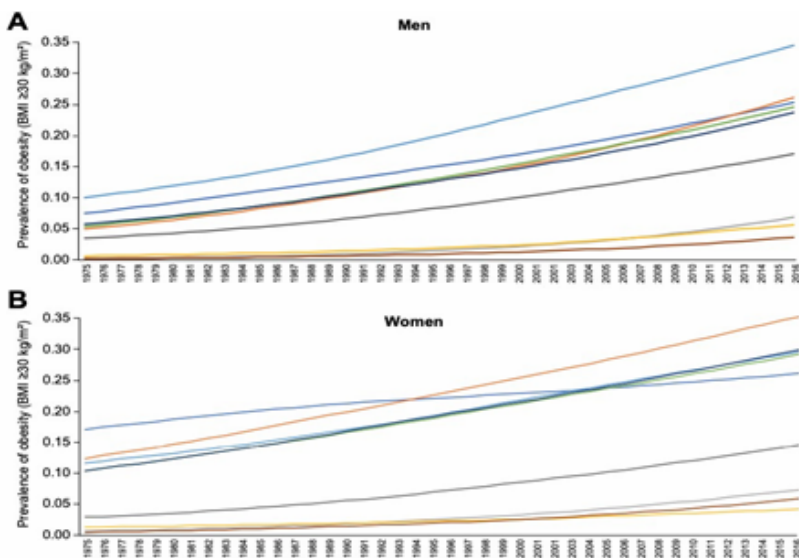
Rank	Chapter	N	%
1	Diseases of the circulatory system	2 623 605	28.40
2	Neoplasms	1 335 400	14.46
3	External causes of morbidity and mortality	1 163 317	12.59
4	Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified	958 695	10.38
5	Diseases of the respiratory system	909 155	9.84
6	Endocrine, nutritional and metabolic diseases	507 708	5.50
7	Diseases of the digestive system	452 964	4.90
8	Certain infectious and parasitic diseases	416 193	4.51
9	Certain conditions originating in the perinatal period	266 941	2.89
10	Diseases of the genitourinary system	158 835	1.72

As doenças hepáticas podem causar uma série de manifestações extra-hepáticas, as quais reduzem a qualidade de vida e contribuem para a mortalidade relacionada à doença hepática crônica (Asrani, 2019). Tais condições impactam substancialmente nos custos dos sistemas de saúde, públicos e privados. Aliado ao comprometimento na qualidade de vida, a cirrose hepática é uma das vinte maiores causas de "tempo de vida perdido (DALYs)", como visto na Figura 2 (Moon, 2020).



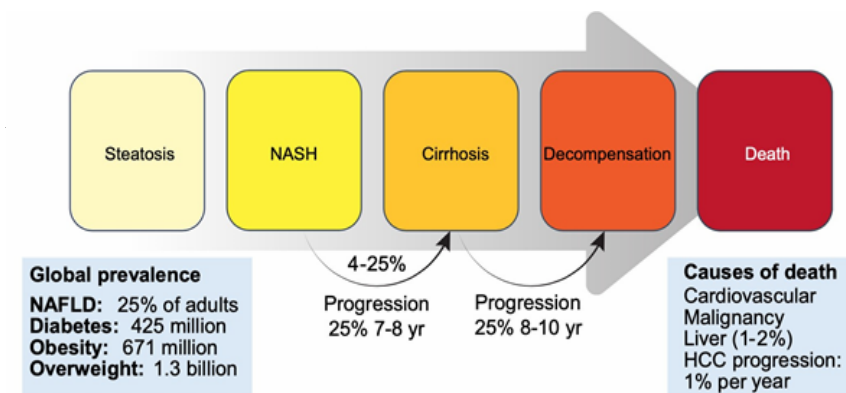
Etiologias

As principais etiologias encontradas nos pacientes com cirrose hepática, representando 80% das causas, são as hepatites virais crônicas (vírus B e vírus C), a doença hepática relacionada ao álcool, a hemocromatose, e o fígado gorduroso (El-Sherif, 2020; Tsochatszy, 2014). Uma fração menor (20%) de etiologias para cirrose hepática inclui uma miscelânea de condições metabólicas, auto-imunes, tóxicas e idiopáticas (Lai, 2019). A representatividade destas etiologias está mudando por conta do combate mundial contra as hepatites virais e o aumento na incidência de casos de fígado gorduroso. O plano da Organização Mundial da Saúde (OMS) é erradicar as hepatites virais B e C até 2030 (Thomas, 2019). Para isto, a hepatite B está sendo combatida com campanhas de vacinação neonatal em massa, enquanto que a hepatite C está sendo tratada com novos fármacos de ação direta, com taxas de erradicação viral > 95% (Chou, 2013). Por outro lado, o aumento dos fatores promotores da síndrome metabólica, principalmente o ganho de peso na população mundial, como é visto na Figura 3, tem demonstrado tendência ser nos próximos anos uma das principais etiologias para a doença hepática crônica (Moon, 2020).



Entretanto, é importante destacar que o álcool ainda representa o maior fator etiológico das doenças hepáticas no mundo. De acordo com a OMS, aproximadamente 2 bilhões de pessoas consomem álcool regularmente, e mais de 75 milhões apresentam doença hepática associada ao seu uso (Asrani, 2019). Além disso, o seu consumo frequentemente está associado com outros fatores de lesão hepática, tais como as hepatites virais. Estima-se que 50% da mortalidade por cirrose em nível mundial é atribuída ao consumo alcoólico. Entre os pacientes com hepatite aguda por álcool, de 3 a 12% evoluem para cirrose hepática a cada ano (Asrani, 2019). Em recente metanálise envolvendo estudos de coorte e casocontrole, totalizando cerca de 2.600.000 participantes, observou-se que o risco de cirrose cresce exponencialmente com o aumento da ingestão de álcool, sendo maior em mulheres do que em homens (Roerecke, 2019).

Já o fígado gorduroso, que abrange a esteatose hepática e a esteato-hepatite não alcoólica, tem surgido nos últimos anos como uma das principais causas de doença hepática crônica. Sua prevalência global é estimada em 25%, sendo em grande parte relacionada à pandemia de obesidade no mundo, que aumentou em seis vezes nas últimas quatro décadas. Em pacientes com fígado gorduroso, estima-se que a progressão para fibrose seja lenta, levando 7 anos para cada estágio (fibrose: estágios 0, 1, 2, 3 e 4, este último a cirrose). Assim, a evolução do estágio 2 para cirrose levaria cerca de 20 anos (Asrani, 2019). Apesar de lento, tal processo pode ser iniciado ainda na adolescência, por conta da instalação da obesidade, com potencial de evolução para cirrose hepática já na faixa dos 50 anos (Li, 2018).



Wilson. Qualquer desses insultos de maneira persistente ao fígado, embora com mecanismos fisiopatológicos de injúria hepática distintos, pode causar a progressão para a cirrose (Heidelbaugh, 2006).

Fisiopatologia

As teorias tradicionais sobre a fisiopatologia da cirrose indicam que as descompensações hepáticas, caracterizadas por ascite, encefalopatia e hemorragia variceal, se devem a alterações circulatórias combinadas à disfunção hepática (Zhou, 2014). Estudos mais recentes têm introduzido os conceitos de inflamação sistêmica e ataque imunológico a diversos órgãos como fatores fisiopatológicos determinantes na evolução da cirrose e suas complicações (Jalan, 2021).

A cirrose hepática pode resultar de qualquer doença crônica que atue com inflamação contínua, levando a necrose de hepatócitos,

depósito de fibrose, e angiogênese com alterações vasculares progressivas. Uma vez estabelecida, a cirrose cursa com um período de anos de estabilidade clínica, mantendo a qualidade de vida do paciente. Após a primeira descompensação, geralmente ascite, encefalopatia ou sangramento variceal, costuma evoluir rapidamente para deterioração da função hepática, resultando em admissões hospitalares e grave comprometimento da qualidade de vida (D'Amico, 2018). No estágio mais avançado, nominado “acute-on-chronic liver failure”, o aparecimento de múltiplas disfunções orgânicas costuma predizer a evolução para o óbito (Arroyo, 2020).

Os primeiros estudos fisiopatológicos na cirrose hepática originaram as teorias de Pavlov e Starling (1893 e 1896), as quais defendiam que a hiperamoniemia e a hipertensão portal, combinadas à produção exagerada de linfa hepática, explicariam a encefalopatia e a ascite, respectivamente. Três conceitos modernos foram desenvolvidos a partir destas teorias: o primeiro foi o componente funcional da hipertensão portal, caracterizado pela reduzida produção de vasodilatadores na microcirculação hepática levando ao aumento da resistência ao fluxo portal, combinada ao aumento da expressão de tais vasodilatadores na circulação esplâncnica e sistêmica, resultando em hiperfluxo sanguíneo nos respectivos sistemas vasculares (Groszmann, 1972). O segundo conceito foi um melhor entendimento da hiperamoniemia, bem como sua passagem pela barreira hematoencefálica e sua ação cerebral, explicando o fenômeno da encefalopatia hepática (Butterworth, 2001; Weiss, 2016). Por último, o terceiro conceito foi o processo de vasodilatação arterial periférica, relacionada à gênese da ascite e da síndrome hepatorenal. A instalação

de vasodilatação esplâncica e a disfunção do ventrículo esquerdo, eventos iniciais, levariam a hipovolemia arterial efetiva, ativando os sistemas renina-angiotensina-aldosterona, simpático e antidiurético, com retenção renal de fluidos como evento final (Schrier, 1988)¹. No entanto, muitos investigadores passaram a observar limitações desta hipótese na explicação da cirrose descompensada, levando ao surgimento da hipótese da inflamação sistêmica (Jalan, 2021). Esta hipótese é capaz de explicar as múltiplas arterações extra-hepáticas observadas em pacientes cirróticos, incluindo síndrome hepatorenal, disfunção cerebral, cardiomiopatia, síndrome hepatopulmonar, disfunção intestinal, sarcopenia, disfunção endócrina e susceptibilidade a infecções bacterianas. Tais alterações são frequentemente encontradas em pacientes com cirrose descompensada cuja apresentação clássica compreende ascite, encefalopatia e/ou hemorragia variceal (Trebecka, 2020).

