



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

MARCUS VINICIUS SANTOS ANDRADE

**AVALIAÇÃO DE SANGRAMENTO EM PROCEDIMENTO DE EXODONTIA EM
ANTICOAGULADOS COM VARFARINA OU DABIGATRANA**

TESE DE DOUTORADO

Salvador- Bahia
2018

MARCUS VINICIUS SANTOS ANDRADE

**AVALIAÇÃO DE SANGRAMENTO EM PROCEDIMENTO DE EXODONTIA EM
ANTICOAGULADOS COM VARFARINA OU DABIGATRANA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Gilson Soares Feitosa-Filho
Coorientador: Gilson Soares Feitosa

**Salvador- Bahia
2018**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

A553 Andrade, Marcus Vinicius Santos
Avaliação de sangramento em procedimento de exodontia em anticoagulados com
varfarina ou dabigatrana. / Marcus Vinicius Santos Andrade. – 2018.
43f.: il. Color; 30cm.

Orientador: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa-Filho
Coorientador: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1. Varfarina. 2. Tempo de Sangramento. 3.Dabigatrana. 4. Anticoagulantes.

I. Título.

CDU: 616-005.6

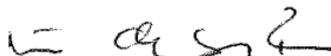
MARCUS VINICIUS SANTOS ANDRADE

**“AVALIAÇÃO DE SANGRAMENTO EM PROCEDIMENTO DE EXODONTIA
EM ANTICOAGULADOS COM VARFARINA OU DABIGATRANA”**

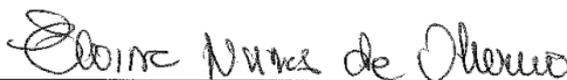
Tese apresentada à Escola
Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, como requisito parcial para
a obtenção do Título de Doutor em
Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 13 de junho de 2018.

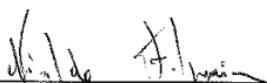
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Mário de Seixas Rocha
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



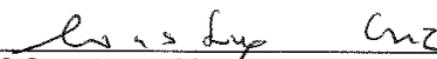
Prof.ª Dr.ª Eloina Nunes de Oliveira
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof. Dr. Nivaldo Menezes Filgueiras Filho
Doutor em Medicina (Cardiologia)
Universidade do Estado da Bahia, UNEB



Prof. Dr. Luiz Carlos Ferreira da Silva
Doutor em Odontologia (Cirurgia Buco-Maxilo-Facial)
Universidade Federal de Sergipe, UFS



Prof.ª Dr.ª Constança Margarida Sampaio Cruz
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Limitar nossa atenção a questões terrestres seria limitar o espírito humano.
O maior inimigo do conhecimento não é a ignorância, mas a ilusão da certeza do conhecimento.

Stephen Hawking

Aos amores da minha vida: Luciana (esposa),
Letícia (filha), Marilene (mãe), Henri Clay
(irmão), Maria (avó).

AGRADECIMENTOS

A Prof. Gilson Soares Feitosa-Filho; orientador, agradecimento especial pelos ensinamentos, compreensão, disponibilidade, amizade, parceria e por tornar real esse projeto.

Ao Prof. Gilson Soares Feitosa; a minha gratidão, eterno professor, incentivador, responsável pela minha formação médica humana e ética. Um exemplo seguido por gerações.

A cirurgiã-dentista e minha esposa Luciana Andrade, sem você esse projeto jamais poderia ter sido realizado. Participou ativamente do projeto ao meu lado, além do total apoio quando me fiz ausente. Agradeço o carinho, compreensão, amizade, e acima de tudo o amor e dedicação que nos une há mais de 20 anos. Gratidão eterna.

A acadêmica de medicina Milena Andrade que se dedicou intensamente nos cálculos estatísticos em um curto espaço de tempo.

A Dra. Luana Freitas pelo empenho no encaminhamento dos pacientes.

Ao enfermeiro Alan Freitas pelo acolhimento aos pacientes e a parceria.

Aos funcionários do Multicentro de Saúde – Dr. Adriano Pondé, em especial a Coordenadora de Enfermagem Enfermeira Márcia Sena e a Coordenadora Administrativa Sra. Cláudia Moraes pelo apoio incondicional.

A todos os professores da pós-graduação pelos ensinamentos.

A todos os colegas e amigos da pós-graduação, sem vocês ao meu lado o caminho não teria sido tão suave e pleno.

Aos funcionários da secretaria da pós-graduação pela atenção e presteza.

A minha filha Letícia Andrade que ao longo dessa caminhada se tornou acadêmica de medicina e sempre me apoiou incondicionalmente em todos os meus projetos.

A minha família, meu irmão Henri Clay Andrade por sempre me incentivar e sempre se fazer presente nos momentos mais importantes de minha vida.

A minha avó Maria Menezes pelo apoio, carinho e sabedoria.

A Deus e aos meus pais, Marilene e Divaldo (in memoriam), pela vida e o amor, sem eles nada disso seria possível. Em especial a minha mãe, exemplo de amor e de dedicação incondicional aos filhos.

