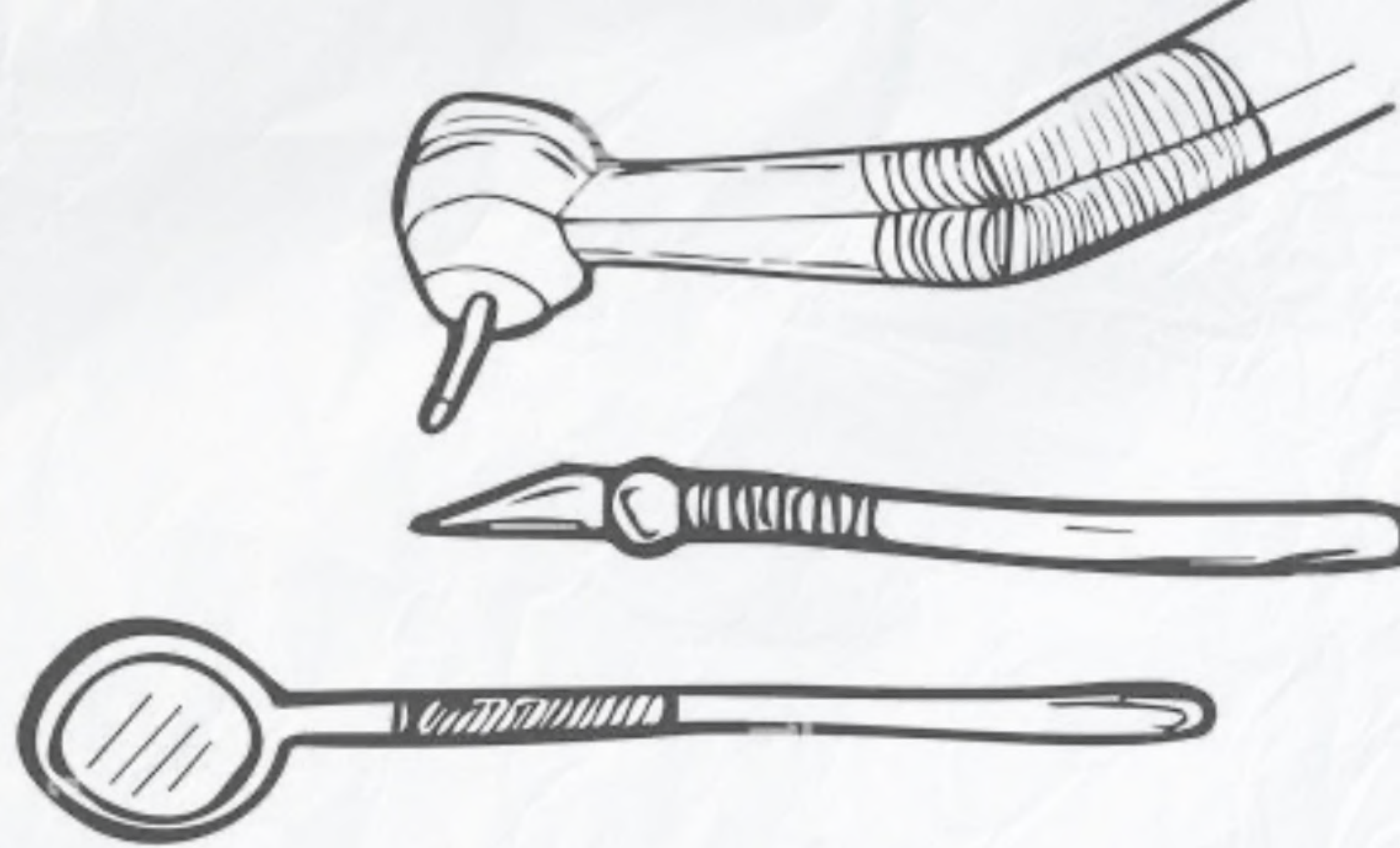
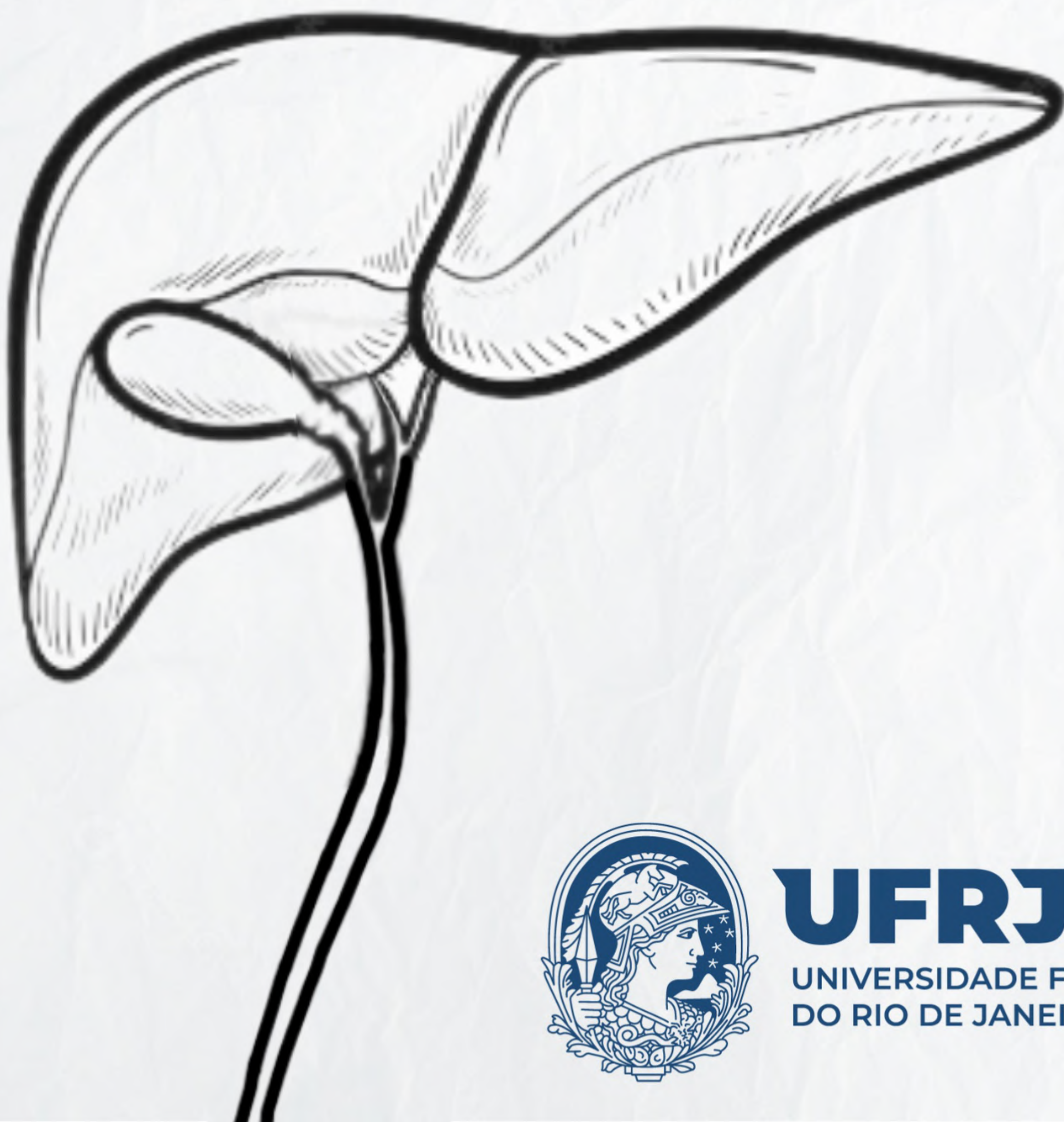




GUIA PRÁTICO PARA O MANEJO
ODONTOLÓGICO DO PACIENTE COM

CIRROSE HEPÁTICA



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

AUTORES:



Larissa Menezes Maia

Aluna de graduação do curso de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ



Jefferson da Rocha Tenório

Professor adjunto de Estomatologia do Departamento de Patologia e Diagnóstico oral da Faculdade de Odontologia da UFRJ



Bruno Augusto Benevenuto de Andrade

Professor adjunto de Patologia do Departamento de Patologia e Diagnóstico oral da Faculdade de Odontologia da UFRJ



Israel Leal Cavalcante

Doutorando em Patologia e Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia da UFRJ e Docente do Curso de Odontologia da UNIFOR

FICHA CATALOGRÁFICA:

U58

Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Guia prático para o manejo odontológico do paciente com cirrose hepática[recurso eletrônico]. / Maia, Larissa Menezes...[et.al].— Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, [Faculdade de Odontologia (UFRJ)], 2024.

37 p.: il.

Modo de acesso: Adobe Acrobat Reader

Inclui referências

ISBN 978-65-01-07677-5 (recurso eletrônico)

1. Cirrose Hepática- complicações. 2.Periodontite. 3.Odontólogos. 4. Saúde Bucal. 5. Odontologia. I. Maia, Larissa Menezes. II. Tenório, Jefferson da Rocha. III. Andrade, Bruno Augusto Benevenuto de. IV. Cavalcante, Israel Leal. V. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Odontologia (UFRJ).

CDD 616.3624

Ficha catalográfica elaborada por Roberta Cristina Barboza Galdencio CRB - 7 5662

OBJETIVO:

“

O objetivo desse trabalho é confeccionar um guia prático de manejo odontológico para o atendimento a pacientes com cirrose hepática a fim de possibilitar abordagens mais assertivas e disseminar informações importantes acerca destes pacientes.