Apresentação clínica, complicações e manejo

Na fase de cirrose compensada, quando o quadro clínico costuma ser silencioso, é possível observar uma subfase inicial, na ausência de varizes gastroesofágicas (pressão portal > 5 e < 10 mm Hg), e uma subfase posterior, na presença de varizes (pressão portal > 10 mm Hg). O risco de morte em 5 anos nestas duas subfases é 1,5% e 10%, respectivamente (Planas, 2006). A identificação de varizes no exame endoscópico sinaliza para a hipertensão portal clinicamente significativa (> 10 mm Hg), justificando o início do tratamento crônico com fármacos beta-bloqueadores a fim de prevenir as complicações relacionadas à

hipertensão portal, particularmente a hemorragia variceal (Turco, 2020). Em pacientes cirróticos compensados, na ausência de varizes, uma elastografia alterada (≥ 20 KPa) combinada a plaquetopenia e esplenomegalia sugere o estado de hipertensão portal clinicamente significativa (> 10 mm Hg), que antecede a formação de varizes (Berzigotti, 2017).

Na fase de cirrose descompensada, o risco de morte depende do tipo e do número de descompensações. No sangramento variceal, a taxa de mortalidade em 5 anos é 20%, enquanto que ascite ou encefalopatia isoladas indicam uma mortalidade em 5 anos de 30%. Após a segunda descompensação ou quando dois sistemas descompensam simultaneamente, a taxa de mortalidade em 5 anos sobe para 88% (D'Amico, 2014). Em cirrótico descompensado, a ocorrência de insuficiência renal ou infecção bacteriana indica uma elevada taxa de mortalidade, de 63% no ano subsequente (Arvaniti, 2010; Fede, 2012).

A ascite é comumente o primeiro evento de descompensação em pacientes com cirrose, sendo que 5 a 10% dos cirróticos compensados desenvolvem ascite no ano subsequente (D'Amico, 2006). A ocorrência de ascite geralmente é seguida pela deterioração hepática e sistêmica, manifesta por outras descompensações, como infecções bacterianas, distúrbios eletrolíticos, síndrome hepatorenal e sarcopenia (Arroyo, 2011). No contexto da cirrose, os eventos fisiopatológicos chaves para a formação da ascite são a retenção renal de sódio, hipovolemia arterial e hipertensão portal, para os quais se usam diuréticos, infusão de albumina e procedimentos de decompressão portal (Bernardi, 2015). O diagnóstico etiológico da ascite deve levar em

consideração que além da hipertensão portal, outras condições podem resultar em acúmulo de líquido na cavidade periotenal, como carcinomatose, tuberculose, insuficiência cardíaca e doença pancreática. Além do exame clínico judicioso e dos exames complementares, como laboratório e imagem, um teste crucial é a paracentese diagnóstica (Biggins, 2021). A análise do líquido ascítico, combinado a exames de sangue simultâneos, permite o cálculo do gradiente de albumina sérico-ascite, que quando superior a 1,1g/dl indica que a ascite é provocada por hipertensão portal com 97% de acurácia (Runyon, 1992). Além do gradiente, recomenda-se a contagem de neutrófilos na ascite, para o diagnóstico de peritonite bacteriana espontânea, e a concentração de proteínas totais (Biggins, 2021). O tratamento da ascite é basicamente realizado com restrição da ingestão de sal da dieta e diuréticos, a fim de atingir um balanço corporal negativo de sódio e líquido, podendo o paciente perder 0,5 kg de peso/dia, que é a capacidade de absorção de ascite em 24 horas (500 ml) (Moore, 2003). Ascite volumosa e tensa pode requerer a paracentese de alívio, com drenagem de 5 a 10 litros, combinado à reposição de albumina para prevenção de hipovolemia e subsequentes complicações renais e eletrolíticas (Biggins, 2021; Gines, 1987).

A encefalopatia hepática é manifestação frequente de descompensação hepática e impacta severamente na vida dos pacientes e de seus cuidadores (Vilstrup, 2014). O comprometimento cognitivo dos pacientes com cirrose descompensada por encefalopatia demanda mais recursos dos sistemas de saúde se comparado a outras descompensações orgânicas (Rakiski, 2012). As alterações cerebrais podem também resultar

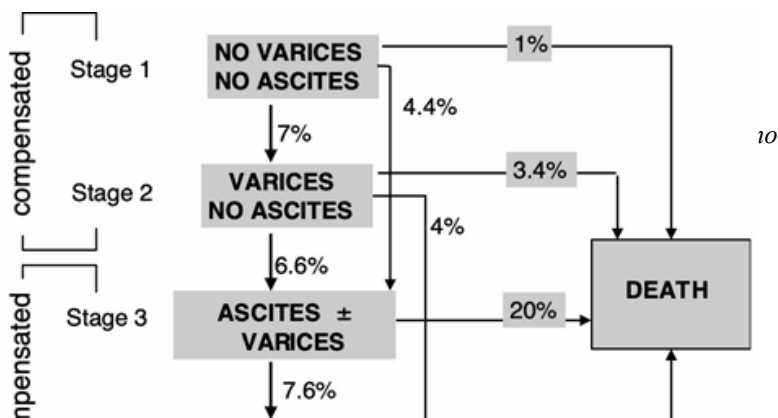
em disfunção motora e comportamental, e sua ocorrência costuma ser proporcional à gravidade da insuficiência hepática e do shunt portossistêmico. Assim, por conceito, a encefalopatia hepática é a disfunção cerebral causada pela insuficiência hepática e/ou shunt portossistêmico, podendo se manifestar com um espectro variável de anormalidades neurológicas e psiquiátricas, variando desde um grau subclínico até o estado de coma (Vilstrup, 2014). Assim, ela pode ser classificada em encefalopatia mínima (covert) (Groeneweg, 2003), presente em 20 a 80% dos pacientes com cirrose, e encefalopatia manifesta (overt), onde os pacientes apresentam vários sinais clínicos de disfunção cerebral, afetando 30 a 40% dos cirróticos em algum momento de suas evoluções (Romero-Gomez, 2001; Amodio, 2001).

No estado de encefalopatia mínima, o paciente pode apresentar alterações em testes psicométricos voltados para atenção, memória, velocidade psicomotora e habilidade visual-espacial (Amodio, 2004). Na medida que a encefalopatia progride, pode resultar em alterações de personalidade, tais como apatia, irritabilidade e desinibição, por vezes reportada por familiares, além de inversão do ciclo sono-vigília, desorientação temporal e espacial, alterações motoras grosseiras (asterixis, ou tremor em “flapping”), comportamento inadequado e estado confusional, podendo evoluir desde agitação, sonolência, estupor e coma (Montagnese, 2014; Wiltfang, 1998). Consensos internacionais recentes recomendam a utilização de desorientação e asterixis como marcadores de encefalopatia hepática manifesta (Bajaj, 2009). A disfunção cerebral relacionada a doença hepática pode ser classificada de acordo com as condições subjacentes em tipos A (falência hepática aguda), B (shunt portossistêmico), e C (secundária à cirrose hepática),

esta última a mais frequente. Pode também ser classificada conforme o grau de severidade, em oculta (grau mínimo e I) e manifesta (graus II, III e IV), conforme a classificação de West Haven. E também conforme a temporalidade de apresentação, em episódica, recorrente e persistente (Vilstrup, 2014).

Quanto ao tratamento da encefalopatia hepática secundária à cirrose, as recomendações gerais incluem (Ferenci, 2002): a) identificação e correção de fatores precipitantes, se existentes; b) tratamento empírico com laxantes à base de dissacarídeos não absorvíveis; c) profilaxia secundária contra novos episódios; e d) consideração para transplante hepático.

A história natural da cirrose é caracterizada através do gradiente portal, por uma fase assintomática, descrita como "a fase compensada", e com o passar do tempo, com o aumento do gradiente portal, para a progressão da doença com o desenvolvimento de complicações da hipertensão portal e disfunção hepática, descrita como 'cirrose descompensada (Asrani). Nesta fase é observado o desenvolvimento de ascite, encefalopatia, icterícia, e sangramento intestinal por varizes esofágicas. Dentre estas fases, é possível caracterizar a cirrose em 4 estágios, a depender do grau de hipertensão portal, e disfunção hepática (D'Amico, 2006).



A hipertensão portal está presente quando o gradiente venoso portal é maior do que 5 mmHg, porém se torna clinicamente significativo quando este gradiente é maior do que 10mmHg, no momento no qual é observado o desenvolvimento de varizes esofágicas, com risco de progressão para sangramento de 12% ao ano (Tsochatzis, 2014). Desta forma, recomenda-se em todo paciente com suspeita de cirrose, utilizar estratégias de profilaxia primária com o rastreo de varizes esofágicas, seja por endoscopia digestiva alta, ou por métodos menos invasivos com índices envolvendo elastografia hepática com níveis plaquetários, para prevenção de progressão destas varizes e consequente desenvolvimento de sangramento digestivo, possibilitando menor taxa de mortalidade. Dentre as principais estratégias para profilaxia primária, utiliza-se betabloqueadores, como propranolol, carvedilol e nadolol, ou a utilização de programa e ligadura elástica quando contra-indicado uso desses cardiobloqueadores. Para aqueles pacientes que já apresentaram sangramento digestivo por varizes esofágicas, recomenda-se profilaxia dupla com betabloqueador, à exceção do carvedilol, associado ao programa de ligadura elástica (Garcia-Tsao, 2017).