RESUMO

Fundamento: Distúrbios trombóticos permanecem como uma das principais causas de morte no mundo ocidental. A dabigatrana surgiu como alternativa à varfarina para a anticoagulação no tratamento da fibrilação atrial (FA). O risco associado a eventos hemorrágicos com a sua utilização foi documentado em vários ensaios clínicos randomizados, mas nenhum grande estudo analisou detalhadamente o risco de hemorragia durante a extração dentária e em outros procedimentos odontológicos que envolvam sangramentos. **Objetivo:** Em indivíduos submetidos a procedimentos odontológicos, avaliar a duração de sangramento com o uso de dabigatrana em comparação ao uso de anticoagulante oral anti-vitamina K (varfarina). **Métodos:** Estudo prospectivo, unicêntrico, observador único. Pacientes com diagnóstico de FA não-valvar atendidos em um centro de referência em cardiologia e com indicação de anticoagulação que necessitavam de tratamento odontológico para exodontia única ou múltipla. Estando em uso de varfarina ou dabigatrana e avaliados até sete dias pós-exodontia. Foram avaliados os efeitos sobre: tempo de sangramento entre o início e o fim da sutura e hemostasia completa; sangramento antes do procedimento, após 24h, 48h, 07 dias, durante e após a remoção da sutura (tardio), sendo considerado como estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Foram avaliados 37 indivíduos sendo 25 no grupo varfarina e 12 no dabigatrana. Idade, sexo, peso, altura, pressão arterial, cor, escolaridade, renda familiar e comorbidades foram semelhantes entre os 2 grupos. Em relação ao sangramento após 24h do procedimento, nenhum do grupo dabigatrana apresentou sangramento, enquanto que houve 32% no grupo varfarina ($p=0,028$). Não houve diferenças entre os grupos em relação as outras variáveis analisadas. **Conclusões:** Os dados desse estudo demonstram que em indivíduos em uso de dabigatrana ou varfarina, submetidos a procedimento odontológico de exodontia, não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de sangramento 1. Na análise secundária houve uma menor frequência de sangramento 24h após o procedimento nos indivíduos em uso de dabigatrana.

Palavras Chave: Dabigatrana. Varfarina. Tempo de sangramento. Anticoagulantes.

ABSTRACT

Background: Thrombotic disorders remain one of the leading causes of death in the western world. Dabigatran appeared as an alternative to warfarin for anticoagulation in the treatment of atrial fibrillation (AF). The bleeding risk associated with its use has been documented in several randomized clinical trials, but no large study has examined in detail the risk of bleeding during tooth extraction and other dental procedures involving bleeding. **Objective:** In subjects undergoing dental procedures, evaluate the intensity of bleeding with the use of dabigatran in comparison to the use of anti-vitamin K oral anticoagulant (warfarin). **Methods:** Prospective, unicentric, single observer study. Patients diagnosed with non-valvular AF attended at a referral center in cardiology and with indication of anticoagulation requiring dental treatment for single or multiple tooth extraction, in use of warfarin or dabigatran and evaluated up to seven days post-extraction. The effects on: bleeding time between the beginning and the end of the suture and complete hemostasis were evaluated; bleeding before the procedure, after 24h, 48h, 07 days, during and after removal of the (late) suture, $p < 0.05$ was defined as of statistical relevance. **Results:** We evaluated 37 individuals, 25 in the warfarin group and 12 in the dabigatran group. Age, sex, weight, height, blood pressure, color, schooling, family income and comorbidities were similar between the 2 groups. Regarding bleeding after 24 hours of the procedure, none in the dabigatran group presented bleeding, whereas 32% in the warfarin group had documented bleeding ($p = 0.028$). There were no differences between the groups in relation to the other variables analyzed. **Conclusions:** Data from this study demonstrate that in individuals using dabigatran or warfarin undergoing dental extraction procedure, there was no statistically significant difference in bleeding time. In the secondary analysis, there was a lower frequency of bleeding 24 hours after the procedure in the individuals in use from dabigatran.

Keywords: Dabigatran. Warfarin. Bleeding time. Anticoagulants.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Escala de sangramento	20
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes estudados de acordo com o grupo de intervenção.....	22
Tabela 2 - Desfechos clínicos de sangramento dos grupos varfarina e dabigatrana antes e após a exodontia.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DOACs	<i>Direct Oral Anticoagulants</i>
EUA	Estados Unidos da América
TP	Tempo de Protrombina
RNI	Razão Normalizada Internacional
FA	Fibrilação Atrial
AVC	Acidente Vascular Cerebral
INTERFIB	<i>Variations in cause and Management of Atrial Fibrillation in a Prospective Registry of 15400 Emergency Department Patients in 46 Countries</i>
ACO	Anticoagulante Oral
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RE-VERSE AD	<i>Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis</i>
RE-LY	<i>Randomised Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TVP	Trombose Venosa Profunda
TEP	Tromboembolismo Pulmonar

LISTA DE SÍMBOLOS

® Marca registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo principal	15
2.2	Objetivos Secundários	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
4	MÉTODOS	18
4.1	Desenho do estudo	18
4.2	Seleção da população, critérios de inclusão e exclusão	18
4.3	Aspectos clínicos ou laboratoriais	19
4.4	Métodos de avaliação	19
4.5	Cálculo do tamanho amostral	20
4.6	Análise estatística	20
4.7	Aspectos éticos	21
5	RESULTADOS	22
5.1	Características Clínicas da População	22
5.2	Desfechos Clínicos	23
5.3	Artigo científico	24
6	DISCUSSÃO	25
7	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	27
8	CONCLUSÕES	28
	REFERÊNCIAS	29
	APÊNDICES	32
	ANEXOS	35

1 INTRODUÇÃO

Distúrbios trombóticos permanecem como uma das principais causas de morte no mundo ocidental. Vários tratamentos com anticoagulantes têm sido utilizados, incluindo heparina não-fracionada, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, antagonistas da vitamina K (varfarina) e os anticoagulantes orais diretos (DOACs) como a apixabana, dabigatrana e rivaroxabana.⁽¹⁾ Nos Estados Unidos da América (EUA) e no mundo a varfarina é a principal droga anticoagulante utilizada há mais de cinco décadas. Estima-se que cerca de dois milhões de pessoas nos EUA estejam em uso e que aproximadamente 300.000 novas prescrições ocorram a cada ano. Heparinas em geral e o fondaparinux exigem administração subcutânea, os antagonistas de vitamina K como a varfarina podem ser administrados por via oral.⁽²⁾

