

CIRURGIA ORAL EM DOENTES HIPOCOAGULADOS

Jaime Guimarães- *Faculdade de Ciências da Saúde, UFP*

Docente de Cirurgia e Medicina Oral na Licenciatura em Medicina Dentária

Médico Dentista | jguim@ufp.pt

■ ABSTRACT

Nowadays, there are more dental treatments performed in patients on oral anticoagulant therapy, confronting the Dentist with the necessity to adjust its procedures. Currently, the evaluation of the hipocoagulation state through INR gives us a reliable information and thus, depending on the surgical act, could or could not be necessary to adjust the anticoagulation level of the patient. Antifibrinolytic drugs allows the accomplishment of the surgical intervention with some security, in most cases with the advantage of not being necessary to interrupt the anticoagulant, diminishing the probabilities of occurrence of a tromboembolic accident. Thus, in the presence of a patient on oral anticoagulant therapy, we must get a rigorous information on the anticoagulation levels and, depending on the treatment to carry on, the drug can be continued, allowing the performance of the surgery without major complications, since there are taken some local measures to obtain hemostasis.

■ RESUMO

São hoje em dia cada vez mais frequentes os tratamentos dentários em doentes submetidos a terapêutica anticoagulante, confrontando o Médico Dentista com a necessidade de ajustar os seus procedimentos. Actualmente, a avaliação do estado de hipocoagulação através da RNI permite uma informação muito fiável e, assim, dependendo do acto cirúrgico, poderá ser ou não necessário ajustar o nível de hipocoagulação do doente a tratar. A utilização de substâncias anti-fibrinolíticas permite a realização do acto cirúrgico com alguma segurança, com a vantagem de na maior parte das vezes não ser necessário interromper a terapêutica anticoagulante, diminuindo assim as probabilidades de ocorrência de um acidente tromboembólico. Assim, perante um doente que toma anticoagulantes orais devemos obter uma informação rigorosa sobre os níveis de anticoagulação e, em função do tratamento a realizar, a terapêutica pode não ser interrompida, permitindo a realização de procedimentos cirúrgicos em segurança, desde que sejam tomadas determinadas medidas hemostáticas locais.

I. INTRODUÇÃO

Os grandes avanços que têm ocorrido na Medicina e o aumento da esperança de vida, são responsáveis pelo surgimento de novas situações que colocam um autêntico desafio para algumas especialidades. Entre estas está a Medicina Dentária, que tem visto aumentar a sua procura por parte de doentes submetidos a tratamento anticoagulante (em consequência de cirurgia valvular cardíaca, prevenção de acidentes tromboembólicos, etc) ou com discrasias sanguíneas. Se a estes juntarmos as coagulopatias congénitas, o contingente de doentes com alto risco hemorrágico alcança números importantes, confrontando o Médico Dentista com a necessidade de adaptar os seus tratamentos, tanto no plano cirúrgico como na prescrição de medicamentos (Serrano e cols., 1986; Pélissier e Alantar, 1990).

146 Apesar de quase 40 anos de experiência com o uso de anticoagulantes orais, ainda permanece controversa a segurança dos tratamentos dentários nestes pacientes. Devemos fazer sempre uma avaliação do balanço entre o risco de uma hemorragia importante e o risco potencial de um acidente tromboembólico em resultado da redução ou interrupção da terapêutica anticoagulante (Bryan e Butchart, 1995; Wahl e Howell, 1996).

A terapêutica anticoagulante com coumarínicos como a varfarina, que nos EUA é prescrita a mais de um milhão de pessoas por ano, é a mais comum das situações potencialmente causadoras de um acidente hemorrágico após extracção dentária (Fihn e cols., 1993).

II. TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE

Os dois derivados coumarínicos mais usados são a varfarina sódica e o dicumarol. Ambos actuam como antagonistas da vitamina K e interferem com a carboxilação dos factores VII e IX, a protrombina e as proteínas C e S. Uma vez que a protrombina tem uma semi-vida de 72 horas, os coumarínicos devem ser administrados durante 4 ou 5 dias para que se consiga um adequado efeito anticoagulante (Fiore e Deykin, 1995).

■ MONITORIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE

Os doentes que tomam anticoagulantes como profilaxia de acidentes tromboembólicos são monitorizados usando o tempo de protrombina (TP), uma medida da via extrínseca da coagulação que se obtém misturando uma amostra do plasma com uma preparação de tromboplastina e íões Ca. O TP é determinado pelo número de segundos necessários para que esta amostra coagule (Stern e cols., 1997). No entanto, variações nos reagentes podem levar a diferentes valores de TP. Para evitar estas variações, a OMS, em 1983, emitiu um relatório técnico apresentando a RNI (Relação Normalizada Internacional) como medida para normalizar o TP. A RNI é obtida através da razão entre o TP do paciente e o TP de controle do laboratório com um ajuste adicional para os reagentes, segundo a fórmula $RNI = (TP \text{ paciente} / TP \text{ controle})^{ISI}$ em que ISI é o Índice de Sensibilidade Internacional que quantifica a sensibilidade da tromboplastina, atribuindo à tromboplastina do cérebro humano o valor de 1,0 (WHO, 1983).

Um doente com um perfil normal da coagulação deverá ter uma RNI=1,0. Um indivíduo que tome um derivado coumarínico para profilaxia de acidentes tromboembólicos poderá ter uma RNI variando entre 2,0 e 3,0 para todas as situações excepto a presença de próteses valvulares cardíacas que exige uma RNI entre 2,5 e 3,5 (Hirsh e cols., 1992; Hirsh e Fuster, 1994) (Quadro 1). Os candidatos a um tratamento dentário invasivo deverão ter o seu TP entre 1,5 e 2,0 vezes o valor normal, o que corresponde a uma RNI entre 1,5 e 2,5 quando o ISI é 1,0 (Benoliel e cols., 1986).

A RNI é, assim, a medida mais fiável porque depende do sangue do doente e da sensibilidade do reagente utilizado (Stern e cols., 1997).

Indicação	RNI
Prevenção / tratamento de trombose venosa	2.0-3.0
Tratamento de embolia pulmonar	2.0-3.0
Prevenção de embolia sistêmica	2.0-3.0
Prótese valvular cardíaca	2.5-3.5

Quad. 1. Valores de RNI recomendados para terapêutica anticoagulante.

III. SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS DENTÁRIOS

Apesar da possibilidade de ocorrerem hemorragias substanciais durante e após extracções dentárias em doentes que tomam anticoagulantes orais, as investigações indicam que a maior parte dos acidentes não são graves e podem ser controlados através de medidas locais (Carter e cols., 2003; Zanon e cols., 2003). Estudos que totalizaram mais de 500 extracções dentárias em 241 doentes que faziam terapêutica com anticoagulantes orais, mostraram que apenas 9 tiveram hemorragias pós-operatórias (Weibert, 1992). Com base nestes dados e juntamente com a evidência de que para alguns doentes há um alto risco de embolia se for diminuído ou interrompido o anticoagulante, considera-se, hoje em dia, que se pode praticar a maior parte dos tratamentos dentários sem a necessidade de suspender completamente a medicação (Declerck e cols., 1992; Herman e cols., 1997; Wahl, 2000; Evans e cols., 2002; Jeske e Suchko, 2003; Carter e cols., 2003).

A probabilidade de ocorrerem acidentes hemorrágicos é maior quanto maiores forem os níveis de anticoagulação. Apesar de as complicações poderem ocorrer durante ou imediatamente após a cirurgia, geralmente acontecem 1 a 5 dias após (Bailey e Fordyce, 1983). Os doentes que tomam varfarina apresentam claramente um risco elevado de desenvolverem uma hemorragia prolongada não só através dos alvéolos após extracção dentária, mas também a nível do músculo pterigoideu interno se for feita uma anestesia troncular do nervo dentário inferior. Também estão descritos casos de hemorragias expontâneas nas zonas retrofaríngeas, faringolaríngeas e sublinguais de pacientes que tomam anticoagulantes orais (Bailey e Fordyce, 1983).

Alguns autores referem que a ocorrência de complicações embólicas graves, incluindo a morte, é 3 a 5 vezes maior em doentes em que foi interrompida a terapêutica anticoagulante do que a ocorrência de complicações hemorrágicas em doentes nos quais essa terapêutica foi mantida, com níveis de RNI dentro ou abaixo do intervalo de segurança (Wahl, 2000; Alexander e cols., 2002; Scully e Wolff, 2002).

Antes de se iniciarem os tratamentos dentários, é essencial saber qual o estado de anticoagulação do doente. Quando os tratamentos não são urgentes devem ser programados de modo a coincidirem com o dia da monitorização habitual, geralmente feita cada 4 a 6 semanas (Herman e cols., 1997). É assim possível saber qual o seu estado no momento da cirurgia.

148 Quando a RNI apresenta valores não aceitáveis, podemos considerar 3 estratégias: reduzir a dose do anticoagulante, suspender completamente ou substituir por heparina (Martinowitz e cols., 1990). É de extrema importância realçar que qualquer alteração na terapêutica anticoagulante terá que ser feita de acordo e sob a supervisão do Médico assistente do doente em questão.