Tabela 2. Tratamento de pacientes com varizes moderadas/grandes que não sangraram.

Therapy	Recommended Dose	Therapy Goals	Maintenance/Follow-up
Propranolol	20-40mg orally twice a day - Adjust every 2-3 days until treatment goal is achieved - Maximal daily dose: 320mg/day in patients without ascites 160mg/day in patients with ascites	- Resting heart rate of 55-60 beats per minute - Systolic blood pressure should not decrease <90 mm Hg	- At every outpatient visit make sure that heart rate is on target - Continue indefinitely - No need for follow-up EGD
Nadolol	20-40mg orally once a day - Adjust every 2-3 days until treatment goal is achieved - Maximal daily dose: 160mg/day in patients without ascites 80mg/day in patients with ascites	- Resting heart rate of 55-60 beats per minute - Systolic blood pressure should not decrease <90 mm Hg	- At every outpatient visit make sure that heart rate is on target - Continue indefinitely - No need for follow-up EGD
Carvedilol	- Start with 6.25 mg once a day - After 3 days increase to 6.5mg twice-daily - Maximal dose: 12.5mg/day (except in patients with persistent arterial hypertension)	Systolic arterial blood pressure should not decrease <90mm Hg	- Continue indefinitely - No need for follow-up EGD

adiposo quanto o muscular pode ser depletado, sendo o primeiro mais comum nas mulheres e o segundo nos homens (Caregaro, 1996). A perda de massa muscular, também conhecida como sarcopenia, está associada a maior risco de complicações, incluindo infecções, encefalopatia hepática e ascite (Huisman, 2011; Merli, 2013). Por fim, a sarcopenia é um preditor de mortalidade em pacientes com cirrose hepática e também em pós-transplantados de fígado (Montano-Loza, 2012; Englesbe, 2010).

Em pacientes com hepatopatia crônica, dois critérios simplificados podem alertar para um risco aumentado de desnutrição/sarcopenia: ter IMC < 18,5 kg/m² e apresentar cirrose descompensada (EASL, 2019). Esta última condição pode ser indicada pelo escore C de Child-Pugh. A avaliação objetiva de sarcopenia pode ser realizada com exame tomográfico abdominal ao nível da terceira vértebra lombar, possibilitando o cálculo de áreas musculares, incluindo o músculo psoas, músculos para-vertebrais e da parede abdominal (Cruz, 2010). Visto que o exame tomográfico é caro e expõe o paciente à radiação, ferramentas não invasivas foram desenvolvidas para estimar o grau de sarcopenia. Dentre elas destaca-se o cálculo da circunferência muscular do meio do braço (CMMB). Esta corresponde à circunferência do meio do braço – [prega cutânea tricipital x 0,314] (Tandon, 2016). Estudos indicam que tal medida tem valor prognóstico na mortalidade de pacientes cirróticos (Alberino, 2001). Quando aferida por profissionais treinados, a CMMB apresenta alta concordância intra e inter-observador (Morgan, 2006). Comparado à tomografia no diagnóstico de sarcopenia, a CMMB apresenta bom valor preditivo, com área sob a curva ROC de 0,75 para homem e 0,84 para mulher (Tandon, 2016).

Prognóstico

A cirrose possui um prognóstico altamente variável, sendo influenciado por fatores como etiologia, severidade, presença de complicações e outras comorbidades. Esta avaliação é parte essencial no seguimento desses pacientes, uma vez que contribui para a tomada de decisões (D'Amico, 2006). Em geral, a sobrevida de pacientes com cirrose compensada é de 12 anos, enquanto que na cirrose descompensada é na ordem de 2 a 4 anos (D'Amico, 2018; Planas, 2006). Muitos estudos têm tentado prever a mortalidade da cirrose baseados em dados clínicos e laboratoriais. Os dois modelos mais comumente utilizados são a Classificação de Child-Pugh e o Escore de MELD.

O escore de Child-Pugh utiliza marcadores laboratoriais como bilirrubina, albumina, tempo de protrombina, e fatores clínicos, como encefalopatia, e ascite, variando a sua pontuação de 5 a 15, sendo estratificado em classe A (5 a 6 pontos, cirrose compensada), classe B (7 a 9 pontos, comprometimento funcional significativo), e classe C (10 a 15, cirrose descompensada). Tais classes podem prever a taxa de sobrevida em 1 ano, sendo de 90% para classe A, 70% para B e 18% para C (Infante-Rivard, 1987).

Tabela 3. O escore de Child-Pugh

Points	1	2	3
Encephalopathy	None	Minimal	Advanced (coma)
Ascites	Absent	Controlled	Refractory
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	< 34	34–51	> 51
Albumin (g/L)	> 35	28–35	< 28
Prothrombin (sec)*	< 4	4–6	> 6

*Difference between the patient and the control. Differences of 4 to 6 seconds correspond approximately to a prothrombin ratio of ~50 to 40% of normal.

hospedeiro, doenças sistêmicas, componentes ambientais, e estilo de vida (Park, 2014). O biofilme dentário, constituído por microcolônias de bactérias distribuídas em uma matriz, é um dos principais fatores para o desenvolvimento da doença periodontal (Armitage, 1999).

A prevalência de doença periodontal em âmbito mundial varia conforme os critérios diagnósticos utilizados e a área geográfica. Na Colômbia, a prevalência é de 44% para periodontite moderada e de 11% para periodontite severa (Serrano, 2019). Já nos Estados Unidos da América (EUA) gira em torno de 18% e 9%, respectivamente (Eke, 2016). No Brasil, a doença periodontal moderada tem uma prevalência de 15% na população, sendo que a forma grave afeta cerca de 6% dos brasileiros, podendo variar de acordo com a região (Vettore, 2013).

Segundo uma nova classificação, a periodontite é definida por uma inflamação mediada pelo hospedeiro que resulta em perda de inserção periodontal. A doença é detectada como perda de inserção clínica (NIC) pela avaliação com uma sonda periodontal padronizada com referência à junção cimento-esmalte (JCE) ao redor do dente (Tonetti, 2018).

Ficou estabelecido também a definição de um paciente como um caso de periodontite. Com a progressão da gravidade da doença, o NIC é estabelecido com mais firmeza, e o caso de periodontite pode ser identificado com maior precisão. Deve-se observar que a inflamação periodontal, geralmente medida como sangramento à sondagem (cl clinicamente medido como Índice Gengival – IG), é um parâmetro clínico importante em avaliação dos resultados do tratamento da periodontite e do risco residual da doença pós-tratamento (Tonetti, 2018). Portanto, um paciente é diagnosticado com periodontite se: o NIC interdental é detectável em ≥ 2 dentes não adjacentes, ou se NIC ≥ 3 mm com bolsa > 3 mm é detectável em ≥ 2 dentes.

As doenças sistêmicas podem influenciar no comportamento da doença periodontal, pois elas influenciam o sistema metabólico do hospedeiro (Dahlen, 2019). Como uma doença inflamatória crônica, a doença periodontal tem sido associada ao aumento do risco de diversas doenças sistêmicas, como doenças cardiovasculares, e câncer (Singer, 2018). Embora existam vários estudos explorando as associações entre doença periodontal, perda dentária e risco de doenças hepáticas, as associações ainda são discutíveis e necessita-se de mais esclarecimentos (Weintraub, 2019). Em estudo de revisão recente sobre doença periodontal e condições sistêmicas, sua vinculação com doença hepática crônica nem sequer é mencionada (Nazir, 2017).

Entretanto, um estudo de revisão sistemática com metanálise avaliou as associações entre doença periodontal, perda dentária e doenças hepáticas. Os autores encontraram associações positivas entre doença periodontal e doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) (OR = 1,19, IC 95% = 1,06-1,33) e cirrose hepática (OR = 2,28, IC 95%

= 1,50-3,48). Além disso, a perda dentária pode aumentar a NAFLD (OR = 1,33, IC 95% = 1,12-1,56) e o risco de câncer de fígado (OR = 1,34, IC 95% = 1,04-1,74), e a cada cinco incrementos na perda dentária foi associado um aumento de 5% no risco de câncer de fígado (OR = 1,05, IC 95% = 1,01 - 1,10). Além disso, a perda dentária teve uma tendência positiva para o risco de cirrose hepática (OR = 2,03, IC 95% = 0,85–4,85), embora não tenha havido significância estatística. Os autores concluíram que a doença periodontal e a perda dentária estão positivamente associadas a doenças hepáticas, incluindo NAFLD, cirrose hepática e câncer de fígado (Chen, 2020). Estudos adicionais também sugerem uma relação entre doença periodontal e cirrose hepática (Gronkjaer, 2015; Nagao, 2019; Sandler, 1960). Dentre estes, uma revisão sistemática incluiu 13 artigos publicados entre 1981 e 2014, encontrando um aumento da incidência de doença periodontal em pacientes com cirrose hepática, medida com vários índices periodontais diferentes. A prevalência relatada de doença periodontal em pacientes com cirrose variou de 25,0% a 68,75% em quatro estudos e periodontite apical foi encontrada em 49% -79% dos pacientes (Gronkjaer, 2015).

Um interessante estudo brasileiro em 131 cirróticos listados para transplante hepático demonstrou alta prevalência de diversas doenças orais, dentre as quais a doença periodontal e infecções orais (25% com periodontite, 48% com lesão periapical e 49% com abscesso). Neste grupo de pacientes, a taxa de mortalidade foi menor naqueles tratados para as condições orais (31% vs. 79%) (Lins, 2011). A doença periodontal também tem sido relacionada à progressão da doença hepática, com escores aumentados do Modelo para Doença Hepática em

Estágio Final (MELD) e a ocorrência de infecções sistêmicas (Aberg, 2014).