Apesar da eficácia comprovada, os antagonistas da vitamina K apresentam limitações na prática clínica como interação medicamentosa e alimentar, ampla variabilidade na resposta à anticoagulação, início lento de efeitos terapêuticos, necessidade de monitorização da resposta terapêutica através do tempo de protrombina (TP) e da razão normalizada internacional (RNI) e índice terapêutico estreito (2,0-3,0).⁽³⁾ Conforme demonstrado por Hylek et al. entre os pacientes com fibrilação atrial (FA) não valvular, a anticoagulação com um RNI acima de 2,0 reduz não apenas a frequência de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, mas também sua gravidade e risco de morte.⁽⁴⁾ Com base nas limitações da utilização da varfarina aliada à falta de eficiência nas taxas de anticoagulação na prática clínica, estudos avaliando os DOACs foram planejados e conduzidos durante os últimos anos. A manutenção dos benefícios na redução de eventos cardioembólicos, como aqueles conseguidos com a utilização de varfarina com menores taxas de sangramentos, especialmente os clinicamente relevantes, ou mesmo os benefícios adicionais na redução desses eventos tornaram-se hipóteses clínico-científicas passíveis de comprovação por meio de estudos clínicos randomizados, denominados de não inferioridade. Foram então desenvolvidos e avaliados apropriadamente em estudos de fase 2 e 3 para demonstração sólida de eficácia e de segurança. Alguns agentes são inibidores de fator IIa (inibidor da trombina), como a dabigatrana, e outros são inibidores de fator Xa, como a apixabana, rivaroxabana e edoxabana. Pacientes com FA estão sob elevado risco de AVC. A varfarina e outros antagonistas da vitamina K são tratamentos altamente eficazes, reduzindo o risco de AVC em aproximadamente dois terços dos casos; no entanto, o uso dos mesmos traz limitações já descritas acima. Os DOACs demonstraram ser equivalentes ou superiores à varfarina na prevenção de AVC ou embolia sistêmica.⁽⁵⁻⁶⁾

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar o tempo de sangramento entre o início da sutura até a hemostasia completa (tempo de sangramento 1), em indivíduos submetidos a procedimento odontológico de exodontia, que estivessem em uso de Dabigatrana ou anticoagulante oral tradicional (Varfarina).

2.2 Objetivos Secundários

Os objetivos secundários desse estudo foi avaliar, em indivíduos submetidos a procedimento odontológico de exodontia, tempo de sangramento 2 (entre o fim da sutura e hemostasia completa), sangramento antes da exodontia, no intervalo entre o início e final da exodontia, sangramento 24h, 48h e 7 dias após o procedimento.

3 REVISÃO DA LITERATURA

O registro InterFib avaliou 15.174 pacientes portadores de FA em 47 países, incluindo América do Sul e Brasil. Quando analisados os dados da nossa região as taxas de utilização de anticoagulante oral (ACO) foi de 45%, e desses, apenas 44% apresentavam RNI na faixa terapêutica entre 2-3, portanto dos pacientes com FA com indicação para uso de ACO, apenas 20% se apresentavam adequadamente anticoagulados.⁽⁷⁾ Durante anos têm havido grande controvérsia em relação à utilização de anticoagulantes no planejamento de tratamentos dentários que implicam em sangramento. As principais preocupações sobre a utilização dos anticoagulantes orais diretos em procedimentos odontológicos invasivos que cursam com sangramentos eram a falta de um antídoto específico para reversão da ação medicamentosa e o risco da doença trombótica em que foi indicada a anticoagulação.⁽⁸⁾ Em abril de 2017 a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou o uso do Praxbind® (Idarucizumabe) no Brasil para reversão da anticoagulação em pacientes em uso de Dabigatrana.⁽⁹⁾ O Idarucizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal, que ao ser injetado na circulação neutraliza a dabigatrana através de uma ligação direta, impedindo a sua ação anticoagulante e tem sido amplamente utilizado em emergências. Os resultados do estudo REVERSE AD confirmaram de vez a eficácia e segurança do agente.⁽¹⁰⁾ Diretrizes mais recentes sobre a reversão dos novos anticoagulantes inclusive já recomendam seu uso.⁽¹¹⁾

Pacientes odontológicos que fazem uso de anticoagulante oral por diversos motivos, inclusive por FA, necessitam ser avaliados quanto ao risco de sangramento e complicações durante o procedimento a ser realizado. O tratamento de indivíduos recebendo varfarina que requerem procedimentos dentários invasivos que envolvam sangramentos e/ou cirurgia oral e maxilo-facial está bem documentada na literatura, a não suspensão da droga antes do procedimento, e segue a recomendação da 3ª diretriz de avaliação cardiovascular perioperatória da sociedade brasileira de cardiologia.⁽¹²⁾ Em contraste, não há nenhum ensaio clínico na literatura que ofereça recomendações específicas para os pacientes em uso dos DOACs e que necessitem se submeter a procedimentos odontológicos.⁽¹³⁾

O inibidor direto da trombina, especificamente administrado por via oral Etxilato de dabigatrana, é um pró-fármaco oral que é rapidamente convertido por uma estearase para dabigatrana. Tem uma biodisponibilidade absoluta de 6,5%, 80% da dose administrada é excretada pelos rins, sua meia-vida no soro é de 12 a 17 horas e não requer monitoramento do