”



SUMÁRIO:

✓ 1. Introdução	1
✓ 2. Fígado e suas funções	2
✓ 3. Cirrose Hepática	3
✓ 4. Principais causas da cirrose	4
✓ 5. MELD	5
✓ 6. Cirrose compensada	7
✓ 7. Principais complicações da cirrose	12
✓ 8. Manifestações orais	19
✓ 9. Manejo odontológico	24
✓ 10. Conclusão	29
✓ 11. Referências	30



1. INTRODUÇÃO:

“

O entendimento sobre o que é a cirrose hepática e suas complicações é fundamental para a garantia de segurança tanto para os pacientes quanto para os profissionais.

Esse material foi confeccionado com o objetivo de informar e orientar você, cirurgião-dentista, acerca do manejo odontológico desses pacientes sistemicamente comprometidos.

”



2.O FÍGADO E SUAS FUNÇÕES:

O fígado é o **maior órgão abdominal existente** e desempenha múltiplos papéis importantes, como:



Formação de fatores de coagulação, anticoagulação e fibrinólise



Metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas



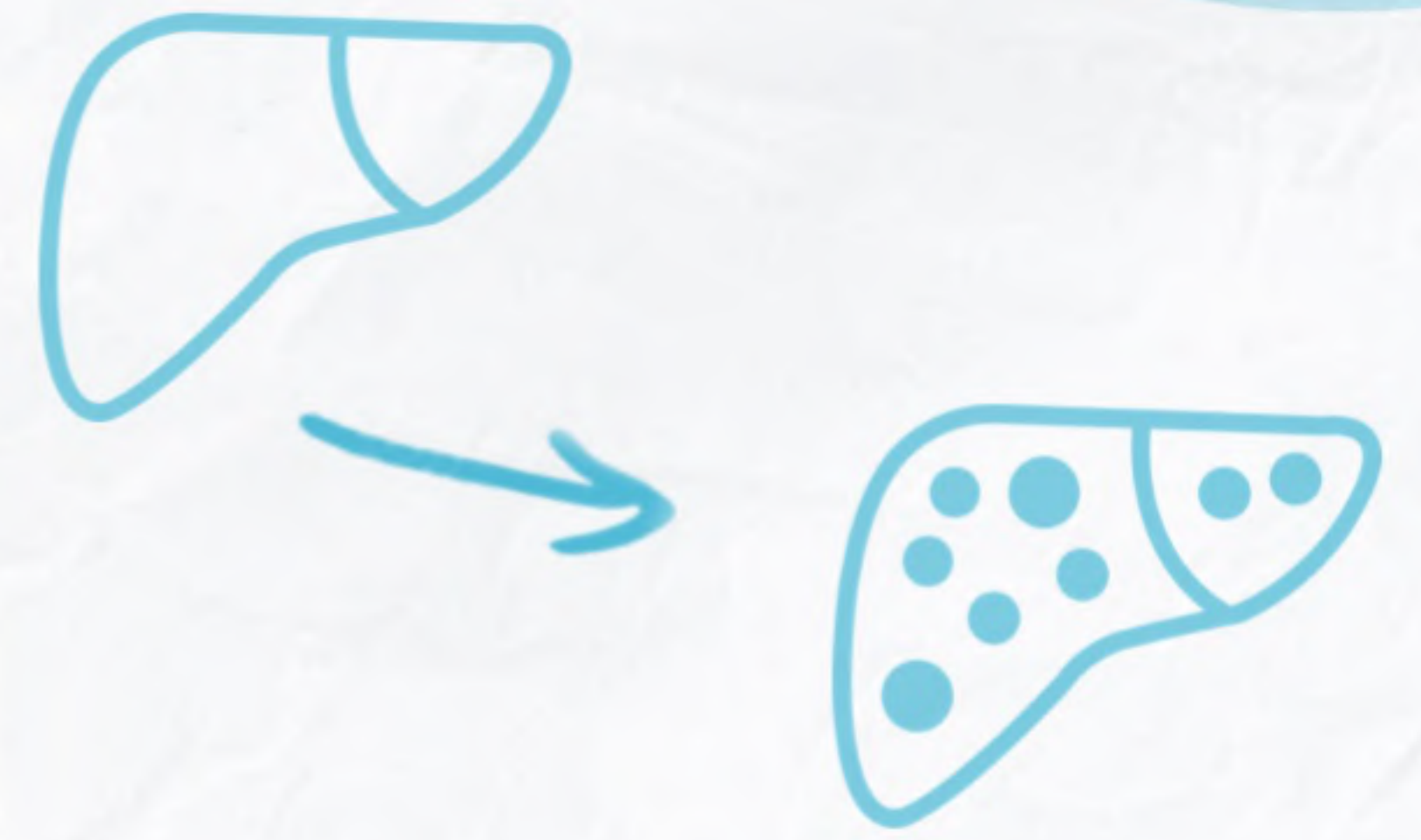
Processamento de fármacos e hormônios



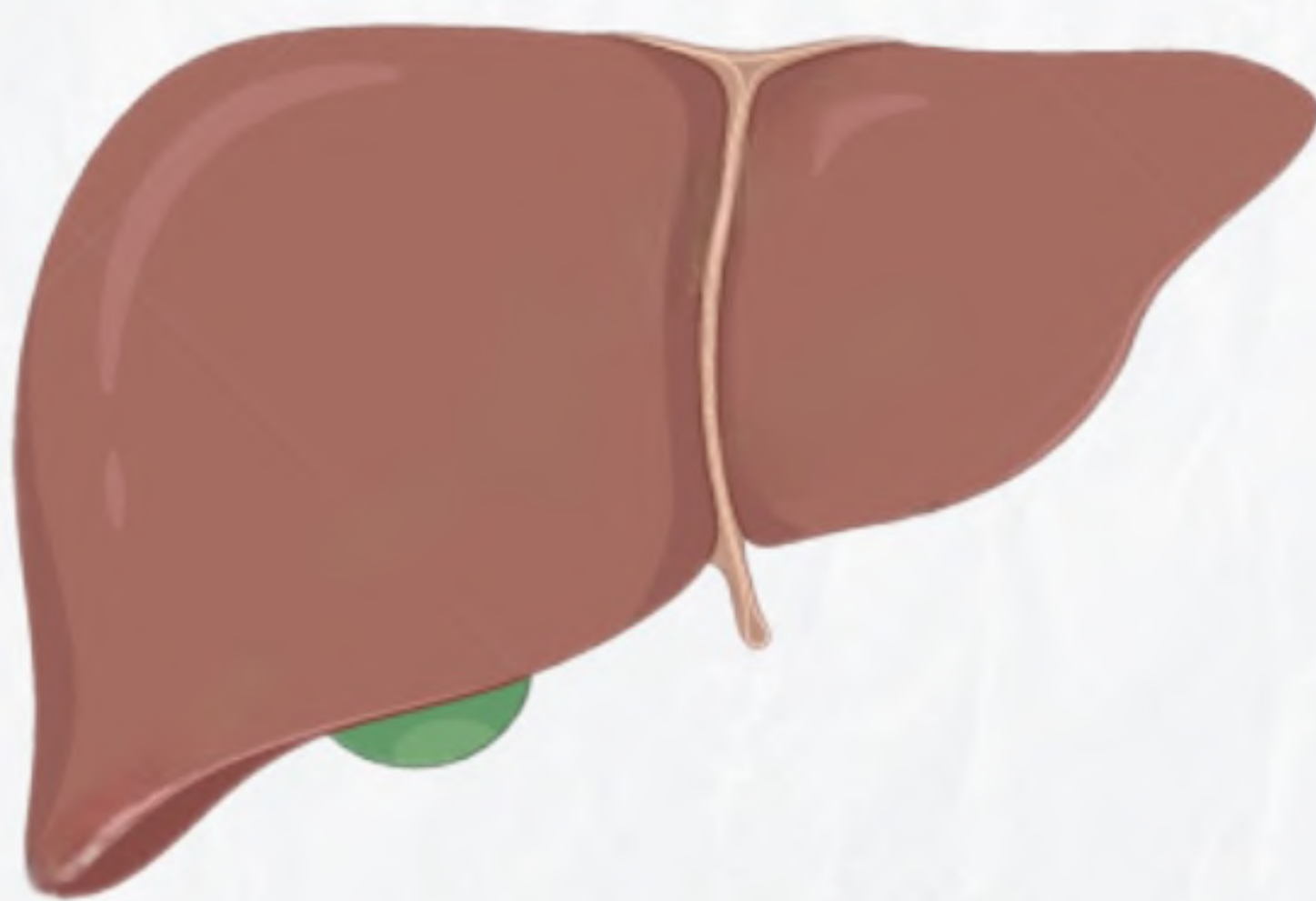
Sintetização e secreção da bile

Entre muitas
outras funções!