A análise de bactérias patogênicas relacionadas à doença periodontal em pacientes com doença hepática crônica revelou 3 patógenos periodontais que formam o complexo vermelho na periodontite crônica (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*) e outras 3 bactérias (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium necrophorum*) em pacientes com doença hepática. Para isso, 47 pacientes com doença hepática foram divididos em dois grupos com base nas contagens de bactérias do complexo vermelho. Os autores demonstraram que a doença hepática relacionada ao vírus da hepatite C foi a ocorrência mais frequente (41/47; 87,2%), seguida de cirrose hepática (12/47; 25,5%) e líquen plano oral (32/47; 68,1%). Esses resultados indicaram que os pacientes com cirrose hepática apresentavam risco aumentado de apresentar as bactérias do complexo vermelho levando à progressão da doença periodontal (Nagao, 2019).

Um estudo tipo caso controle teve o objetivo de avaliar a associação entre cirrose hepática e periodontite. Para isso, 294 indivíduos foram selecionados, 98 casos com cirrose hepática e 196 controles. Um exame periodontal de boca inteira foi realizado e o índice de placa, a profundidade de sondagem, o nível de inserção clínico e o sangramento à sondagem foram registrados. Observou-se alta prevalência de periodontite entre os casos (62,2%) quando comparados aos controles (41,8%). Indivíduos com cirrose apresentaram chance duas vezes maior de ter periodontite do que controles (OR = 2,28; IC 95%

1,39-3,78; $p < 0,001$). Os autores concluíram que há uma importante associação de risco entre cirrose hepática e periodontite (Costa, 2019).

O efeito da terapia periodontal na cirrose tem sido avaliado considerando-se as variáveis endotoxemia, inflamação, cognição e qualidade de vida (QV). Foram selecionados indivíduos cirróticos e não cirróticos de mesma idade exibindo gengivite crônica e/ou periodontite leve ou moderada. Os pacientes foram submetidos à terapia periodontal com acompanhamento em 30 dias. Saliva / fezes para composição microbiana e soro para pontuação do MELD, endotoxina e proteína de ligação de lipopolissacarídeo (LBP) e marcadores imunoinflamatórios (IL-1 β ; IL-6; histatinas 1, 3, 5; e lisozima) foram coletados no início e no dia 30. A função cognitiva e a QV também foram avaliadas de forma semelhante. Os autores observaram que a terapia periodontal sistemática em pacientes ambulatoriais com cirrose melhorou a endotoxemia, bem como a inflamação sistêmica e local e a disbiose microbiana salivar e fecal modulada ao longo de 30 dias. Isso foi associado à melhora da QV e cognição em pacientes com encefalopatia hepática. Em um grupo de cirróticos que não recebeu terapia periodontal, houve aumento da endotoxina e da proteína de ligação aos lipopolissacarídeos no mesmo período. A cavidade oral pode ser uma importante fonte subdefinida de inflamação na cirrose (Bajaj, 2018).

Pacientes com cirrose hepática listados para transplante de fígado costumam apresentar elevada prevalência de doenças orais. Muitos deles requerem tratamento odontológico antes do transplante (Silva Santos, 2012; Guggenheimer, 2007). A ocorrência de peritonite bacteriana espontânea pelo *Streptococcus viridans* tem sido associada à presença de múltiplas infecções orais em cirróticos. No entanto, outros

estudos não têm encontrado associação entre cirrose e doença periodontal, mas sim uma associação entre alcoolismo e doença periodontal, justificada pelas más condições de higiene oral nesses pacientes (Novacek, 1995).

Outras condições orais em pacientes cirróticos e qualidade de vida relacionada à saúde oral

Problemas orais contribuem para a diminuição da qualidade de vida por causa da dor na boca e redução das interações sociais (Locker, 2002). Além disso, o estado de saúde de pacientes com cirrose também pode ser importante por sua desnutrição muito frequente que está associada a sobrevivência e qualidade de vida reduzidas (Eghtesad, 2013).

A perda de dentes reflete os pacientes com atitude negligente em relação à higiene dental. Relataram alta frequência de doença periodontal e pobre estado de saúde bucal em pacientes que aguardam transplante de fígado (Helenius-Hietala, 2011; Lins, 2011).

Muitos fatores podem influenciar a evolução de problemas orais, como a função cognitiva, depressão, doenças e alcoolismo (Dasanayake, 2010)⁷. Pacientes com cirrose alcoólica tem um estado de saúde bucal nitidamente ruim do que aqueles pacientes com cirrose não alcoólica, isso é consistente em achados relatados por Helenius- Hietala *et al.* (2011).

Novacek *et al.* (1995) considera que a cirrose não alcoólica seja em pacientes conscientes da saúde do que aqueles com cirrose alcoólica. Ainda assim, e em contraste com os estudos, não foi encontrado um

número menor de dentes em pacientes com cirrose alcoólica em comparação com pacientes não alcoólicas, assim, não fica claro que a perda dos dentes depende da atitude do paciente ou da doença.

A sensação de cavidade oral seca (xerostomia) é uma queixa comum em pacientes com cirrose, em comparação com a população geral. A xerostomia pode estar relacionada ao uso de diuréticos, como também por causa da doença, desidratação ou pelo estilo de vida (Guggenheimer, 2007). A boca seca é desagradável e aumenta o risco de cáries e infecções orais, e prejudica em geral o bem-estar de qualquer indivíduo. Sinais e sintomas de boca seca são frequentemente esquecidos no amplo espectro de casos relacionados à cirrose, incluindo os efeitos colaterais da medicação, mas os pacientes podem se beneficiar de um maior nível de atenção e tratamento para este problema (Dodds, 2005). No entanto, o problema bucal mais comumente relatado está relacionado com o paladar e a ingestão dos alimentos. Linsen et al. (2009), diz que a maioria dos problemas de saúde bucal foram associados ao comportamento alimentar.

A desnutrição é uma complicação importante e parcialmente inexplicada da cirrose, e contribui para uma maior mortalidade e morbidade. A diminuição da ingestão de alimentos é a fonte mais óbvia de desnutrição na cirrose (Aberg, 2014; Johnson, 2013; Plauth, 2006) isso provavelmente pode ser devido a problemas de saúde bucal. A anorexia dos pacientes pode estar relacionada com a alteração nas preferências dietéticas e de sabor.

3. PROPOSIÇÃO

O objetivo principal deste estudo foi descrever a prevalência da doença periodontal em pacientes ambulatoriais com cirrose hepática, atendidos em centro de referência em hepatologia da nossa região. Adicionalmente, comparou-se achados médicos e odontológicos entre pacientes com e sem doença periodontal. A hipótese principal é que a doença periodontal é frequente nesta população.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento

Estudo individualizado, observacional, do tipo transversal (inquérito)

Local

Hospital São Vicente de Paulo (HSVP): pacientes atendidos no ambulatório de hepatologia.

Considerações Éticas

O projeto de pesquisa foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa do HSVP, inicialmente, e depois ao Comitê de Ética em Pesquisa da UPF. Os pacientes foram estudados somente após assinatura do TCLE (Anexo 1). Suas identidades foram mantidas sob sigilo e os passos da pesquisa vão seguir as normas da Declaração de Helsinki.

Participantes

Foram convidados a participar pacientes com cirrose hepática atendidos consecutivamente no ambulatório de hepatologia do HSVP entre setembro de 2022 e fevereiro de 2023. Um tamanho amostral mínimo de 81 pacientes foi estimado considerando-se uma prevalência esperada de doença periodontal entre 30 e 70% (IC95% $\pm$ 10%). Os pacientes deveriam ter diagnóstico de cirrose hepática, definido por um hepatologista do grupo de pesquisa (LH e RV), conforme análise de dados clínicos, laboratoriais e de imagem. Não foi necessária a confirmação da cirrose por biópsia hepática. O médico hepatologista indicou a etiologia principal da cirrose (alcoólica, viral, metabólica e outras), bem como eventuais condições associadas como ascite, encefalopatia hepática e carcinoma

hepatocelular. Os pacientes não foram incluídos quando não consentiram em participar do estudo ou apresentaram encefalopatia moderada a severa (graus II, III e IV de West Haven).

Variáveis

Para o estudo descritivo, as variáveis de interesse foram:

- a) Doença periodontal: dicotômica (sim/não)
- b) Grau de disfunção hepática (escore de Child-Pugh): categórica em 3 níveis (A, cirrose compensada; B, cirrose descompensada; e C, cirrose com falência orgânica)
- c) Edentulismo: três categorias (total, parcial, ausente)
- d) Condição de higiene bucal: dicotômica (satisfatória/má higiene)
- e) Placa total: quantitativa (0 a 100%)
- f) Gengivite: três categorias (ausente, localizada e generalizada)

Exame clínico oral

Durante os exames odontológicos, os indivíduos foram avaliados sob luz natural e em caso de necessidade, foi utilizado um meio de iluminação (lanterna ou refletor odontológico). Nessa etapa, foi necessário a utilização de material para exame clínico: trio (sonda nº 5, espelho, pinça), algodão, gaze, sonda periodontal de Williams, sonda e lanterna. O exame da cavidade oral foi detalhado e executado pela dentista da pesquisa (HF) e colaborador (BB), identificando placas, inflamação gengival, uso de próteses,

profundidade de sondagem, função mastigatória, xerostomia, rotina de IHO (Anexos 2 e 3).

Índice de cálculo dental

Na verificação do índice de cálculo foi analisado em escores 0 a 3 (Magnusson, 1996):

Escore 0: Ausência de cálculo;

Escore 1: Presença de cálculo supragengival;

Escore 2: Presença de cálculo subgengival e;

Escore 3: Presença de cálculo abundante.