RNI. O principal estudo que avaliou esta droga foi o RE-LY, estudo randomizado que comparou dabigatrana (duas doses diferentes) e varfarina (RNI entre 2,0-3,0) em 18.113 pacientes com FA sem doença valvar. Dabigatrana foi administrado em doses fixas sem monitorização laboratorial da intensidade da anticoagulação. No estudo RE-LY que comprovou a não-inferioridade e a eficácia desse anticoagulante oral direto em comparação a Varfarina, cerca de 10% dos pacientes que participaram do estudo precisaram realizar procedimentos dentários.⁽¹⁴⁾ Estudo de subanálise de grupos do RE-LY evidenciaram taxas semelhantes de sangramento periprocedimentos, incluindo paciente com necessidade de cirurgia de urgência, contudo o grupo em uso de dabigatrana facilitou a suspensão da medicação em casos de sangramentos maiores. A dabigatrana surgiu como alternativa à varfarina para a anticoagulação no tratamento da FA e do tromboembolismo venoso.⁽¹⁵⁾

Já está validado por diversas diretrizes que pacientes com FA não valvar com indicação de terapia antitrombótica podem utilizar a varfarina ou algum DOAC (classe de recomendação I, nível de evidência A), todavia não está indicado em pacientes portadores de valva protética mecânica ou estenose mitral hemodinamicamente significativa pois foram excluídos dos principais estudos com os novos anticoagulantes em pacientes portadores de FA.⁽¹⁶⁾

É relativamente comum a procura do cardiologista com vistas a orientações atinentes à suspensão ou não do anticoagulante antes do procedimento odontológico pelo receio de sangramentos indesejáveis. Além disso, é importante que os dentistas estejam cientes da existência de novos anticoagulantes que estão sendo prescritos aos pacientes, com suas peculiaridades, para garantir que recebam tratamento dentário seguro e apropriado.⁽¹⁷⁾ O risco associado a eventos hemorrágicos com a sua utilização foi documentado em vários ensaios clínicos randomizados, mas nenhum grande estudo avaliou especificamente o risco de hemorragia após a extração dentária e outros procedimentos odontológicos que envolvam sangramentos. A exodontia é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns e podem causar hemorragia significativa. Com o aumento do uso de inibidores diretos da trombina na prática clínica a avaliação de sangramento e complicações hemorrágicas nesse contexto precisa ser melhor avaliada.⁽¹⁸⁾

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Realizamos um estudo de coorte prospectiva de pacientes anticoagulados com comparação interna, incluídos de forma sistemática e sequencial, unicêntrico, observador único.

4.2 Seleção da população, critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos indivíduos com diagnóstico prévio de FA não-valvar com indicação de anticoagulação, atendidos no ambulatório especializado em cardiologia do Multicentro de Saúde Amaralina – Dr. Adriano Pondé (unidade da secretaria municipal de saúde sob gestão da Santa Casa de Misericórdia da Bahia) e que necessitavam de tratamento odontológico atendidos no serviço de odontologia. Foram acompanhados por cardiologista clínico em um dos dois grupos: grupo 1: varfarina, grupo 2: dabigatrana. Sendo alocados 25 indivíduos no grupo 1 e 12 no outro.

Para este presente estudo, foram selecionados pacientes independentes do sexo, com 18 anos ou mais, portadores de fibrilação atrial não-valvar e que estivessem em uso de anticoagulante oral (varfarina) ou do DOAC (dabigatrana). Pacientes que estavam em uso de dabigatrana na dose de 150mg por via oral a cada 12 horas, receberam gratuitamente a medicação da secretaria municipal de saúde. A escolha específica da droga dabigatrana ocorreu por uma atividade assistencial prévia estabelecida a partir de uma parceria entre a secretaria municipal de saúde e o laboratório Boehringer Ingelheim, para a anticoagulação de alguns pacientes com FA não-valvar com esta medicação. Foram excluídos os indivíduos com contraindicação à anticoagulação, os que por algum motivo retirassem o termo de consentimento livre e esclarecido e os pacientes em uso de Varfarina que estivessem com o RNI fora da faixa terapêutica (2,0-4,0) permitida para realização de procedimento odontológico no dia da intervenção odontológica. Uma metanálise e estudos de menor impacto têm demonstrado segurança na realização de procedimentos dentários em pacientes anticoagulados com RNI < 4,0, com a utilização de medidas locais para redução do sangramento. ⁽¹⁹⁻²²⁾

4.3 Aspectos clínicos ou laboratoriais

Foram avaliados antes do procedimento dados vitais como pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca. Foram verificados peso, altura e questionados sobre a auto intitulação da raça (branco, pardo, negro), escolaridade e renda familiar. Os indivíduos em uso de varfarina foram submetidos a exame de sangue para determinação do TP e do RNI antes do procedimento (mesmo dia) através do método de coagulometria e os do grupo dabigatrana fizeram uso normalmente da dose prevista (150mg a cada 12 horas) e não foram submetidos a avaliação do tempo de protrombina. Todos pacientes receberam profilaxia para endocardite infecciosa, quando indicado, de acordo com as diretrizes atuais. As exodontias foram realizadas de acordo com os protocolos usuais para tratamento odontológico de pacientes cardiopatas em uso de anticoagulantes. Todos receberam prescrição de dipirona 1g até de 06/06h caso apresentasse dor após o procedimento e paracetamol 750mg até de 06/06h se alergia a dipirona.