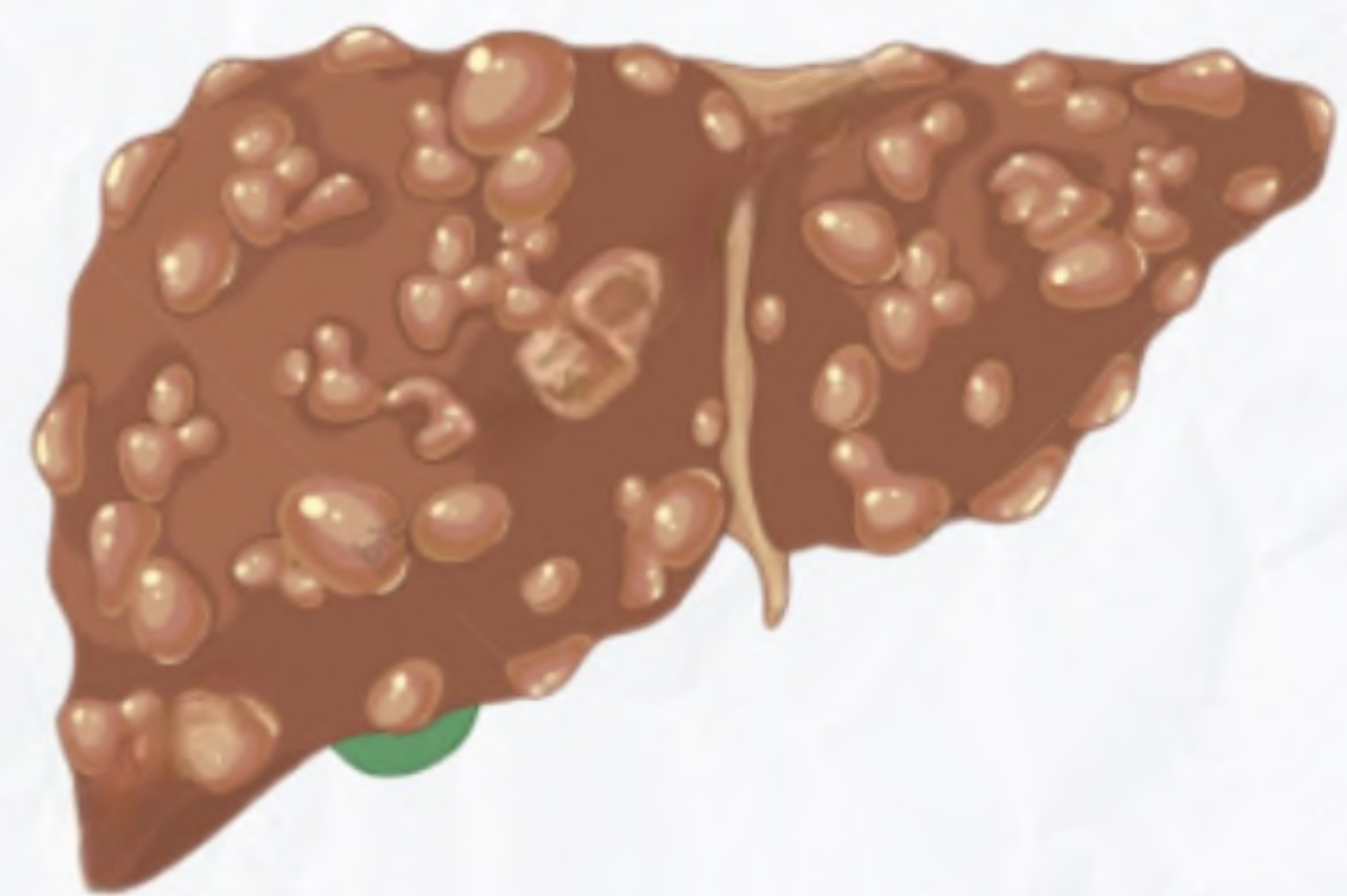
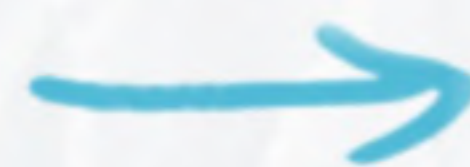
3.CIRROSE HEPÁTICA:



A cirrose hepática pode ser definida como **o estágio final das doenças hepáticas crônicas**, na qual suas células (hepatócitos) são substituídas por tecido fibroso pouco funcional, levando à insuficiência do órgão.



Fígado normal



Fígado cirrótico

O fígado cirrótico, diferente do fígado normal, não apresenta uma superfície lisa e se encontra coberto por múltiplos nódulos. Uma vez **alterada a arquitetura do fígado**, ele tem suas funções comprometidas.

4.PRINCIPAIS CAUSAS DA CIRROSE:



Doença hepática gordurosa não alcoólica



Alcoólica



Autoimune



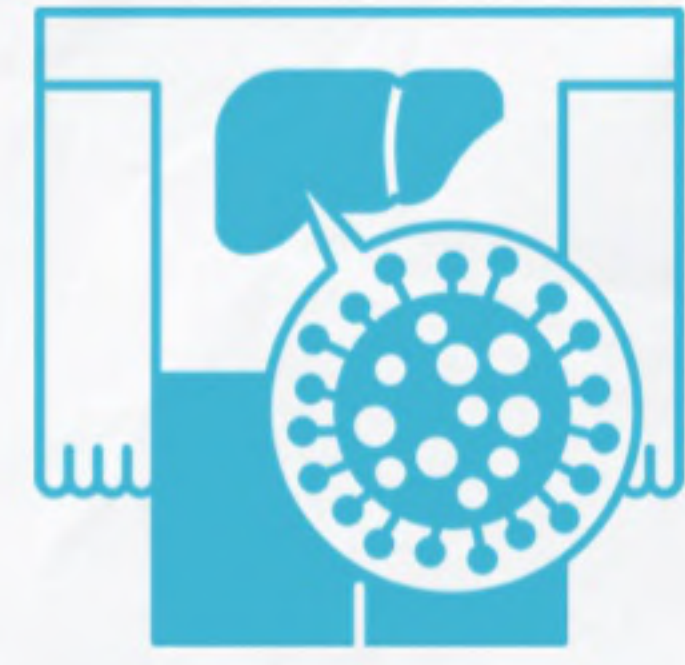
Hepatite virais (principalmente B e C)



Colestáticas



Criptogênica (de origem desconhecida)



5. MELD:

O Meld (Model for End-Stage Liver Disease) é um sistema matemático que serve para **estimar o risco de morte em 3 meses**. Esse sistema:

- Auxilia a alocar pacientes na fila do transplante
- É determinante no diagnóstico e permite definir o prognóstico e a terapia mais efetiva

Os **exames** envolvidos são:

INR

Bilirrubina

Creatinina

MELD X MORTALIDADE EM 3 MESES:

≥ 40	→	100% DE RISCO
30-39	→	83% DE RISCO
20-29	→	76% DE RISCO
10-19	→	27% DE RISCO
$10 <$	→	4% DE RISCO



FIQUE LIGADO



A cirrose pode ser **compensada** ou **descompensada** de acordo com o desenvolvimento de **complicações**

Uma vez descompensada, a cirrose torna-se uma **doença sistêmica**, podendo acometer múltiplos órgãos e causando diversos prejuízos ao indivíduo.



6.CIRROSE COMPENSADA:

Trata-se da **fase inicial da cirrose hepática**, na qual já é possível observar:

- ↳ Insuficiência hepática
- ↳ Hipertensão portal

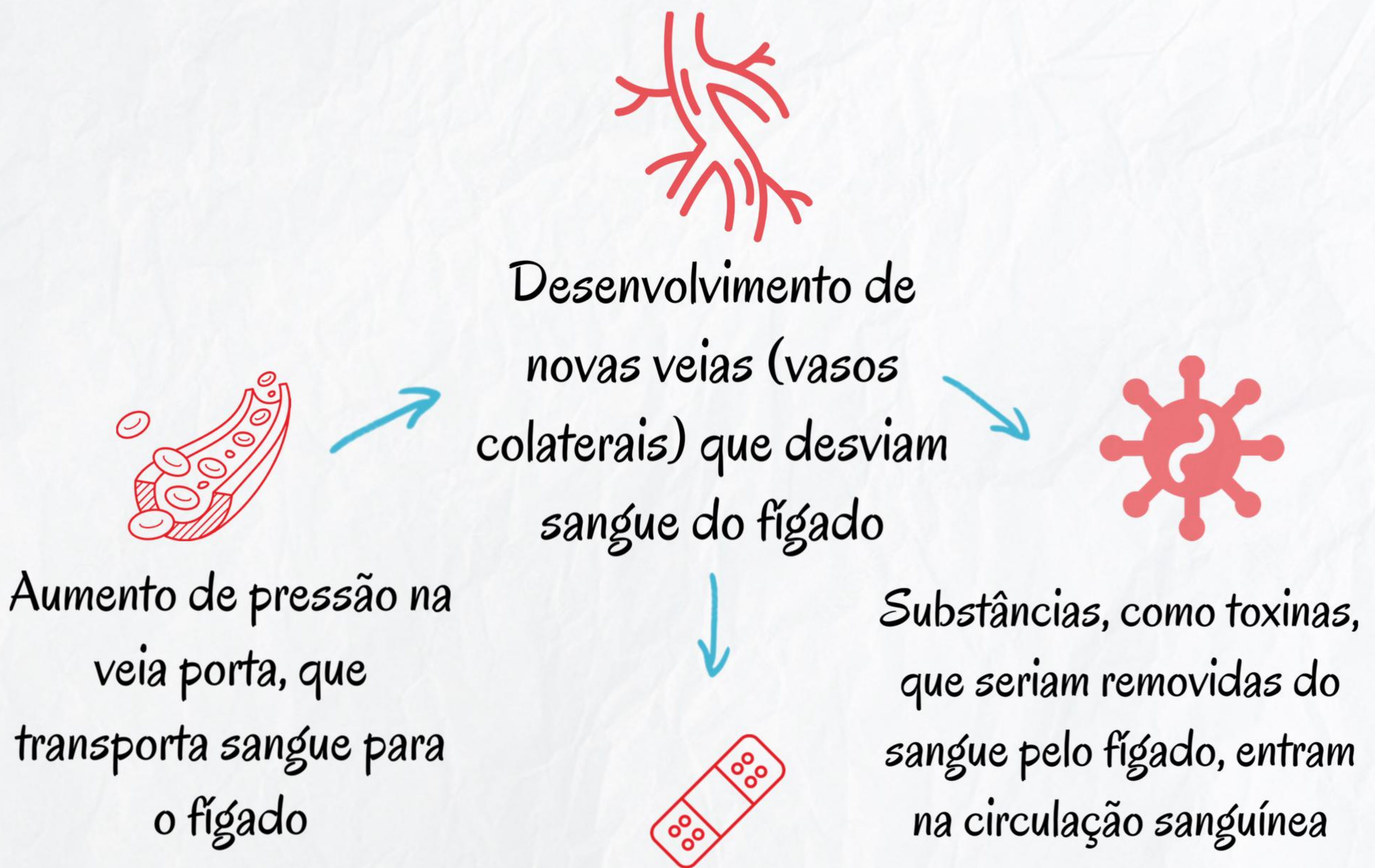


Hoje em dia, o tratamento da cirrose compensada consiste na prevenção do desenvolvimento da descompensação