Índice de mobilidade dental

Para o exame de mobilidade dental foram atribuídos escores de 0 a 3 (Magnusson, 1996):

Escore 0: Ausência de mobilidade dental;

Escore 1: Mobilidade fisiológica até 0,2mm;

Escore 2: mobilidade moderada até 0,4mm horizontal;

Escore 3: Mobilidade acima de 0,4mm vertical e horizontal.

Os voluntários foram submetidos ao exame periodontal visando determinar o índice de registro de profundidade de sondagem periodontal em 6 sítios dentais: (vestíbulo-mesial, vestibular, vestibulo-distal, linguo-distal, lingual, linguo-distal), em todos os elementos dentais 11 ao 17, 21 ao 27, 31 ao 37 e 41 ao 47 e cada ponto recebeu uma medida em mm (milímetros). O exame foi realizado sob luz natural, utilizando-se um espelho bucal clínico e uma sonda de Williams de 0,5 a 10 mm (Magnusson, 1996).

Índice do nível de inserção clínica

É a soma da profundidade de sondagem mais a nível gengival (recessão) (medida +) ou hiperplasia (medida -). O nível de inserção clínica será calculado como a distância da junção cimento-esmalte até a base clínica da bolsa (Magnusson, 1996).

Dados clínicos e complementares referentes à cirrose

Os hepatologistas do grupo de pesquisa (LH e BB) utilizaram os dados clínicos (anamnese e exame físico contemporâneos), de laboratório (dos últimos 30 dias: bilirrubina, INR, albumina, creatinina, plaquetas, gasometria) e de imagem (dos últimos 6 meses: ecografia, tomografia e ressonância) para definir as variáveis desfecho de interesse: escore de Child-Pugh e presença de falência hepática crônica agudizada.

O grau de sarcopenia foi estimado através da circunferência da panturrilha, (Tandon, 2016).

Protocolo do estudo

Os pacientes foram entrevistados pela dentista da equipe acompanhado de um acadêmico de medicina, tanto nas enfermarias quanto nos ambulatorios. Os dados médicos foram avaliados e informados pelos hepatologistas da equipe. Após assinatura do TCLE, os pacientes responderam aos questionários e tiveram sua cavidade oral examinada. Os dados foram registrados em planilha com itens consensuais entre os membros da equipe de pesquisa (anexos 2 e 3).

Tamanho amostral

A estimativa da amostra foi realizada pela estatística do grupo de pesquisa (SMCJ). Para tal, considerou-se como variável de interesse a doença periodontal, descrita numa revisão sistemática como presente em 25% a 69% dos pacientes com cirrose hepática (Gronkjaer, 2015). Para uma prevalência esperada de doença periodontal de 30 ou 70%, com intervalo de confiança de 95% variando $\pm 10\%$, o número estimado foi de 81 participantes, com alfa de 5% e poder de 80%.

Análise estatística

Os dados foram submetidos à estatística descritiva (média, desvio padrão, frequências absolutas e relativas) e analítica (teste t, qui-quadrado, e ANOVA quando apropriado).

Para análise da associação entre doença periodontal e severidade da cirrose foi realizado uma regressão de Poisson com cálculo de razão de prevalência (RP) e respectivo intervalo de confiança de 95%, ajustando para potenciais variáveis de modulação.

Foi utilizado o software Graph Prism 4.0 para a análise, e um alfa de 5% como indicativo de significância.

5. RESULTADOS

Participantes

Um total de 68 pacientes aceitaram participar do estudo e foram avaliados no ambulatório de fígado do HSVP, no período de setembro de 2022 a fevereiro de 2023. Destes, nove foram excluídos: cinco por não possuírem cirrose (quatro já transplantados e um sem critérios para a doença), um por participação repetida e três por dados extraviados. Assim, a amostra do estudo compreende 59 pacientes com cirrose hepática, com predomínio (71%) de homens (42 homens e 17 mulheres), média de idade de $60 \pm 13,8$ anos (amplitude de 13 a 80 anos), sendo a maioria com cirrose compensada (Child-Pugh A: 50 pacientes; B: 7 pacientes; C: 2 pacientes) de etiologia alcoólica (85%).

Doença periodontal e dados médicos

Entre os 59 participantes, 29 apresentaram doença periodontal, resultando numa prevalência de 49% desta doença oral nesta amostra de pacientes com cirrose hepática. A tabela 1 mostra as características gerais e os dados médicos dos pacientes com e sem doença periodontal (DP). Na comparação dos pacientes com e sem DP, não se observou

diferença estatística nas distribuições das variáveis idade, gênero, IMC, classificação de Child-Pugh e etiologia da cirrose. A maioria dos pacientes (> 70%) apresentavam ascite pelo menos leve, independente da presença de DP. Nenhum paciente apresentava encefalopatia hepática clinicamente evidente no momento da avaliação. A prevalência de carcinoma hepatocelular foi semelhante entre os pacientes com e sem DP (11 vs. 10%; $P=0,999$).

Doença periodontal e achados odontológicos

Os achados odontológicos foram descritos e comparados entre pacientes com e sem DP (Tabela 2). O edentulismo parcial não diferiu significativamente entre os pacientes com e sem DP, enquanto a má higiene oral foi encontrada em 1/5 dos pacientes, independente da presença de DP. O percentual de placa total foi significativamente maior nos pacientes com DP. Já a ausência de gengivite foi encontrada na metade dos pacientes sem DP e em apenas 7% daqueles com DP ($P < 0,05$).

Tabela 4. Características dos pacientes cirróticos com e sem doença periodontal (n = 59)

Variável	Com DP	Sem DP	Valor de P
----------	--------	--------	------------

	N = 29	N = 30	
Homens, n (%)	21 (72)	21 (70)	0,999*
Idade, média $\pm$ dp	61 $\pm$ 10	59 $\pm$ 17	0,621**
Child B ou C, n (%)	5 (17)	4 (13)	0,730*
Ascite, n (%)			0,305*
Ausente	8 (28)	4 (13)	
Leve	18 (62)	24 (80)	
Moderada a severa	3 (10)	2 (7)	
IMC, média $\pm$ dp	27,8 $\pm$ 3,6	27,2 $\pm$ 5,2	0,613†
Obesidade, n (%)	8 (28)	8 (27)††	0,999
Etiologia da cirrose, n (%)			0,299*
Álcool	23 (79)	27 (90)	
Misto#	6 (21)	3 (10)	

*Teste exato de Fisher; **Mann-Withney; †Teste *t* de Student; ††Apenas um paciente apresentava ascite volumosa, podendo superestimar o IMC; #Combinação entre álcool, hepatite C, fígado gorduroso, e outras.

Tabela 5. Achados odontológicos conforme a presença ou não de doença periodontal (n = 59)

Variável, n (%)	Com DP N = 29	Sem DP N = 30	Valor de P
Edentulismo			0,533*
Ausente	10 (34)	8 (27)	
Parcial	19 (66)	9 (30)	
Total	0**	13 (43)	
Má higiene oral	6 (21)	7 (23)	>0,999†
Placa, média ± dp	77,5 ± 29,9%	40,5 ± 45%	0,002††
Gengivite			<0,001#
Ausente	2 (7)	16 (53)	
Localizada	6 (21)	3 (10)	
Generalizada	21 (72)	11 (37)	

*Teste exato de Fisher incluindo as categorias ausente e parcial;

**Edentulismo total inviabiliza a presença de DP; †Teste exato de Fisher; ††Mann Whitney; #Teste de qui-quadrado.

6. DISCUSSÃO

Neste estudo transversal observou-se que pacientes com cirrose hepática apresentaram alta prevalência de DP. Destes, 72% apresentaram gengivite generalizada, bem como elevado IPV (77%). O Edentulismo total esteve presente em 43% da amostra analisada, enquanto o parcial foi encontrado em 47% da amostra. A ascite pelo menos leve, independente da presença de DP esteve presente em mais de 70% da amostra investigada. O perfil da amostra foi representado por homens (71%) com média de idade de 60 anos (13 a 80), portadores de cirrose Child A (85%), de etiologia alcoólica (> 85%).

Esses achados estão de acordo com estudos da literatura. Pesquisas apontam alta prevalência de DP em pacientes cirróticos (Gronkjaer, 2015; Lins et al., 2011; Guggenheimer et al., 2007; Silva Santos et al., 2012). No presente estudo, foi observado que 49% dos cirróticos apresentaram periodontite, concordando com os resultados de Lins et al. (2011); Silva Santos et al. (2012) onde foi observado 52% e 68% de DP. Gronkjaer et al. (2015) realizaram uma revisão sistemática e relataram que a DP em pacientes com cirrose hepática variou de 25% a 68% em quatro estudos e a periodontite apical foi diagnosticada em 49%-79% dos pacientes. Um estudo atual do tipo coorte descreveu a prevalência de várias doenças bucais e examinou a associação das doenças bucais com complicações e mortalidade da cirrose, encontrou a prevalência de 68% de DP (Gronkjaer et al., 2021).

Quanto à associação da DP com a cirrose hepática, há poucos estudos na literatura avaliando essa relação. No entanto, os estudos publicados mostram que a cirrose hepática como doença em si não contribui para o desenvolvimento da DP (Guggenheimer et al., 2007; Novacek et al., 1995). A teoria mais aceita pelos estudos é que o agravamento das condições periodontais está relacionado ao aumento da negligência com a higiene oral. Essa negligência com a higiene oral e com a baixa procura por atendimento odontológico estão associados à DP, extrações dentárias, cáries e gengivite (Aberg et al., 2014; Gronkjaer et al., 2015; Movin, 1981).