4.4 Métodos de avaliação

Foram avaliados sangramentos ou complicações hemorrágicas dos indivíduos em uso de anticoagulantes orais através da análise da cirurgiã-dentista (única observadora) durante e após o procedimento dentário de exodontia única ou múltipla realizados. O tempo de sangramento foi medido em segundos através de cronômetro pela assistente de consultório dentário. Foi definido como desfecho principal o tempo de sangramento 1, que seria o tempo entre o início da sutura até a hemostasia completa. Também foram avaliados: tempo de sangramento 2 (entre o fim da sutura e hemostasia completa), sangramento antes da exodontia, no intervalo entre o início e final da exodontia, sangramento 24h, 48h e 7 dias após a exodontia. Também foi aplicada a escala de sangramento e foram considerados sangramentos maiores a partir de 2.1, seguindo conforme descrito em Iwabuchi et al. (Quadro 1).⁽²³⁾

Quadro 1 - Escala de sangramento

0 – Sem sangramento
1- Hemostasia alcançada após medidas e compressão
2- Sangramento significativo presente no dia seguinte
2.1- Sangramento significativo presente com 48h
3- Sangramento tardio

4.5 Cálculo do tamanho amostral

A amostra foi dimensionada para conferir poder estatístico de 80% e alfa 5%, estimando, por experiência clínica prévia, um tempo de sangramento total em torno de 180 +/- 60 segundos no grupo varfarina, e esperando uma redução de pelo menos 60 segundos no grupo dabigatrana em relação ao grupo varfarina. Para tanto, o tamanho amostral calculado foi de 12 pacientes em cada grupo. Dada a facilidade de incluirmos pacientes no grupo varfarina, foi decidido dobrar o número amostral deste grupo.

4.6 Análise estatística

Para tabulação e análise dos dados foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 14. Devido ao pequeno tamanho amostral, os procedimentos estatísticos usados para análise das variáveis contínuas foram testes não-paramétricos, uma vez que é conhecida a baixa performance dos testes de aderência à normalidade em amostras pequenas. Foram, portanto, descritas sob a forma mediana e intervalo interquartil. As categóricas foram descritas sob a forma de frequência relativa. Os testes Qui-quadrado (X^2) ou Teste Exato de Fisher foram utilizados para comparação de variáveis categóricas. Para comparação de variáveis contínuas entre amostras dependentes foi utilizado o teste Wilcoxon; quando as amostras foram independentes foi utilizado teste U de Mann-Whitney. Significância estatística foi definida como valor de $p < 0,05$.

4.7 Aspectos éticos

Este estudo foi submetido para aprovação pela Comissão de Ética em pesquisa do Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia, sendo aprovado com CAAE 61125916.1.0000.5520 e parecer número 1.857.480 (Anexo 1). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para obtenção dos dados dos pacientes ao longo do estudo. Este foi dado livremente, sem práticas de coação física, psíquica, moral ou enganosas impeditivas de livre manifestação da vontade pessoal. Os princípios éticos que guiaram esta pesquisa estão contemplados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, regulados pelas Diretrizes e Normas de Pesquisas em Seres Humanos, que afirma que todo procedimento de qualquer natureza envolvendo o ser humano, cuja aceitação não esteja ainda consagrada na literatura científica, será considerado como pesquisa e, portanto, deverá obedecer às diretrizes da presente resolução. Os procedimentos referidos incluem, entre outros, os de natureza instrumental, ambiental, nutricional, educacional, sociológica, econômica, física, psíquica ou biológica, sejam eles farmacológicos, clínicos ou cirúrgicos e de finalidade preventiva, diagnóstica ou terapêutica.

5 RESULTADOS

5.1 Características Clínicas da População

Entre janeiro de 2017 e junho de 2017, foram selecionados 48 pacientes com fibrilação atrial não-valvar, sendo excluídos 11 pacientes por não necessitar ser submetidos a procedimento odontológico cruento (exodontia). Para o estudo, foram incluídos 37 pacientes sendo 19 (51,4%) do sexo feminino com idade entre 34 a 85 anos e com mediana de 69 anos (Intervalo interquartil (IIQ): 58-65 anos). Tratava-se de pacientes com múltiplas comorbidades, sendo a maioria hipertensos (78,4%), diabéticos (37,8%) e quase um terço apresentava insuficiência cardíaca (27%). Todos vinham em acompanhamento médico regular na unidade de saúde e em uso regular dos medicamentos prescritos pelos médicos assistentes e não estavam em uso de medicações que pudessem alterar o RNI, como antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios.

Dentre os pacientes incluídos no estudo, 25 vinham em uso de Varfarina e 12 em uso de Dabigatrana 150mg 2 vezes ao dia. Ao comparar os dois grupos, antes da intervenção, não foram observadas diferenças estatísticas significantes em relação à idade, sexo, raça, escolaridade, renda familiar, pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, peso, altura e do número de unidades a realizar exodontia (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes estudados de acordo com o grupo de intervenção

Variável	Varfarina (N=25)	Dabigatrana (N=12)	Valor de p
Idade (mediana, IIQ) – anos	67 (54,5-75,5)	71 (65,5-80)	0,360
Sexo Feminino - n (%)	12 (48)	7 (58,3)	0,556
PAS (mediana, IIQ) – mmHg	120 (110-140)	130 (102,5-137,5)	0,810
PAD (mediana, IIQ) – mmHg	80 (70-85)	80 (62,5-80)	0,432
FC (mediana, IIQ) – bpm	76 (62,5-88)	76,5 (67,5-90,3)	0,554
Peso (mediana, IIQ) – Kg	68 (56,5-78,5)	67,5 (60-75,3)	0,810
Altura (mediana, IIQ) – m	1,61 (1,49-1,69)	1,605 (1,52-1,70)	0,810
INR (mediana, IIQ)	2,5 (2,2-2,97)	-	-
Unidades (exodontia) (mediana, IIQ)	1 (1-1,5)	1 (1-1,75)	0,962
Cor Negra (%)	10 (40)	06 (50)	0,565
Renda Familiar (até 01 salário mínimo) – n (%)	20 (80)	10 (83,3)	0,594

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes estudados de acordo com o grupo de intervenção (Continuação)

Escolaridade (1º grau incompleto) – n (%)	16 (64)	7 (58,3)	0,507
Hipertensão Arterial – n (%)	18 (72)	11 (91,7)	0,177
Diabetes Mellitus 2 - n (%)	10 (40)	04 (33,3)	0,493
Insuficiência Cardíaca – n (%)	07 (28)	03 (25)	0,588
Exodontia traumática - n (%)	05 (20)	03 (33,3)	0,311

IIQ - intervalo interquartil; bpm - batimentos/minuto; mmHg - milímetros de mercúrio; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; FC - frequência cardíaca; INR - Índice Internacional Normalizado.