- **Redução parcial ou interrupção temporária do anticoagulante**

Quando necessário, a RNI pode ser diminuída para o limite mínimo do intervalo terapêutico, procedendo-se a uma interrupção da toma do anticoagulante durante 2 ou 3 dias (Mulligan, 1987). Para a maior parte dos doentes é suficiente a interrupção durante 2 dias mas para os mais idosos ou com uma RNI mais elevada, podem ser necessários 3 dias.

- **Suspensão completa do anticoagulante**

Quando se pretende eliminar completamente os efeitos do anticoagulante, a sua toma deve ser interrompida durante 4 ou 5 dias, uma vez que a protrombina tem uma semi-vida de 72 horas (White e cols., 1995). Apesar de este procedimento eliminar o risco de complicações hemorrágicas, aumenta a probabilidade de ocorrer um acidente tromboembólico devido à patologia subjacente, sendo assim uma estratégia arriscada e geralmente desnecessária (Herman e cols., 1997).

- **Terapêutica de substituição**

A terceira alternativa consiste na substituição do anticoagulante coumárico pela heparina alguns dias antes da cirurgia. A heparina pode ser interrompida 6 a 8 horas antes da intervenção, havendo assim um período mínimo em que o paciente não recebe qualquer anticoagulante. A terapêutica normal pode ser retomada 12 a 18 horas após a cirurgia (Roser e Rosenbloom, 1975). Este método é complexo e caro, devendo ser reservado para doentes de alto risco, exigindo internamento hospitalar (Rooney, 1983).

Mulligan e Weitzel (1988) classificaram os procedimentos dentários de acordo com o seu risco:

- **Baixo risco:** curetagem supra-gengival, restaurações simples e anestesia infiltrativa;
- **Risco moderado:** curetagem sub-gengival, restaurações com cavidades infra-gengivais, extracções simples e anestésias tronculares;
- **Alto risco:** cirurgias extensas.

Estes autores recomendam a não alteração do anticoagulante para os tratamentos de baixo risco. Para os tratamentos de risco moderado, o TP deve ser verificado, não devendo exceder duas vezes o valor de controle. Aconselham a suspensão do anticoagulante durante dois dias, com hospitalização, para as cirurgias mais extensas.

Weibert (1992) recomenda o seguinte protocolo de actuação:

- **Tratamentos de baixo risco:** Não alterar a terapêutica anticoagulante desde que os valores estejam dentro do intervalo de segurança (RNI 2.0 – 4.5; TP 1.3 – 2.0). Os tratamentos dentários devem ser marcados de modo a coincidirem com a medição dos valores.
- **Tratamentos de risco moderado:** As dosagens do anticoagulante devem ser ajustadas até se obterem valores de RNI entre 2.0 e 3.0 (TP 1.3 a 1.5), com uma RNI de 2.5 como mínimo para aqueles doentes cujo intervalo de anticoagulação recomendado é entre 3.0 a 4.5. No caso de tratamentos com um risco de hemorragia relativamente elevado (p. ex. extracções dentárias), o anticoagulante deve ser suspenso durante 48 horas e retomado na noite da cirurgia. Devem ser tomadas medidas hemostáticas locais.
- **Tratamentos de alto risco:** Nestes casos, pode haver necessidade de suspender o anticoagulante durante 5 ou mais dias. Os valores de anticoagulação devem ser obtidos antes da cirurgia para se verificar se indicam uma hemostase normal. Em alternativa, em doentes que vão ser sujeitos a extracções múltiplas, a suspensão do anticoagulante pode ser feita apenas durante dois dias mas recorrendo adicionalmente ao uso do ácido tranexâmico (anti-fibrinolítico) para controlar as hemorragias.

IV. ESTRATÉGIAS ADICIONAIS E MEDIDAS LOCAIS PARA CONTROLAR A HEMORRAGIA

Alguns procedimentos adicionais para reduzir o risco de hemorragia são, por exemplo, subdividir as extracções múltiplas em várias sessões, usar anestesia infiltrativa, intraligamentar ou intraóssea em substituição de bloqueios e medidas hemostáticas locais, que podem ser mecânicas (suturas, compressão), agentes químicos (trombina) e substâncias hemostáticas reabsorvíveis (celulose oxidada, colagénio) (Cohen e Glick, 1990; Carr e Mason, 1992; Blinder e cols., 1999; Zanon, 2003). O preenchimento dos alvéolos com celulose oxidada impregnada de uma solução de trombina produz uma hemostase imediata mas, por outro lado, a presença de materiais estranhos pode aumentar o risco de infecção e atraso na cicatrização (Vinckier e Vermylen, 1985).