Por outro lado, há estudos que relacionam essas associações, em parte, pelos fatores de risco compartilhados entre as doenças da cavidade oral e hepáticas, como por exemplo, diabetes mellitus tipo 2, tabagismo e uso de álcool (Hajishengallis; Chavakis, 2021). Somado a isso, a DP também foi apontada recentemente como causa ou cofator no aparecimento e progressão de doenças hepáticas (Acharya, Sahingur,

Bajaj et al., 2018; Kuraj et al., 2021). Um estudo em pacientes com DP e cirrose hepática conseguiu fazer associação com uma microbiota subgengival única quando comparada a pacientes com DP sem doença hepática ou controles saudáveis, levantando a hipótese que a DP na cirrose hepática é resultado da disbiose secundária de um sistema imunológico comprometido, que torna essas bactérias comensais patogênicas (Jensen et al., 2018).

É importante salientar que a DP pode servir de marcador temporal de alerta para a predisposição de inúmeras doenças crônicas, e também atuando como fator independente para o seu desenvolvimento ou agravamento clínico com efeitos significativos na qualidade de vida dos doentes (Albuquerque Souza; Sahingur, 2022).

No presente estudo encontrou-se uma prevalência elevada de edentulismo. Aproximadamente 43% eram edêntulos totais (maxila e mandíbula) e 47% eram edêntulos parciais (maxila ou mandíbula). Comparado a um estudo recente que avaliou 184 pacientes cirróticos e encontrou 18% de edentulismo (Gronkjaer et al., 2021), os achados desse estudo mostraram-se maiores. A perda dental é considerada o desfecho final das doenças que afetam os tecidos periodontais., impactando fortemente a boca e a qualidade de vida relacionada à saúde (Costa et al, 2019). Os resultados do presente estudo são maiores aos estudos anteriores, 22,5 % (Guggenheimer et al., 2007). Uma explicação para essas elevadas taxas de edentulismo, segundo os autores acima, é a faixa etária de 50 a 69 anos e ser fumante. Além disso, indivíduos edêntulos são tipicamente menos propensos a fazer exames bucais regulares (Macek et al., 1999). Um estudo que analisou o perfil de saúde bucal de 131 pacientes cirróticos aguardando transplante hepático no Nordeste brasileiro, encontrou 17% de edentulismo total e 99% de perda, de pelo menos um dente na amostra avaliada (Lins, 2011).

Para tentar explicar altas taxas de edentulismo e problemas orais em pacientes cirróticos, Dasanayake 2010 e Helenius-Hietala elencaram alguns fatores, como a função cognitiva, depressão, comorbidades e alcoolismo (Dasanayake, 2010)7.

Sobre o índice de placa visível (IPV), notou-se elevada prevalência, correspondendo a aproximadamente 77% nos cirróticos com DP. Taxas semelhantes foram encontradas em outros estudos, (63,4%) (Guggenheimer et al., 2007); 71,5% (Di Profio et al., 2018); 64,8% (Bajaj et al., 2018) e 89% (Gronkjaer et al., 2021). Esses achados podem estar ligados à teoria de negligência com a higiene oral por esses pacientes.

Quanto à prevalência de gengivite generalizada, 72% foi a taxa encontrada nos pacientes com DP e 37% nos pacientes sem DP. Resultados inferiores foram encontrados em outros estudos com cirrose hepática, independente do grau de DP, 33,9% (Di Profio et al., 2018); e 38% a 50% numa faixa etária de 30 a 79 anos (Guggenheimer et al., 2007).

Todas estas alterações orais encontradas no estudo, podem piorar a saúde do fígado, pois o *Porphyromonas gingivalis* e outros patógenos periodontais possuem a capacidade de se translocar para o fígado e se internalizar nos hepatócitos (Rinčić et al., 2021). Esses patógenos e seus produtos nocivos (LPS) causam danos ao parênquima e consequentemente há liberação de alanina aminotransferase (ALT) das células danificadas. Quando os LPS bacterianos entram na corrente sanguínea, aumentam os níveis de citocinas inflamatórias, em particular o TNF- α , o que pode levar à destruição dos tecidos periodontais, bem como danos ao tecido parenquimatoso hepático (Widita et al., 2018).

É importante descrever a mortalidade em pacientes cirróticos com DP. Já que 85% da amostra desse estudo é composta por cirróticos por abuso de álcool, e há uma tendência de que os pacientes com cirrose alcoólica têm mais doenças bucais do que aqueles com cirrose não alcoólica (Gronkjaer et al., 2021). Esses pacientes são menos preocupados com a saúde do que aqueles com cirrose de origem não alcoólica. De acordo com os autores acima, a presença de mais de uma doença bucal foi associada a maior mortalidade por todas as causas e relacionada à cirrose, aumentando com o número de doenças.

Por fim é importante descrever sobre a melhora da saúde sistêmica após o tratamento periodontal. É descrito na literatura que pode estar relacionado a uma redução da inflamação oral levando a uma menor inflamação sistêmica, ou devido a uma menor carga inflamatória sendo deglutida e afetando o meio microbiano intestinal (Bajaj et al., 2015; Bajaj et al., 2018). Os resultados desses estudos atuais servem como prova do conceito que liga o eixo oral-intestino-hepático com reduções estatisticamente significativas na contagem de MELD e WBC (Bajaj et al., 2018).

Os pontos importantes deste estudo foram a análise da saúde periodontal e condições orais em pacientes com cirrose hepática a nível ambulatorial, pois existem poucos estudos na literatura realizando essas associações. Em contrapartida, como pontos negativos, temos o tamanho amostral, que não chegou ao número de 81 pacientes para podermos estimar com maior confiança associações entre os escores de Child-pugh

á severidade de DP. Assim, mais estudos devem ser realizados, sejam descritivos ou laboratoriais para confirmar com exatidão o impacto da DP em pacientes cirróticos.

7. CONCLUSÕES

A doença periodontal é prevalente nos pacientes com cirrose hepática atendidos em ambulatório de hepatologia em centro de referência do interior do Rio Grande do Sul. Este achado pode motivar a adoção de medidas de saúde pública na tentativa de minimizar a doença periodontal nesta população de pacientes. Estudos adicionais são necessários para melhor compreender o papel da doença periodontal na evolução de pacientes com cirrose hepática compensada e descompensada.

REFERÊNCIAS

- Åberg, F.; Helenius-Hietala, J. Oral Health and Liver Disease: Bidirectional Associations-A Narrative Review. *Dent J (Basel)*. 2022 Jan 21;10(2):16. doi: 10.3390/dj10020016.
- Åberg F, Helenius-Hietala J, Meurman J, et al. Association between dental infections and the clinical course of chronic liver disease. *Hepatol Res* 2014; 44: 349–353.9–1321.
- Acharya C., Sahingur S.E., Bajaj J.S. Microbiota, Cirrhosis, and the Emerging Oral-Gut-Liver Axis. *JCI Insight*. 2017;2:94416. doi: 10.1172/jci.insight.94416.
- Albuquerque Souza, E.; Sahingur, SE. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral gut liver axis. *Periodontol* 2000. 2022 Jun; 89(1): 125–141.
- Amodio P, Del Piccolo F, Petteno E, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37-45.
- Amodio P, Montagnese S, Gatta A, et al. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:253-67.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 1999;4(1):1-6.
- Arroyo V, Fernandez J. Pathophysiological basis of albumin use in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2011;10 Suppl 1:S6-14.
- Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med* 2020;382:2137-2145.
- Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-56, 1256 e1-5.
- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151-171.

Bajaj JS, Matin P, White MB, Fagan A, Deeb JG, Acharya C, Dalmat SS, Sikaroodi M, Gillevet PM, Sahingur SE. Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Nov 1;315(5):G824-G837.

Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014-21.

Bernardi M, Moreau R, Angeli P, et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272-84.

Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1014-1048.

Butterworth RF. Neurotransmitter dysfunction in hepatic encephalopathy: new approaches and new findings. *Metab Brain Dis* 2001;16:55-65.

Chen Y, Yang YC, Zhu BL, Wu CC, Lin RF, Zhang X. Association between periodontal disease, tooth loss and liver diseases risk. *J Clin Periodontol*. 2020 Sep;47(9):1053-1063.

Chou R, Hartung D, Rahman B, et al. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:114-23.

Costa FO, Eugênio José Pereira Lages 2, Elizabeth maria bastos lages 1, Luís Otávio Miranda Cota. Periodontitis in individuals with liver cirrhosis: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2019 Oct;46(10):991-998.

D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.

D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-93.

D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018;68:563-576.

Da Mata A, da Silva Marques DN, Freitas F, de Almeida Rato Amaral JP, Trindade R, Barcelos F, et al. Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory. *Oral Dis*. 2012;18(3):293–8.

Dahlen G.; Basic A.; Bylund J. Importance of virulence factors for the persistence of oral bacteria in the inflamed gingival crevice and in the pathogenesis of periodontal disease. *J Clin Med*, 2019;8(9):1339-41.

Dasanayake AP, Warnakulasuriya S, Harris CK, et al. Tooth decay in alcohol abusers compared to alcohol and drug abusers. *Int J Dent* 2010;2010:786503.

Di Profio B, Inoue G, Marui VC, de França BN, Romito GA, Ortega KL. et al. Periodontal status of liver transplant candidates and healthy controls. *J Periodontol*. 2018 Dec;89(12):1383-1389. doi: 10.1002/JPER.17-0710.

Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent* 2005;33:223-33.

Eghtesad S, Poustchi H, Malekzadeh R. Malnutrition in liver cirrhosis: the influence of protein and sodium. *Middle East J Dig Dis* 2013;5:65-75.

Eke P I.; Zhang X.; Lu H.; Wei L.; Thornton-Evans G.; Greenlund, K. J. et al. Predicting periodontitis at state and local levels in the United States. *J Dent Res*, 2016;95(5):515-22.