Variáveis contínuas (expressas em mediana e percentis 25 e 75) foram comparadas por Teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas “sexo” e “cor negra” foram comparadas através do teste do Qui-Quadrado (X^2), as demais foram comparadas pelo teste exato de Fisher (frequências esperadas ≤ 5).

5.2 Desfechos Clínicos

Em relação ao desfecho primário não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de sangramento 1 (mediana de 300 segundos para ambos os grupos). No que diz respeito aos outros desfechos como tempo de sangramento 2, sangramento antes da exodontia, no intervalo entre o início e final da exodontia, sangramento após 48h da exodontia e na escala de sangramento, não foram encontradas diferenças significativas. Já quanto ao sangramento após 24h do procedimento, nenhum paciente do grupo Dabigatrana apresentou sangramento, enquanto 8 (32%) apresentaram no grupo Varfarina, resultando numa diferença estatisticamente significativa ($p=0,028$) entre os grupos. Não houve diferenças significativas em relação a sangramento tardio, na remoção da sutura e pós remoção da sutura. A Tabela 2 ilustra os desfechos clínicos de sangramentos de ambos os grupos antes e após o período de intervenção.

Tabela 2 - Desfechos clínicos de sangramento dos grupos varfarina e dabigatrana antes e após a exodontia

Desfecho	Varfarina	Dabigatrana	Valor de p
Tempo de Sangramento 1 (mediana, IIQ)	300 (240-390)	300 (240-360)	0,597
Tempo de Sangramento 2 (mediana, IIQ)	0 (0-60)	0 (0-60)	0,666
Escala de Sangramento (mediana, IIQ)	1 (1-2)	1 (1-1)	0,124
Sangramento antes da exodontia – n (%)	24 (96)	12 (100)	0,676
Sangramento no início e final da exodontia – n (%)	25 (100)	12 (100)	-
Sangramento após 24h – n (%)	8 (32)	0	0,028**

Tabela 2 - Desfechos clínicos de sangramento dos grupos varfarina e dabigatrana antes e após a exodontia (Continuação)

Sangramento após 48h – n (%)	5 (20)	0	0,122
Sangramento tardio – n (%)	5 (20)	0	0,122
Sangramento na remoção da sutura – n (%)	8 (32)	2 (16,7)	0,285
Sangramento após a remoção da sutura – n (%)	0	0	-

(**) - valor de $p < 0,05$

(-) - estatística não existente pois todos os pacientes ou nenhum paciente apresentou o desfecho, nos dois grupos.

Desfechos contínuos (expressos em mediana e percentis 25 e 75) foram comparados por Teste U de Mann-Whitney. Os desfechos categóricos foram comparados pelo teste exato de Fisher (frequências esperadas ≤ 5).

5.3 Artigo científico

Artigo publicado na revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia em 22/01/2018 (anexo 2), aceito em 21/03/18 para publicação com revisão. Encaminhada nova versão para análise dos editores em 06/04/18. Aceito para publicação em 25/04/18.

6 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo indicam que em indivíduos submetidos a procedimento odontológico de exodontia, não há diferença estatisticamente significativa na intensidade de sangramento em uso de dabigatrana em comparação ao uso de varfarina, e sugere também uma menor frequência de sangramento 24h após o procedimento nos indivíduos em uso de Dabigatrana.

Recente estudo envolvendo o uso de dabigatrana e o manejo perioperatório recomenda a não suspensão da medicação em pacientes submetidos a procedimentos menores como limpeza dental, exodontia, biópsia de pele ou cirurgia de catarata e que sejam realizados preferencialmente após 10 horas da ingestão da última dose utilizada para minimizar o risco de sangramento.⁽²⁴⁾ Outra observação considera segura a realização de até 3 extrações, 3 implantes, raspagem e alisamento radicular e alveoloplastias sem a retirada dos DOACs.⁽²⁵⁾ Coehn et al. (2013) consideram que caso seja uma cirurgia periodontal maior ou mais que 3 extrações, a medicação deverá ser suspensa 48h antes e reiniciada 24h após, em pacientes com função renal normal.⁽²⁶⁾ Breik et al. (2014) sugerem que a suspensão da Dabigatrana ou qualquer anticoagulante antes de procedimentos odontológicos só deve ser feita após consulta do médico assistente do paciente (clínico geral ou cardiologista), que irá avaliar o risco de sangramento *versus* o risco de trombose em cada paciente.⁽²⁷⁾ Para os pacientes que estão em uso de Dabigatrana para FA sem uma história prévia de um AVC parar a medicação 24h antes é considerado relativamente seguro, porém para pacientes com história recente de trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) ou AVC embólico pode ser perigoso parar o uso do medicamento.⁽²⁸⁾