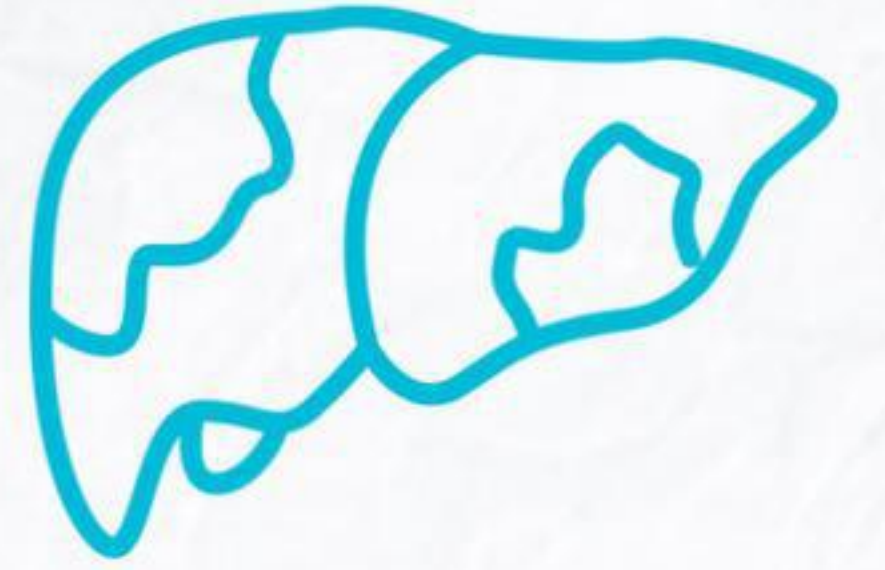
HIPERTENSÃO PORTAL:

É uma **alteração hemodinâmica** causada pelo congestionamento do sangue e responsável por propiciar o desenvolvimento de diversas **complicações iniciais da cirrose hepática**, como varizes porto-sistêmicas, hemorragia digestiva alta, esplenomegalia e hiperesplenismo



Essas veias dilatadas são frágeis e propensas ao sangramento, podendo gerar resultados fatais

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA:



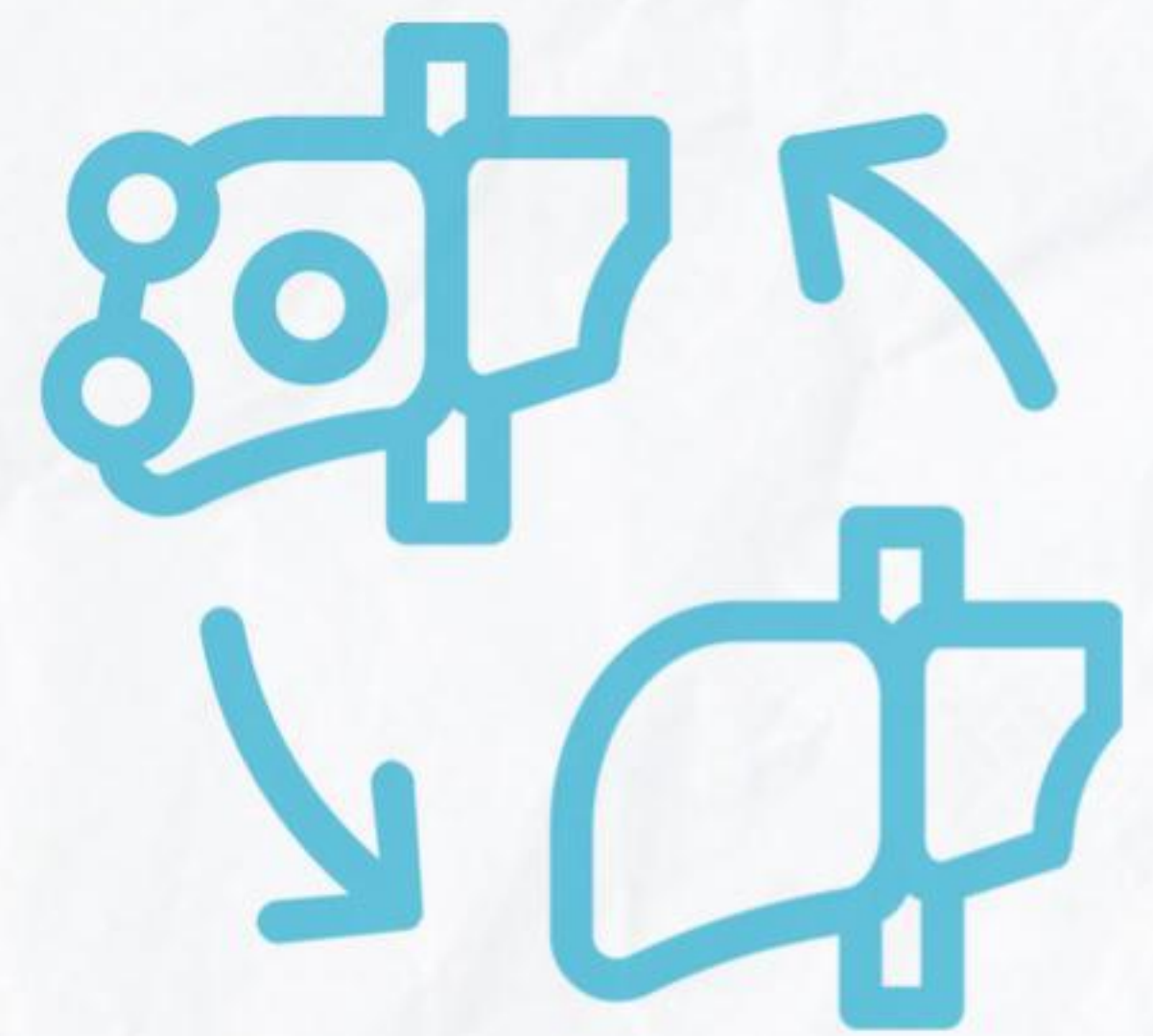
Seus primeiros indícios surgem na cirrose hepática compensada e vão se intensificando conforme a doença avança



Entre os sintomas, o paciente pode apresentar **icterícia**, na qual a pele, mucosa e esclera dos olhos ficam amareladas.



Essa condição pode ser **uma das primeiras manifestações clínicas** a aparecer no paciente cirrótico, que nas fases iniciais da doença pode nem saber ainda que está com cirrose hepática



Quando a insuficiência hepática atinge seu estágio mais grave, a melhor conduta passa a ser o **transplante de fígado**

VARIZES PORTOSSISTÊMICAS:

São umas das **complicações diretas da hipertensão portal**, caracterizadas pelo surgimento de vasos colaterais portossistêmicos



esses vasos desviam o
fluxo venoso que iria para o
fígado!



As varizes, localizadas preferencialmente na porção distal do esôfago e no fundo gástrico, podem romper causando **sangramento gastrointestinal súbito e catastrófico**

ESPLENOMEGALIA E HIPERESPLENISMO:



O baço apresenta função na maturação dos linfócitos e na remoção de células antigas.



ESPLENOMEGALIA

é caracterizada pelo aumento do baço por conta da maior quantidade de sangue no órgão



HIPERESPLENISMO

é o sequestro de elementos figurados do sangue que ainda eram viáveis.



Entre as **consequências** do hiperesplenismo, temos:

- Anemia
- Trombocitopenia
- Leucopenia



Baço
normal



Baço
esplênico

7. PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DA CIRROSE HEPÁTICA

Quando a cirrose sai da fase compensada e começa a apresentar complicações mais graves, dizemos que trata-se de uma cirrose descompensada.