El-Sherif O, Armstrong MJ. Peculiarities of Cirrhosis due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Semin Liver Dis* 2020;40:1-10.

Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009;136:1134-44.

Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012;56:810-8.

Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.

Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310-335.

Gines P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-41.

Gonçalves TMSV, Schimmel M, van der Bilt A, Chen J, van der Glas HW, Kohyama K, et al. Consensus on the terminologies and methodologies for masticatory assessment. *J Oral Rehabil.* 2021;48(6):745–61.

Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748-53.

Groszmann R, Kotelanski B, Cohn JN, et al. Quantitation of portasystemic shunting from the splenic and mesenteric beds in alcoholic liver disease. *Am J Med* 1972;53:715-22.

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

Grønkjær LL, Holmstrup P, Jepsen P, Vilstrup H. The impact of oral diseases in cirrhosis on complications and mortality. *JGH Open*. 2021;5(2):294–300.

Guggenheimer J, Eghtesad B, Close JM, et al. Dental health status of liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2007;13:280-6.

Hahn M.; O Massen O.; Pawlow J. Die Eck'sche fistel zwischen der unteren hohlvene und der pfortader und ihre folgen für den organismus. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1893;32:161-210.

Hajishengallis G., Chavakis T. Local and Systemic Mechanisms Linking Periodontal Disease and Inflammatory Comorbidities. *Nat. Rev. Immunol*. 2021;21:426–440. doi: 10.1038/s41577-020-00488-6.

Hatta K, Ikebe K. Influence of lack of posterior occlusal support on cognitive decline among 80-year-old Japanese people in a 3-year prospective study. 2021;18(10):1439-46. doi: 10.1111/ggi.13508

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

Helenius-Hietala J, Meurman JH, Hockerstedt K, et al. Effect of the aetiology and severity of liver disease on oral health and dental treatment prior to transplantation. *Transpl Int* 2012;25:158-65.

Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987;7:660-4.

Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, et al. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75 Suppl 1:S14-S26.

Jensen A., Ladegaard Grønkjær L., Holmstrup P., Vilstrup H., Kilian M. Unique Subgingival Microbiota Associated with Periodontitis in Cirrhosis Patients. *Sci. Rep.* 2018;8:10718. doi: 10.1038/s41598-018-28905-w.

Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, et al. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013;28:15-29.

Kitamura M.; Mochizuki Y.; Miyata Y.; Obata Y.; Mitsunari K.; Matsuo, T. et al. Pathological characteristics of periodontal disease in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation. *Int J Mol Sci*, 2019;20(4):e3413.

Kuraji R., Sekino S., Kapila Y., Numabe Y. Periodontal Disease-Related Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Emerging Concept of Oral-Liver Axis. *Periodontol* 2000. 2021;87:204–240. doi: 10.1111/prd.12387.

Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48:281-289.

Li B, Zhang C, Zhan YT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:2784537.

Linsen S, Schmidt-Beer U, Fimmers R, et al. Craniomandibular pain, bite force, and oral health-related quality of life in patients with jaw resection. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:94-106.

Locker D, Matear D, Stephens M, et al. Oral health-related quality of life of a population of medically compromised elderly people. *Community Dent Health* 2002;19:90-7.

Lins L, Bittencourt PL, Evangelista MA, et al. Oral health profile of cirrhotic patients awaiting liver transplantation in the Brazilian Northeast. *Transplant Proc* 2011;43:1319-21.

Macek MD, Cohen LA, Reid BC, Manski RJ. Dental visits among older U.S. adults, 1999. The roles of dentition status and cost. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 1154–1162.

Magnusson, D. & Cairns, R. (1996). Developmental science: Toward a unified framework. Em R.B. Cairns, G.H. Elder & E.J. Costello (Orgs.),

Developmental science (pp. 7-30). New York: Cambridge University Press.

Melo APS, Franca EB, Malta DC, et al. Mortality due to cirrhosis, liver cancer, and disorders attributed to alcohol use: Global Burden of Disease in Brazil, 1990 and 2015. *Rev Bras Epidemiol* 2017;20Suppl 01:61-74.

Montagnese S, De Pitta C, De Rui M, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;59:705-12.

Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2650-2666.

Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-66.

Movin S. Relationship between periodontal disease and cirrhosis of the liver in humans. *J Clin Periodontol* 1981; 4: 450–458.

Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int* 2014;34:844-9.

Nagao Y, Tanigawa T. Red complex periodontal pathogens are risk factors for liver cirrhosis. *Biomed Rep.* 2019 Nov;11(5):199-206.

Neuwald Pauletti R, Callegari-Jacques SM, Fornari L, de Moraes JI, Fornari F. Reduced masticatory function predicts gastroesophageal reflux disease and esophageal dysphagia in patients referred for upper endoscopy: A cross-sectional study. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2022;54(3):331–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.09.016>

Novacek G, Plachetzky U, Potzi R, et al. Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis--role of etiology of liver disease. *J Hepatol* 1995;22:576-82.

Papageorgiou SN, Hagner M, Nogueira AV, Franke A, Jäger A, Deschner J. Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta analysis. *J Clin Periodontol*. 2017;44:382–393.

Park JB.; Han K.; Park YG.; Ko Y. Association between alcohol consumption and periodontal disease: the 2008 to 2010 Korea national health and nutrition examination survey. *J Periodontol*, 2014;85(11):1521-28.

Planas R, Montoliu S, Balleste B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-94.

Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-94.

Ratib S, West J, Fleming KM. Liver cirrhosis in England-an observational study: are we measuring its burden occurrence correctly? *BMJ Open* 2017;7:e013752.

Rinčić, G.; Božić D, Badovinac A. et al. Association Between Periodontitis and Liver Disease. *Acta Clin Croat* 2021; 60:510-5182021;60(3):510–8.

Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM, et al. Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1574-1586.

Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718-23.

Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-20.

Sandler HC, Stahl SS. Prevalence of periodontal disease in a hospitalized population. *J Dent Res* 1960; 39: 439–449.

Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.

Serrano, C.; Suarez, E. Prevalence of severe periodontitis in a Colombian adult population. *J Int Acad Periodontol*, 2019;21(2):53-62.

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

Singer RH, Stoutenberg M, Feaster DJ, Cai J, Hlaing WM, Metsch LR. The association of periodontal disease and cardiovascular disease risk: Results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *J Periodontol*, 2018;89(1):840-57.

Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol* 1896;19:312-26.

Tandon P., Low G., Mourtzakis M. et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016;14(1):1473-80.

Thomas DL. Global Elimination of Chronic Hepatitis. *N Engl J Med* 2019;380:2041-2050.

Tonetti, M. S.; Greenwell, H.; Kornman, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. v. 89, Suppl 1:S159-S172, 2018.

Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020;73:842-854.

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383:1749-61.

Turco L, Villanueva C, La Mura V, et al. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:313-327 e6.

Vettore MV.; Marques RAA.; Peres MA. Desigualdades sociais e doença periodontal no estudo SBBrazil 2010: abordagem multinível. Rev Saúde Pública, 2013;47(3):29-39.

Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology 2014;60:715-35.

Weiss N, Barbier Saint Hilaire P, Colsch B, et al. Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic encephalopathy. J Hepatol 2016;65:1120-1130.

Weintraub, J. A., Mitnik, G. L. & Dye, B. A. Oral Diseases Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States. J Dent Res , 2019;(98):1219-26. doi: 10.1177/0022034519866442.

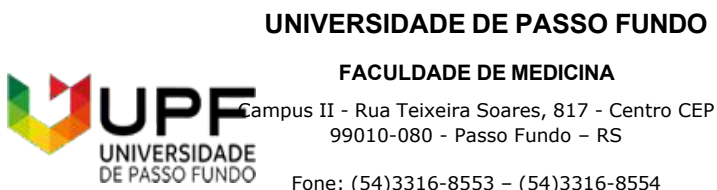
Widita E, Yoshihara A, Hanindriyo L, Miyazaki H. Relationship between clinical periodontal parameters and changes in liver enzyme levels over an 8-year period in an elderly Japanese population. J Clin Periodontol. 2018;45(3):311–21.

Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, et al. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. Metab Brain Dis 1998;13:379-89.

Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2014;20:7312-24.

ANEXOS

Anexo 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

FACULDADE DE MEDICINA

Campus II - Rua Teixeira Soares, 817 - Centro CEP
99010-080 - Passo Fundo - RS

Fone: (54)3316-8553 – (54)3316-8554

e-mail: direcao_fm@upf.br

Prezado(a) participante:

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Doenças odontológicas em pacientes com cirrose hepática: Um estudo

transversal”, de responsabilidade dos Professores Fernando Fornari e Lisia Hoppe.

O objetivo é descrever a prevalência das doenças odontológicas nos pacientes com cirrose hepática, atendidos nos ambulatórios e setores de internação do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo-RS. Você está sendo convidado porque apresenta doença crônica do fígado. A pesquisa será conduzida nas dependências do HSVP, durante um atendimento de rotina com o seu médico, no consultório ou quando internado. Após a leitura e assinatura deste consentimento, você responderá alguns questionários e terá sua boca examinada por um dentista do grupo de pesquisa. Serão feitos alguns testes físicos simples para pesquisa de sarcopenia (aperto de mão e caminhar um trecho curto no próprio HSVP).