O clínico deve levar em consideração que o número de pacientes que fazem uso dos DOACs está aumentando rapidamente e que os achados conflitantes entre os diversos estudos demonstram que ainda não há um manejo ideal estabelecido para o uso destes nessa população que necessita ser submetida a procedimentos odontológicos com alto risco de sangramento mais importante.⁽²⁹⁾ Dados mais atuais de literatura reforçam a necessidade da não suspensão da Dabigatrana em procedimentos de exodontia e sugere que em casos que envolvam a chance de maior sangramento, a conduta de interrupção temporária da droga deverá ser individualizada e em comum acordo com o médico assistente.⁽³⁰⁾

Recente análise publicada esse ano sobre o tema reforça que resultados de décadas de estudos com milhares de pacientes odontológicos demonstra que as complicações hemorrágicas locais foram raras e nunca fatais, entretanto as complicações embólicas foram fatais ou debilitantes quando ocorreu a suspensão da anticoagulação antes dos procedimentos. Questiona também os argumentos utilizados para a retirada da medicação antes de procedimentos odontológicos e mostra que eles se baseiam em mitos e meias verdades ao invés de conclusões científicas lógicas.⁽³¹⁾ Em outra publicação recente complementa que os DOACs são medicamentos seguros em termos de sangramento nesse contexto e que as possíveis complicações hemorrágicas no pós-operatório são gerenciáveis com medidas convencionais de hemostasia.⁽³²⁾ Recentemente pesquisa revelou que os profissionais dentistas estão bem informados sobre o tema da anticoagulação. No entanto, eles tendem a superestimar o risco de sangramento, sendo cautelosos em sua abordagem de tratamento existindo condutas diversas por parte dos odontólogos em várias partes do mundo.⁽³³⁾ Revisão sistemática brasileira ressalta os dados compilados sobre o risco de sangramento em indivíduos em uso de anticoagulantes e a eficácia e segurança das intervenções odontológicas nessa população.⁽³⁴⁾

7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

O presente estudo tem algumas limitações: a impossibilidade de ter sido duplo-cego deveu-se a ausência de financiamento que possibilitasse custear um estudo *double dummy*, com um placebo específico para cada um dos dois fármacos testados e seus falsos RNI para controle no grupo Dabigatrana. Além disso, a escolha como desfecho primário uma variável contínua torna mais objetiva a análise de diferenças sutis entre os dois grupos, permitindo menor tamanho amostral com adequação estatística, porém torna este número pequeno para avaliar desfechos mais robustos e raros neste tipo de intervenção. Outra limitação se deu na avaliação do sangramento mais tardio, em virtude das questões socioeconômicas da população estudada, o contato após 24h e 48h do procedimento foi realizado por via telefônica.

O presente estudo deve ser ressaltado como pioneiro no nosso meio na abordagem desta prática nos pacientes com fibrilação atrial não-valvar, devendo seus resultados serem utilizados como estímulo ao entendimento da magnitude do sangramento desta classe de drogas nesta população específica.

8 CONCLUSÕES

Os dados desse estudo demonstram que indivíduos submetidos a procedimento odontológico de exodontia, não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de sangramento entre o início da sutura até a hemostasia completa (tempo de sangramento 1) estando em uso de dabigatrana em comparação ao uso de varfarina.

Na análise secundária houve uma menor frequência de sangramento 24h após o procedimento nos indivíduos em uso de dabigatrana.

REFERÊNCIAS

1. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*.2012;380(9855):1749-58.
2. Ruff CT, Braunwald E. Will warfarin ever be replaced? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15:210-19.
3. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 113(4): 431-41.
4. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003; 349(11): 1019-26.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:981-92.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28; 369(22):2093-104.
7. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P et al.; Variations in cause and Management of Atrial Fibrillation in a Prospective Registry of 15400 Emergency Department Patients in 46 Countries The RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014; 129:1568-1576.
8. Lopez-Galindo M, Bagan JV. Apixaban and oral implications. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(4):e528-34.
9. Portal Anvisa. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/medicamentos-para-cancer-e-hemorragias-aprovados/219201/pop_up?inheritRedirect=false>. Acesso em 25/03/2018.
10. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-441.
11. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, Florido R, Hucker W, Mehran R, Messé SR, Pollack CV Jr. Rodriguez F, Sarode R, Siegal D, Wiggins BS. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College Of Cradiology Tak Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017 Dec 19;70(24):3042-3067.

12. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Fornari LS et al.; 3^a Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(3Supl.1):1-104.
13. Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini A, di Lenarda R, Berengo M, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. Results from a large, multicentre, prospective, case-control study. *Thromb Haemost* 2010; 104:972-5.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom L, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361:1139-1151.
15. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012; 126:343-348.
16. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(4Supl.2):1-22.
17. Curtin C, Hayes JM, Hayes J. Dental implications of new oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Dent Update*. 2014. Jul-Aug;41(6):526-8, 530-1.
18. Davis C, Robertson C, Shivakumar S, Lee M. Implications of Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. *J Can Dent Assoc*. 2013;79:d74.
19. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med*. 1998;158(15):1610-6.
20. Devani P, Lavery KM, Howell CJ. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1998;36(2):107-11.
21. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001;30(6):518-21.
22. Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwied A, Alabdulaaly A, Ciancio S. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):689-91.
23. Iwabuchi H, Imai Y, Asanami S, Shirakawa M, Yaname GY, Ogiuchi H, Kurashina K, Miyata M, Nakao H, Imai H. Evaluation of postextraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: a cross-sectional, multicentre, observational study. *BMJ Open*. 2014 Dec 15; 4(12).
24. Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation*. 2012 Nov 13;126(20):2428-32.
25. Van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including