As principais complicações da cirrose que serão abordadas são:



Ascite



Síndrome da disfunção imune associada à cirrose



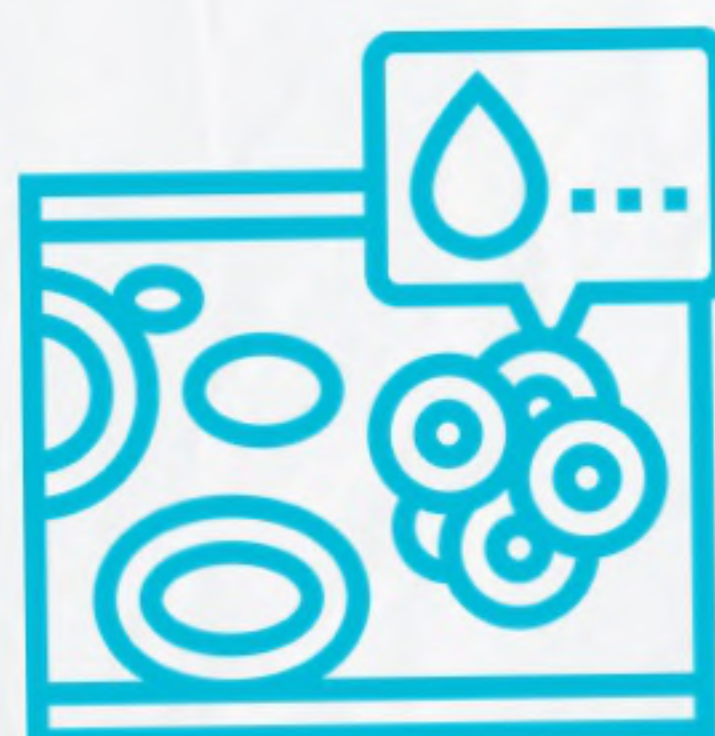
Osteopenia/ osteoporose



Peritonite bacteriana espontânea



Encefalopatia hepática



Coagulopatia

ASCITE:



A ascite pode ser definida como o **acúmulo de líquido na região abdominal** do paciente, na maior parte das vezes relacionado à cirrose hepática, sendo uma das manifestações mais comuns.



Uma vez que se desenvolva, as taxas de mortalidade relacionadas à ascite são altas. Tendo em vista a **incidência e o mau prognóstico**, saber manejar esse paciente é essencial.

O tratamento pode ser **conservador**, com restrição de sódio e terapia diurética ou **invasivo**, por meio de paracentese

Paracentese é um procedimento de remoção do líquido ascítico, por meio de uma punção na cavidade peritoneal

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA:



A encefalopatia hepática pode ser definida como a **deterioração cerebral em função de uma doença hepática grave**, sendo considerada uma das complicações mais graves da cirrose hepática.



Essas alterações são resultado da **acumulação de substâncias tóxicas no cérebro**, como a amônia, que em condições normais seriam adequadamente eliminadas pelo fígado.

Uma vez instaurada essa condição, o paciente apresenta um **elevado impacto em sua qualidade de vida**, podendo estar mais propenso a quedas e acidentes.

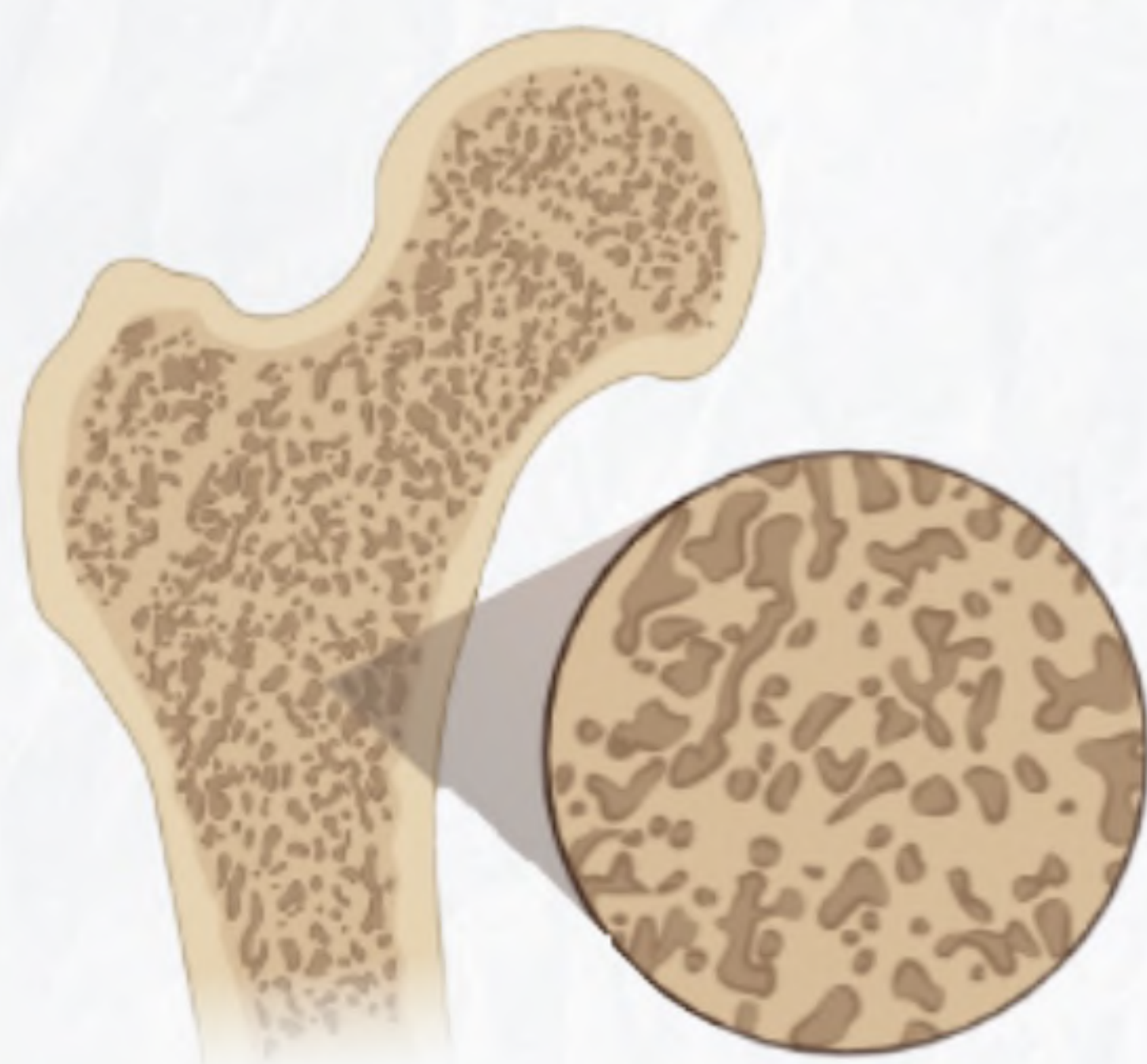


Os estágios variam, desde confusão mental, alterações no comportamento e distúrbios de humor **até o coma**.

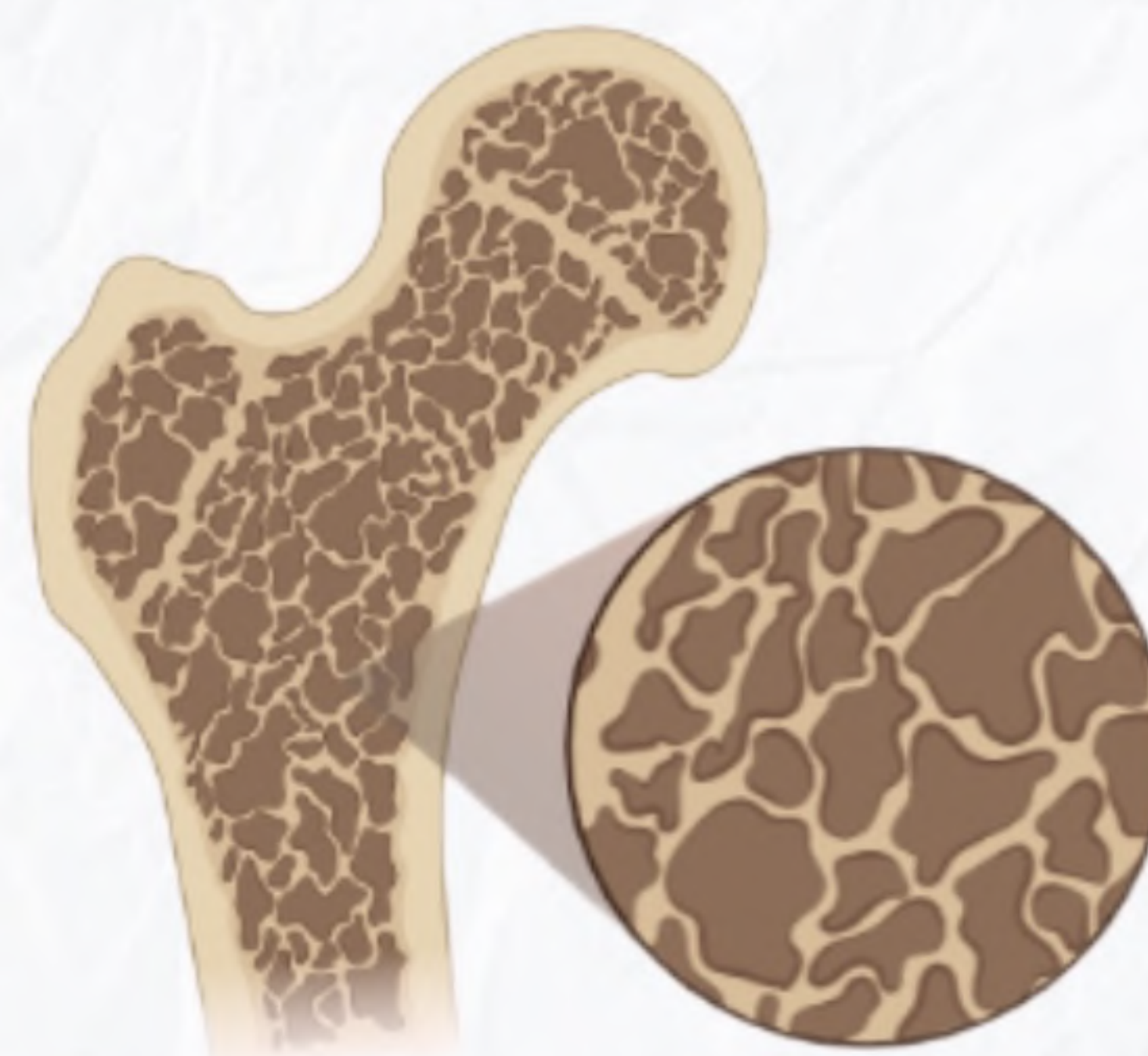
OSTEOPENIA / OSTEOPOROSE:



A osteopenia é uma condição relacionada a **perda gradual de massa óssea**. Esse processo pode levar a situações mais graves, como a **osteoporose**, que é a doença degenerativa dos ossos.