Num artigo recentemente publicado é sugerida a colocação nos alvéolos de um gel de plasma rico em plaquetas, diminuindo assim a ocorrência de complicações hemorrágicas (Della Valle e cols., 2003).

■ IMPORTÂNCIA DAS SUBSTÂNCIAS ANTI-FIBRINOLÍTICAS

A actividade fibrinolítica da saliva pode contribuir para uma hemorragia excessiva em cirurgia oral. A saliva contém activadores da fibrinólise mas não apresenta inibidores fisiológicos da mesma (Weibert, 1992).

McFarland e Bigg (1946) referem que também o stress, nomeadamente associado a intervenções cirúrgicas, pode ser directamente responsável por um aumento da actividade fibrinolítica.

150 O tratamento com antifibrinolíticos sistêmicos tem sido usado em pacientes hemofílicos para a redução de hemorragias pós-operatórias e evitar a necessidade de terapêuticas de substituição com concentrados de factores da coagulação. No entanto, em indivíduos que fazem tratamento com anticoagulantes orais, esse procedimento está contra-indicado uma vez que apresenta grande risco de tromboembolismo (Ramstrom e cols., 1993).

Alguns estudos (Sindet-Pedersen e Stenbjerg, 1986; Sindet-Pedersen e cols., 1988; Sindet-Pedersen e cols., 1989) mostram que a aplicação local de ácido tranexâmico reduz significativamente a incidência de hemorragia pós-operatória em pacientes com próteses valvulares cardíacas que tomam anticoagulantes orais e que se encontram nos níveis terapêuticos de anticoagulação. O ácido tranexâmico impede a degradação proteolítica da fibrina, promovendo a sua estabilização dentro do alvéolo dentário e a aceleração da cicatrização (Weibert, 1992). Esta substância é considerada 7 a 10 vezes mais potente do que o ácido aminocapróico e apresenta menos efeitos secundários a nível gastro-intestinal, pelo que tem sido cada vez mais utilizada (Rizza, 1980).

Os antifibrinolíticos têm ainda a vantagem de aumentar a síntese do colagénio e a resistência do tecido de granulação através da preservação da matriz de fibrina (Weibert, 1992).

Segundo Sindet-Pedersen e Stenbjerg (1986) após um bochecho durante 2 minutos com 10 ml de uma solução de ác. tranexâmico a 5%, conseguem-se altas concentrações salivares desta substância durante algumas horas. A administração sistémica, por outro lado, não permite a obtenção de quantidades mesuráveis a nível salivar. Verifica-se, assim, que a fibrinólise na cavidade oral só pode ser controlada através de tratamentos locais. Uma outra vantagem da aplicação local desta droga é a inexistência de efeitos secundários.

O protocolo aplicado por Ramstrom e cols. (1993) consiste em irrigar a zona operada com 10 ml de solução de ác. tranexâmico antes de proceder à sutura e instruir os pacientes para que nos 7 dias seguintes façam um bochecho com esta mesma solução durante 2 minutos em cada 6 horas. Também se recomenda que não devem comer ou beber durante a primeira hora após o bochecho e fazer uma dieta líquida no primeiro dia após a cirurgia.

V. CONCLUSÕES

Perante um doente em tratamento com anticoagulantes orais e que necessite de ser submetido a uma cirurgia na cavidade oral, devemos contactar o seu Médico assistente para que seja feito um controle rigoroso dos níveis de anticoagulação, preferencialmente usando a RNI e no mesmo dia da intervenção. Se os valores se encontrarem dentro dos limites de segurança, em função do tratamento dentário a realizar, a terapêutica não necessita de ser interrompida, desde que o acto cirúrgico não seja de risco elevado, evitando-se assim a possibilidade de ocorrerem acidentes tromboembólicos. Se a RNI exceder aquele valor, a dose do anticoagulante pode ser diminuída ou

suspensa até se atingirem valores seguros. Em todo o caso, devemos empregar sempre técnicas cirúrgicas o menos traumáticas possível e promover medidas hemostáticas locais, podendo ser adequado o uso de antifibrinolíticos.

■ BIBLIOGRAFIA

Alexander R, Ferretti AC, Sorensen JR. Stop the nonsense not the anticoagulants: a matter of life and death. *NY State Dent J* 2003; 69: 7.