Os riscos em participar desta pesquisa serão desconforto ou agitação emocional ao responder os questionários e realizar os testes de avaliação de sarcopenia. Você poderá ter algum desconforto durante o exame da boca. Mas não haverá uso de equipamentos odontológicos que lhe causem dor forte. Caso se sinta prejudicado por qualquer motivo a aceitação deste termo não o impede de buscar indenização. Você poderá ter benefício em participar da pesquisa. Caso seja identificado problema dentário importante, você será encaminhado para atendimento na clínica odontológica da UPF, dentro de suas possibilidades e respeitando a agenda da clínica. E você poderá ajudar outros pacientes com sua colaboração e informações. Sua participação nesta pesquisa não é obrigatória e você pode desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento. Sua identidade escrita no termo será mantida sob sigilo e não haverá custo algum para você. Um relatório final com os resultados da pesquisa será disponibilizado a você. O banco de dados da pesquisa, na forma digital, será mantido em sigilo por 5 anos pelo pesquisador responsável, quando será deletado.

Caso você tenha dúvidas sobre a pesquisa ou caso se considere prejudicado na sua autonomia, você pode entrar em contato com o Prof. Fernando Fornari (54 996921636) ou com o comitê de ética em pesquisa da UPF (endereço: Universidade de Passo Fundo Campus I | BR 285, Km 292 | Bairro São José, CEP 99052-900, Passo Fundo-RS) pelo fone (54) 3316 8157 (de segunda a sexta-feira, das 8 às 12 horas e das 13:30 às 17:30 horas). Agradecemos sua colaboração e solicitamos a sua assinatura de autorização neste termo, que será também assinado pelo pesquisador responsável (duas vias), sendo que uma ficará com você.

Passo Fundo, ____ de ____ de 202__

Nome do (a) participante: _____Assinatura:_____

Nome do (a) pesquisador (a): _____Assinatura:

Anexo 2. Planilha de dados odontológicos e médicos

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Data de nasc.: ____ / ____ / ____ Idade: ____ Sexo: _____

Peso: _____ Altura: _____

Naturalidade: _____ Profissão: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____

ANAMNESE:

Queixa principal: _____

P.A: _____

Está ou esteve em tratamento médico nos últimos 6 meses? _____

Qual? _____

Está tomando algum medicamento: _____ Qual: _____

Tem tido desmaios ou tonturas: _____

Usa marcapasso ou válvula cardíaca: _____

Quando se machuca, sangra muito ou demora para cicatrizar: _____

Já teve alguma doença grave? _____

SAÚDE BUCAL

Respira pelo nariz? _____

Range os dentes? _____

Hábito de mascar chicle ou bala? _____

Ingere muito doce? _____

ANÁLISE DA PROFUNDIDADE DE SONDAGEM PERIODONTAL:

(1) vestibulo-mesial (2) vestibular (3) vestibulo-distal (4) linguo-distal (5)
lingual (6) linguo-distal

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO MASTIGATÓRIA:

- A) Normal ()
- B) Regular ()
- C) Reduzida ()

	38	37	36	35	34	33	32	31	21	22	23	24	25	26	27	28	
PLACA	[Grid]																
SANGRAMENTO	[Grid]																
SONDAGEM	D	[Grid]															
	V	[Grid]															
	M	[Grid]															
	L	[Grid]															
FURCA	[Grid]																
RECESSÃO	[Grid]																
MOBILIDADE	[Grid]																

IP : _____

IS: _____

	38	37	36	35	34	33	32	31	21	22	23	24	25	26	27	28	
PLACA	[Grid]																
SANGRAMENTO	[Grid]																
SONDAGEM	D	[Grid]															
	V	[Grid]															
	M	[Grid]															
	L	[Grid]															
FURCA	[Grid]																
RECESSÃO	[Grid]																
MOBILIDADE	[Grid]																

IP : _____

IS: _____

Risco de Atividade a Doença: ☐ Alto ☐ Médio ☐ Baixo

		<i>Nunca</i>	<i>Difícilmente</i>	<i>Ocasionalmente</i>	<i>Frequentemente</i>	<i>Sempre</i>
1	Sinto a boca seca	1	2	3	4	5
2	Sinto os lábios secos	1	2	3	4	5
3	Sinto a boca seca durante as refeições	1	2	3	4	5
4	Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos	1	2	3	4	5
5	Tenho dificuldade em comer alimentos secos	1	2	3	4	5

Este questionário tem a finalidade de informar dados para contribuir na pesquisa, É CONFIDENCIAL e deve ser entregue ao CD. Declaro que as informações acima são verdadeiras e me comprometo a informar qualquer alteração em meu estado de saúde durante o tratamento.

Passo Fundo, / / .

--FICHA AVALIAÇÃO --

(PACIENTES ATENDIDOS AMBULATORIALMENTE PELO SERVIÇO DE HEPATOLOGIA/HSVP)

Anamnese:

Nome: _____

Nº ATEND: _____

DN: _____

Preenchedor: _____

Sexo: _____ Cor: _____

Data acompanhamento amb.: _____

Motivo da internação: _____

Internação Prévia em UTI: _____

Transfusões Prévias: _____

História Etílico/Tabagismo: _____

Comorbidades prévias: _____

Diagnóstico prévio Dç Gastroenterológica: _____

Internações prévias: _____

Medicações prévias: _____

História de intolerância alimentar: _____

Exame Físico:

PA: _____ FC: _____ Peso: _____ Altura: _____

Icterícia: _____

Hepatomegalia: _____ Esplenomegalia: _____

Ascite: _____ Edema em Msis: _____

Distensão Jugular: _____

Exames Laboratoriais:

Ht/Hb: _____ VCM/HCM: _____

Plaquetas _____

Na: _____ K: _____ Ur: _____ Cr: _____

TGO: _____ TGP: _____ FA: _____ GGT: _____

Albumina: _____ TP/KTTP: _____

Bilirrubinas (Total/ Frações): _____

CHILD: _____

MELD: _____

Sorologias:

HAV: _____ HBV: _____ HCV: _____ (Genótipo?)

Anticorpos: _____

AFP: _____

Exames de Imagem:

USG ABD: _____

Mais de 6 meses: s () n ()

TC ABD: _____

Endoscopia: _____

Motivo exame: _____

Conduta frente aos achados: _____

Colonoscopia: _____

Motivo exame: _____

Conduta frente aos achados: _____

Anexo 3 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doenças odontológicas em pacientes com cirrose hepática: Um estudo transversal

Pesquisador: Fernando Fornari

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61135322.9.0000.5342

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.619.521

Apresentação do Projeto:

A ocorrência de doenças odontológicas em pacientes com cirrose hepática ainda é pouco estudada. Graus diversos de insuficiência hepática, aliados a dificuldades na higiene oral inerentes ao comportamento de pacientes com cirrose por alcoolismo, podem favorecer a instalação de diversas condições orais, particularmente doença periodontal e disfunção mastigatória. Estas condições odontológicas, por sua vez, podem contribuir para a piora da insuficiência hepática, servindo como porta de entrada para translocação bacteriana, aporte de mediadores inflamatórios em nível sistêmico e sarcopenia.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é descrever a prevalência de doenças e condições odontológicas em pacientes com cirrose hepática.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores, os riscos em participar desta pesquisa serão desconforto ou agitação emocional ao responder os questionários e realizar os testes de avaliação de sarcopenia. Você poderá ter algum desconforto durante o exame da boca. Mas não haverá uso de equipamentos odontológicos que lhe causem dor forte. Como benefício, caso seja identificado problema dentário importante, o paciente será encaminhado para atendimento na clínica odontológica da UPF, respeitando a vontade e as possibilidades do paciente, e conforme a agenda da clínica.

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - 4º andar Centro Administrativo

Bairro: São José

CEP: 99.052-900

UF: RS

Município: PASSO FUNDO

Telefone: (54)3316-8157

E-mail: cep@upf.br

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O desenho do estudo é individuado, observacional, do tipo inquérito, envolvendo pacientes com cirrose hepática atendidos no Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo. Serão selecionados 323 pacientes consecutivos com cirrose hepática, ambulatoriais ou internados, atendidos entre setembro de 2022 e março de 2023. Será realizada coleta de dados odontológicos, incluindo um exame oral, e coleta de dados médicos (dados clínicos, laboratoriais e de imagem, com classificação funcional e prognóstica da cirrose).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa foi apresentado de maneira completa e adequada. Os compromissos do pesquisador e das instituições estavam presentes. O protocolo foi considerado claro em seus aspectos científicos e metodológicos.

Recomendações:

Após o término da pesquisa, o CEP UPF solicita: a) A devolução dos resultados do estudo aos sujeitos da pesquisa ou a instituição que forneceu os dados; b) Enviar o relatório final da pesquisa, pela plataforma, utilizando a opção, no final da página "Enviar Notificação"+ relatório final.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, este Comitê, de acordo com as atribuições definidas na Resolução n. 466/12, do Conselho Nacional da Saúde, Ministério da Saúde, Brasil, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa na forma como foi proposto.

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_BASICAS_DO_PROJETO_1991727.pdf	01/08/2022 16:56:57		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	01/08/2022 16:56:02	Fernando Fornari	Aceito
Declaração de Pesquisadores	pesqnaoiniciada.pdf	30/07/2022 21:54:27	Fernando Fornari	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoHSVP.pdf	30/07/2022 21:54:17	Fernando Fornari	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE300722.pdf	30/07/2022 21:54:03	Fernando Fornari	Aceito

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer: 5.619.521

Justificativa de Ausência	TCLE300722.pdf	30/07/2022 21:54:03	Fernando Fornari	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCirroseEDoencasOrais.pdf	30/07/2022 21:53:52	Fernando Fornari	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PASSO FUNDO, 01 de Setembro de 2022

Assinado por:
Felipe Cittolin Abal
(Coordenador(a))

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - 4º andar Centro Administrativo
Bairro: São José **CEP:** 99.052-900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 **E-mail:** cep@upf.br

Página 03 de 03

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – ARTIGO SUBMETIDO

TÍTULO DO ARTIGO²

Resumo:

Palavras-chave:

Abstract:

Key words:

Texto do artigo

² Identificação do autor