Osso saudável



Osso osteoporótico

Esse quadro pode estar associado a diversos fatores, como:

- Deficiência de vitamina D
- Alcoolismo adjacente
- Excesso de bilirrubina

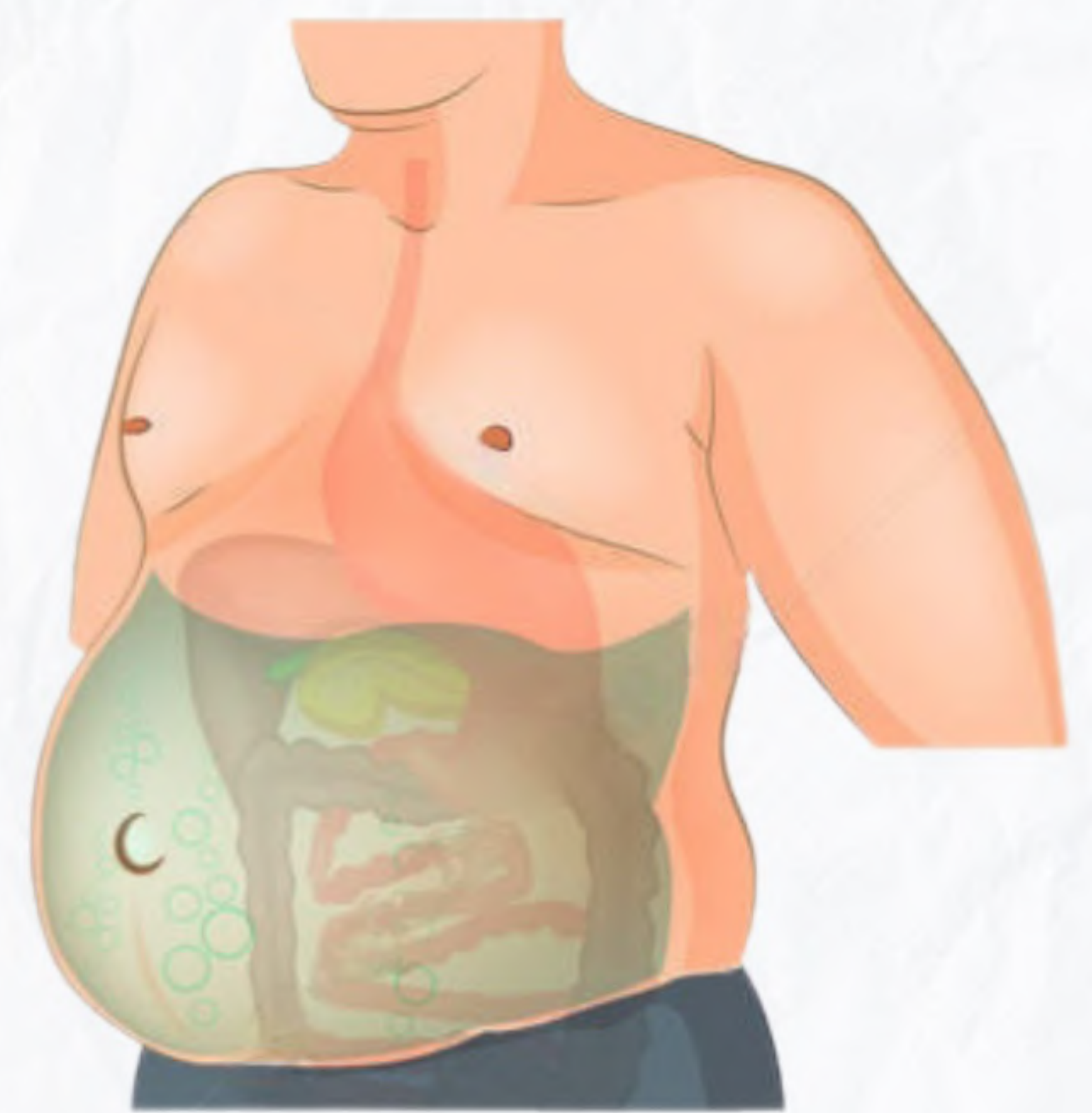


PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA:



A peritonite bacteriana espontânea se refere à uma **infecção do líquido ascítico** previamente estéril, por conta de uma translocação bacteriana somada ao supercrescimento bacteriano intestinal, **frequentemente encontrado em cirróticos**

As manifestações clínicas variam e vão desde um quadro mais assintomático até o mais grave, sendo sempre necessária a análise do líquido ascítico.



É considerada, pela maioria dos autores, a infecção mais comum observada em cirróticos.

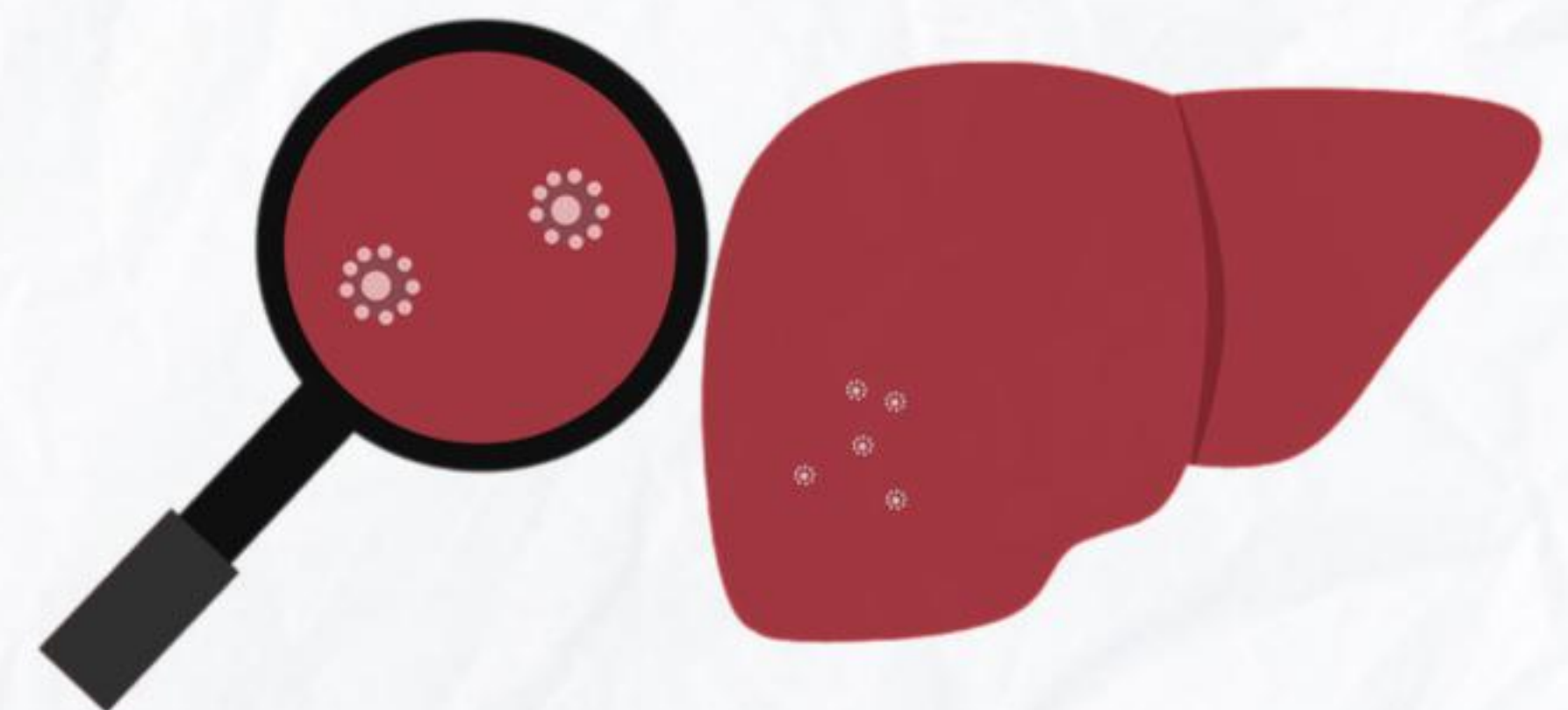
COAGULOPATIA:



Distúrbios na coagulação **são comuns em pacientes com cirrose hepática** justamente pelas funções do fígado relacionadas aos fatores pró-coagulantes, anti-coagulantes e fibrinolíticos.

A coagulopatia na cirrose hepática é resultante da:

- diminuição da síntese e função dos fatores da coagulação;
- diminuição do número de plaquetas;
- diminuição da agregação plaquetária.



Os pacientes com suspeita de um distúrbio de coagulação devem ser submetidos a alguns exames, como **Tempo de protrombina (TP)**; **Tempo de tromboplastina parcial (TTP)** e **Hemograma completo** com contagem de plaquetas

SÍNDROME DA DISFUNÇÃO IMUNE ASSOCIADA À CIRROSE:



A Disfunção Imune Associada à Cirrose (DIAC) é uma consequência da progressão da cirrose hepática, sendo definida como um **desequilíbrio importante do sistema imune do paciente.**



O paciente que apresenta essa condição torna-se **mais susceptível a contrair diversas infecções por falhas em seu sistema de defesa**, o que piora o prognóstico e aumenta os riscos de morte.