Bailey BM, Fordyce AM. Complications of dental extractions in patients receiving warfarin anticoagulant therapy: a controlled clinical trial. *Br Dent J* 1983; 155: 308-10.

Benoliel R, Leviner E, Katz J, Tzukert A. Dental treatment for the patient on anticoagulant therapy: prothrombin time value – what difference does it make? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 149-51.

Blinder D, Manor Y, Martinowitz U e cols. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 137-40.

Bryan AJ, Butchart EG. Prosthetic heart valves and anticoagulant management during non-cardiac surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 577-8.

Carter G, Goss AN, Lloyd J e cols. Current concepts of the management of dental extractions for patients taking warfarin. *Aust Dent J* 2003; 48: 89-96; quiz 138.

Carter G, Goss AN, Lloyd J e cols. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomised prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1432-5.

Carr MM, Mason RB. Dental management of anticoagulated patients. *J Can Dent Assoc* 1992; 58: 838-44.

Cohen SG, Glick M. Anticoagulant therapy. In: Rose LF, Kaye D, eds. *Internal Medicine for Dentistry*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1990: 374.

Declerck D, Vinckier F, Vermeylen J. Influence of anticoagulation on blood loss following dental extractions. *J Dent Res* 1992; 71: 387-90.

Della Valle A, Sammartino G, Marenzi G e cols. Prevention of postoperative bleeding in anticoagulated patients undergoing oral surgery: use of platelet-rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1275-8.

Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ e cols. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomised controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40: 248-52.

Fihn SD, McDonell M, Martin D e col. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-20.

Fiore L, Deykin D. Anticoagulant therapy. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. *Hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1995: 1562-84.

Herman WW, Konzelman JL, Sutley SH. Current perspectives on dental patients receiving coumarin anticoagulant therapy. *JADA* 1997; 128: 327-35.

Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1992; 102 (suppl): 312S-26S.

Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: oral anticoagulants. *Circulation* 1994; 89: 1469-80.

Jeske AH, Suchko GD. Lack of scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. *JADA* 2003; 134: 1492-7.

- 152 MacFarland RG, Bigg R. Observation of fibrinolysis spontaneous activity associated with surgical operations. *Lancet* 1946; 2: 862.
- Martinowitz V, Mazar AL, Taicher S e col. Dental extraction for patients on oral anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 274-7.
- Mulligan R, Weitzel KG. Pretreatment management of the patient receiving anticoagulant drugs. *JADA* 1988; 117: 479-83.
- Mulligan R. Response to anticoagulant drug withdrawal. *JADA* 1987; 115: 435-8.
- Pélissier A, Alantar AS. Les antivitaminas K – mode d’action, indications, principes de traitement, rôle de l’odonto-stomatologiste. *Actual Odonto-Stomatol* 1990; 169: 127-40.
- Ramstrom G, Sindet-Pedersen S, Hall G e col. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 1211-6.
- Rizza CR. Inhibitors of fibrinolysis in the treatment of haemophilia. *J Clin Pathol* 1980; 33 (suppl 14): 50.
- Rooney TP. General dentistry during continuous anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56: 252-5.
- Roser SM, Rosenbloom B. Continued anticoagulation in oral surgery procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 40: 448-57.
- Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 57-64.
- Serrano J e col. Profilaxis del sangrado en extracciones dentales en enfermos con coagulopatias congenitas y adquiridas. *Rev Actual Estomatol Esp* 1986; 46: 41-2, 45-51.
- Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bervinil S e col. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *New Engl J Med* 1989; 320: 840-3.
- Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S, Ingerslev J. Control of gingival hemorrhage in hemophilic patients by inhibition of fibrinolysis with tranexamic acid. *J Periodont Res* 1988; 23: 72-6.
- Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S. Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 703-7.
- Stern R, Karlis V, Kinney L, Glickman R. Using the International Normalized Ratio to standardize prothrombin time. *JADA* 1997; 128: 1121-2.
- Vinckier F, Vermeylen J. Blood loss following dental extractions in anticoagulated rabbits: effects of tranexamic acid and socket packing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 2-5.
- Wahl MJ, Howell J. Altering anticoagulation therapy: a survey of physicians. *JADA* 1996; 127: 625-38.
- Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *JADA* 2000; 131: 77-81.
- Weibert R. Oral anticoagulant therapy in patients undergoing dental surgery. *Clin Pharm* 1992; 11: 857-64.
- White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 1995; 122: 40-2.
- World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-third Report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1983; 687: 81-105.
- Zanon E, Martinelli F, Bacci C e cols. Safety of dental extractions among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 27-30.