O conhecimento acerca do sistema imune do paciente cirrótico pode:

- Auxiliar a **prever complicações clínicas**;
- Ajudar os clínicos na tomada de decisões para estabelecer o **melhor tratamento** possível;
- Prever **possíveis complicações**;
- **A diminuir mortalidade**, principalmente nos quadros mais avançados

8. MANIFESTAÇÕES ORAIS:



Assim como várias doenças de comprometimento sistêmico, a cirrose hepática também causa manifestações orais no paciente.

Entre elas, podemos destacar:



Hipossalivação e xerostomia



Doença periodontal



Varizes linguais



Lesões de cárie

HIPOSSALIVAÇÃO E XEROSTOMIA:



A hipossalivação é a **diminuição do fluxo salivar** enquanto a xerostomia **refere-se à sensação de boca seca**. Ambos podem estar presentes no paciente com cirrose hepática, de forma conjunta ou individual.

A principal causa das duas condições normalmente está reacionada ao **uso de medicamentos específicos** (diuréticos) para o tratamento da disfunção hepática.



Quando a pessoa produz quantidade inferior de saliva, **bactérias podem se desenvolver com mais rapidez** e propiciar a formação de cáries e outros problemas bucais.



O **tratamento** pode envolver:

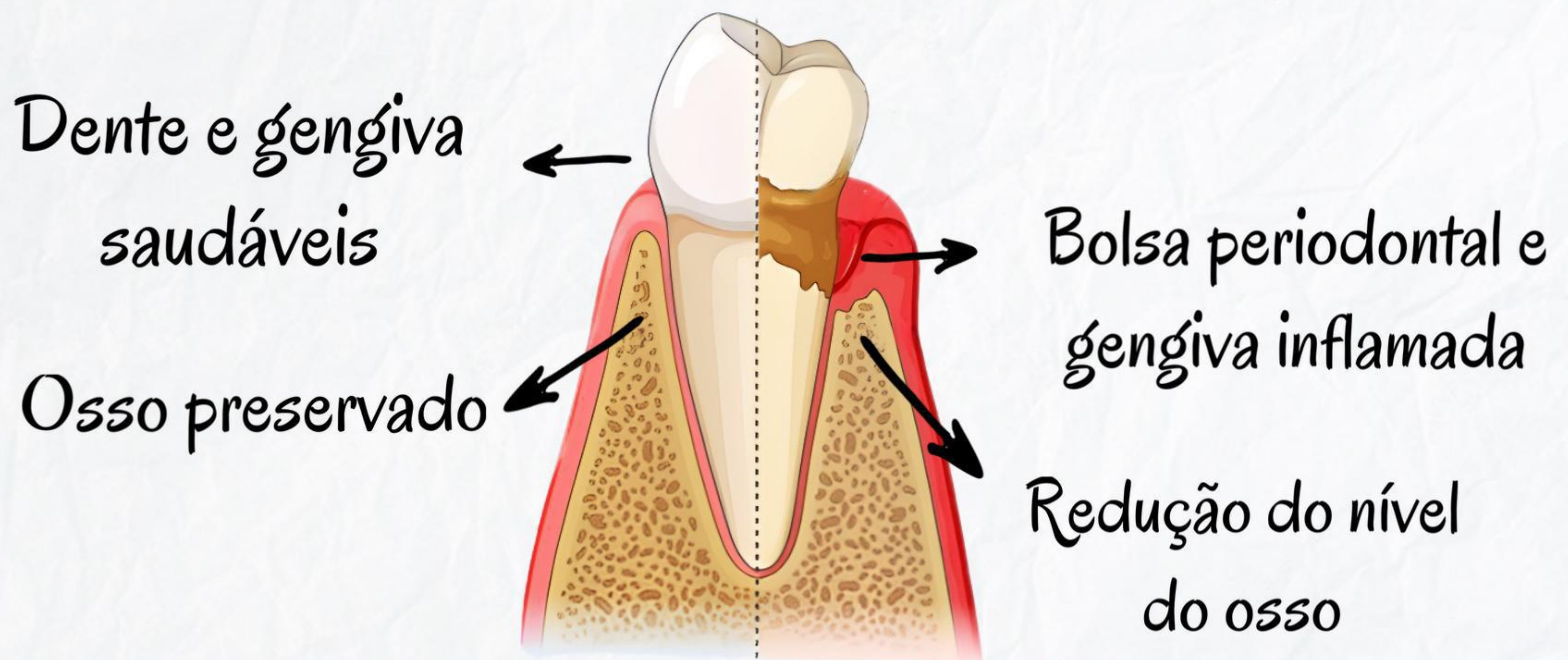
- Usar aplicações de laser de baixa potência para estimular as glândulas salivares;
- Recomendar a ingestão de bastante água;
- Prescrever uso de substitutos e/ou estimulantes salivares



DOENÇA PERIODONTAL:



Sabe-se que pacientes com cirrose mostram **maior severidade da doença periodontal** que indivíduos saudáveis, uma vez que apresentam comprometimento da defesa imunológica sistêmica.



Pacientes com cirrose hepática estão mais propensos à doença periodontal, especialmente pelas falhas do sistema imune

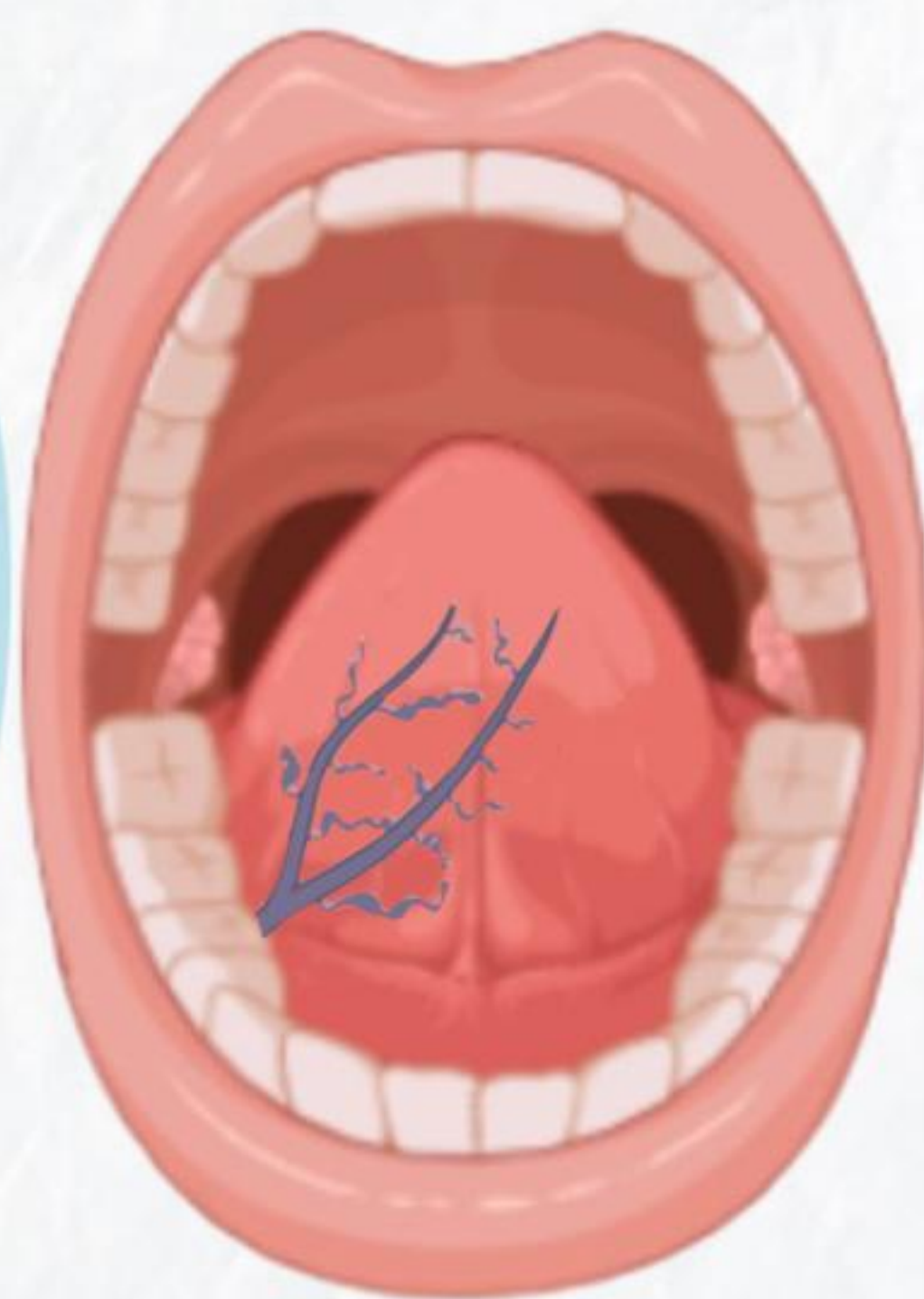
A periodontite severa em pacientes com cirrose pode atuar como uma **fonte de translocação bacteriana e agravar ainda mais a doença hepática**. É importante o controle da saúde oral desses pacientes, por meio de raspagens supra e subgengival além de instrução de higiene oral afim de reduzir focos de infecção e as possíveis complicações.

VARIZES LINGUAIS:



Varizes linguais dizem respeito a **veias dilatadas que se formam na língua**, geralmente pequenas e indolores, associadas à cirrose hepática. Além das varizes linguais, pacientes cirróticos também podem apresentar varizes esofágicas.

É uma das manifestações orais mais comuns em casos de cirrose hepática e é de suma importância a atuação do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar.



Normalmente, não precisam de tratamento. No entanto, por serem mais prevalentes em pacientes cirróticos, representam um bom indicativo da condição.

O tratamento é indicado nos casos em que as varizes estão maiores e/ou causando dor e sangramento.



Entre as opções, temos tratamento **cirúrgico** e **medicamentoso**, com utilização de medicamentos esclerosantes.

LESÕES DE CÁRIE:



As lesões de cárie **são comuns em pacientes com cirrose hepática** e as causas incluem **higiene oral deficiente** somada ao acúmulo de biofilme dental decorrente da **diminuição do fluxo salivar**.

Diversos estudos apontam que as condições bucais dos hepatopatas são insatisfatórias e são indicadas tanto a remoção total de tecido cariado quanto restaurações reabilitadoras.



Vale ressaltar que pacientes candidatos ao transplante hepático precisam estar com a boca livre de focos de infecção afim de que o prognóstico seja o mais favorável possível.

A saliva contém **enzimas** que **são capazes de degradar a parede de peptidoglicana de bactérias** como o *Streptococcus* spp. e o *Staphylococcus* spp.

Em episódios de hipossalivação, essa **defesa natural não ocorre** e isso justifica o elevado índice de cárie nesses pacientes.

9. MANEJO ODONTOLÓGICO:



A conduta do cirurgião-dentista diante de um paciente com doença crônica no fígado **requer cuidado e conhecimento acerca das principais manifestações orais e sistêmicas do paciente** com distúrbio hepático.

Entre os fatores a serem levados em consideração, podemos citar:



Prescrição



Risco de sangramento



Alterações no hemograma



Manejo comportamental



PRESCRIÇÃO:

Uma questão importante relacionada ao paciente com cirrose hepática diz respeito aos **medicamentos a serem ministrados**, especialmente os de ampla metabolização hepática, sob o risco de causar hepatotoxicidade.

A tabela a seguir apresenta os **principais** medicamentos de uso rotineiro com potencial tóxico para o fígado

Classe dos medicamentos	Principais exemplos
Anti-inflamatórios não esteroides	Nimesulida e Ibuprofeno
Antibióticos	Minociclina, Amoxicilina e Clavuvanato
Antifúngicos	Cetoconazol e Fluconazol
Antiretrovirais	Nevirapina e Ritonavir

*Com relação aos anestésicos, de uso rotineiro do cirurgião-dentista, o mais indicado e que apresenta melhor difusão e baixa toxicidade é a **Articaína**, por conta do seu grupo éster.

RISCO DE SANGRAMENTO:



Uma questão muito importante relacionada aos pacientes cirróticos é como a **coagulopatia**, vista na cirrose hepática, pode interferir em seus procedimentos cirúrgicos de rotina.

Indivíduos com CH apresentam evidentes alterações no coagulograma e na contagem de plaquetas.



↓
Por muitos anos, acreditaram que pacientes cirróticos possuíam aumentado risco de sangramento durante procedimentos cirúrgicos

↓
isso é um **MITO**

Recentemente as evidências mostram que o risco de sangramento frente a procedimentos cirúrgicos orais menores é **BAIXO**, sem a necessidade de transfusões sanguíneas, sendo suficiente a adoção de medidas hemostáticas locais

ALTERAÇÕES NO HEMOGRAMA:

Entre as alterações no hemograma apresentadas por pacientes com cirrose hepática, podemos citar anemia, redução de células brancas e plaquetopenia.



A **anemia** é multifatorial e está associada a hemorragias digestivas, desequilíbrio do mineral Ferro por conta da insuficiência hepática ou por hemólise (destruição das células vermelhas), mais comum em doenças de causa alcoólica.

Entre a redução de células brancas, podemos citar a **linfopenia**, definida como uma contagem de linfócitos totais inferior a 1.000 células/mm³ em pacientes adultos.

A **plaquetopenia**, também chamada de trombocitopenia, é uma desordem comum em pacientes com cirrose hepática. Altamente associada com o hiperesplenismo, leva à redução do número de plaquetas.

MANEJO COMPORTAMENTAL E NA CADEIRA ODONTOLÓGICA:



O manejo odontológico de pacientes com cirrose hepática representa um desafio para o cirurgião-dentista em diversos níveis, incluindo comportamentais.



É provável que pacientes cirróticos e com encefalopatia hepática possam apresentar-se **confusos, menos colaboradores** e com **reflexos motores exacerbados**.



O aumento de volume abdominal provocado pelo acúmulo de fluidos na cavidade peritoneal (característico da ascite) pode **dificultar a acomodação do paciente na cadeira odontológica**.

Examinar rigorosamente o paciente, solicitar exames complementares e manter-se parte ativa da equipe multidisciplinar é essencial para que o melhor tratamento possível seja proposto e realizado.

10.CONCLUSÃO:

“

O papel do cirurgião-dentista vai muito além de remover focos de infecções dentais, especialmente nos períodos pré transplantes, e o atendimento a pacientes com cirrose hepática representa, atualmente, um desafio para os profissionais. Por conta do nível de complexidade da condição geral, que passa por interpretação dos exames complementares, manejo adequado, prescrição medicamentosa precisa e clara comunicação entre as equipes multidisciplinares, torna-se essencial estabelecer um guia que auxilie profissionais a conduzirem seus tratamentos de forma mais satisfatória possível.

”

11. REFERÊNCIAS:

1. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017 Nov 6;27(21):R1147-R1151. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019. PMID: 29112863; PMCID: PMC5897118.
2. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1359-1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543610.
3. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7312-24. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312. PMID: 24966602; PMCID: PMC4064077.
4. Diaz-Soto MP, Garcia-Tsao G. Management of varices and variceal hemorrhage in liver cirrhosis: a recent update. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022 Jun 20;15:17562848221101712. doi: 10.1177/17562848221101712. PMID: 35757384; PMCID: PMC9218432.
5. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2019 Apr;94(4):714-726. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.12.020. PMID: 30947834.
6. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*. 2021 Jul;75 Suppl 1(Suppl 1):S49-S66. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.002. PMID: 34039492; PMCID: PMC9272511.
7. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5442-60. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5442. PMID: 24833875; PMCID: PMC4017060.
8. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int*. 2018 Feb;12(Suppl 1):135-147. doi: 10.1007/s12072-017-9812-3. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28770516; PMCID: PMC5830466.

11. REFERÊNCIAS:

9. Rudler M, Mallet M, Sultanik P, Bouzbib C, Thabut D. Optimal management of ascites. *Liver Int.* 2020 Feb;40 Suppl 1:128-135. doi: 10.1111/liv.14361. Erratum in: *Liver Int.* 2020 May;40(5):1247. PMID: 32077614.
10. de Oliveira Rech B, Rocha Tenório J, Bertoldi Franco J, Medina JB, Gallottini M, Pérez-Sayáns M, Ortega KL. Risk of bleeding during oral surgery in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2021 Jan;152(1):46-54.e2. doi: 10.1016/j.adaj.2020.09.018. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33250169
11. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis.* 2017 Feb;21(1):1-20. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27842765.
12. Boettler T, Thimme R. Antiviral Therapy in Hepatitis B Virus-Associated Liver Cirrhosis. *Dig Dis.* 2015;33(4):608-12. doi: 10.1159/000375357. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26159281.
13. Björnsson ES. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci.* 2016 Feb 6;17(2):224. doi: 10.3390/ijms17020224. PMID: 26861310; PMCID: PMC4783956.
14. Costa FO, Lages EJP, Lages EMB, Cota LOM. Periodontitis in individuals with liver cirrhosis: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2019 Oct;46(10):991-998. doi: 10.1111/jcpe.13172. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31336404.
15. 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. PMID: 35200242; PMCID: PMC8870998.
16. Rodríguez Martínez S, Talaván Serna J, Silvestre FJ. Manejo odontológico en el paciente cirrótico [Dental management in patients with cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol.* 2016 Mar;39(3):224-32. Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.07.005. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26541210.

11.REFERÊNCIAS:

17. Sipeki N, Antal-Szalmás P, Lakatos PL, Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2564-77. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2564. PMID: 24627592; PMCID: PMC3949265.
18. Anand AC, Pardal PK, Sachdev VP. DENTAL CARIES AND PERIODONTAL DISORDERS IN CHRONIC LIVER DISEASE. *Med J Armed Forces India*. 2001 Jan;57(1):26-30. doi: 10.1016/S0377-1237(01)80085-X. Epub 2011 Jul 21. PMID: 27365573; PMCID: PMC4925034.
19. Duarte NT, de Oliveira Godoy A, da Rocha Tenório J, Andrade NS, Franco JB, Pérez-Sayáns M, Ortega KL. Prevalence of sublingual varices in patients with cirrhosis and the correlation with nitrogen compounds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Jan;129(1):39-44. doi: 10.1016/j.oooo.2019.09.009. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31636032.
20. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017 Jun;37(6):778-793. doi: 10.1111/liv.13317. Epub 2016 Dec 27. PMID: 27860293.
21. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):797-805. doi: 10.1002/hep.21563. PMID: 17326206.
22. Jeker R. Hypersplenismus [Hypersplenism]. *Ther Umsch*. 2013 Mar;70(3):152-6. German. doi: 10.1024/0040-5930/a000383. PMID: 23454561.
23. Zieve L. Jaundice in cirrhosis. *JAMA*. 1965 Feb 8;191:475-9. doi: 10.1001/jama.1965.03080060049009. PMID: 14238029.