- novel oral anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116 (6):709-16.
26. Cohen HV, Quek SY, Subramanian G, Abbas A. New antiplatelet and anticoagulant drugs. Considerations for dental patient management. *J N J Dent Assoc.* 2013;84 (1):30-3.
 27. Breik O, Cheng A, Sambrook P, Goss A. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J.* 2014;59 (3):296-301.
 28. Costantinides F, Rizzo R, Pascazio L, Maglione M. Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health* (2016) 16:5.
 29. Curto A, Albaladejo A, Alvarado A. Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): Dabigatran. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(2):e289-93.
 30. Nathwani S, Wanis C. Novel oral anticoagulants and exodontia: the evidence. *Br Dent J.* 2017 Apr 21;222(8):623-628.
 31. Wahl MJ. The mythology of anticoagulation therapy interruption for dental surgery. *J Am Dent Assoc* 2018 Jan;149(1):e1-e10.
 32. Lanau N, Mareque J, Giner L, Zabalza M. Direct oral anticoagulants and its implications in dentistry. A review of literature. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(11): e1346-54.
 33. Chinnaswami R, Bagadia RK, Mohan A, Kandaswamy E, Chandrasekaran D. Dentists' Knowledge, Attitude and Practice in Treating Patients Taking Oral Antithrombotic Medications – A Survey. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017 Jan, Vol-11(1): ZC88-ZC91.
 34. Motta RHL, Bergamaschi CC, de Andrade NK, Guimaraes CC, Ramacciato JC, Araújo JO, Lopes LC. *BMJ Open.*2017 Dec 19;7(12).

Apêndice 2 - Ficha clínica odontológica

Ficha Odontologia

ESCALA DE SANGRAMENTO

<p>0 – Sem sangramento</p> <p>3- Hemostasia alcançada após medidas e compressão</p> <p>4- Sangramento significativo presente no dia seguinte</p> <p>2.1- Sangramento significativo presente com 48h</p> <p>3- Sangramento tardio</p>
--

Nome _____

Telefones _____
(Número maior de telefones possíveis)

Exodontias _____
(Anotar da ficha quais são as unidades e disponibilizar os RX)

Tipo de Anestésico _____

Exodontia Traumática?

() Sim () Não

Sangramento antes do início da sutura?

() Sim () Não

Início da Sutura – Tempo _____:_____h

Fim da Sutura – Tempo _____:_____h

Sangramento do início ao final da sutura?

() Sim () Não

Se sangrou até o término da sutura quanto tempo esperou para parar de sangrar após a finalização da sutura usando medidas e compressão _____:_____h

Ligar com 24h

Sangramento 24h após a exodontia?

() Sim () Não

Ligar com 48h

Sangramento 48h após a exodontia?

() Sim () Não

Retorno com 08 dias

Sangramento tardio?

 Sim Não

Se tardio - Quando? _____

Tempo? _____

Durante a remoção da sutura sangrou?

 Sim Não**Ligar com 24h após a remoção da sutura****Sangramento?** Sim Não

ANEXOS

Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da intensidade de sangramento de procedimentos odontológicos em pacientes anticoagulados com Varfarina ou Dabigatrana

Pesquisador: Marcus Vinícius Santos Andrade

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61125916.1.0000.5520

Instituição Proponente: Santa Casa de Misericórdia da Bahia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.816.507

Apresentação do Projeto:

O tratamento de indivíduos recebendo varfarina que requerem procedimentos dentários invasivos que envolvam sangramentos e/ou cirurgia oral e maxilo-facial está bem documentada na literatura e segue a recomendação da II Diretriz de Avaliação Perioperatório Brasileira.⁷ Em contraste, não há nenhum ensaio clínico na literatura que ofereça recomendações específicas para os pacientes em uso dos novos anticoagulantes e que necessitem se submeter a procedimentos odontológicos (NOACs). Trata-se de um estudo prospectivo, unicêntrico, pareado, observador único cego. Serão selecionados pacientes independente do sexo, indivíduos com 18 anos ou mais, portadores de fibrilação atrial não-valvar e que estejam em uso de anticoagulante oral (varfarina) ou dos novos anticoagulantes orais (dabigatrana), em uso de ácido acetil salicílico ou de ambos que sejam submetidos a procedimentos odontológicos. A ocorrência e intensidade de eventos de sangramento após o procedimento odontológico será avaliado em cada grupo.

Objetivo da Pesquisa:

O projeto tem como objetivo principal avaliar a intensidade de sangramento do uso de dabigatrana em comparação ao uso de anticoagulante oral tradicional (varfarina).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos adicionais pois os pacientes serão submetidos a procedimentos devidamente

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, n° 500
Bairro: Nazaré **CEP:** 40.050-410
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)2203-8362 **Fax:** (71)2203-8586 **E-mail:** cephsi@santacasaba.org.br

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /



Continuação do Parecer: 1.816.507

indicados por critério clínico e odontológico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa atende aos preceitos éticos e resoluções nacionais e internacionais para ética e segurança em pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram devidamente apresentados. Porém o TCLE não traz uma introdução com um detalhamento básico do estudo, do dados que serão coletados, e mais detalhes dos benefícios e riscos. outro ponto é que o TCLE coloca que há necessidade de que este seja apresentado apenas na presença de uma testemunha imparcial - esta recomendação é pertinente para pacientes que não assinem ou para aqueles que não possam responder por si.

Recomendações:

Recomendo ajustes acima no TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Apos os ajustes no TCLE sugiro aprovação do projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

1. PARECER FINAL: A Plenária do Comitê de Ética em Pesquisa Prof. Dr. Celso Figueirôa-Hospital Santa Izabel, acatando o parecer do relator designado para o referido projeto, em uso de suas atribuições, ratifica as pendências citadas de acordo com as Resoluções 466/12 e 251/97.

OBSERVAÇÃO

O Pesquisador tem 60 dias para responder aos quesitos formulados pelo CEP em seu parecer. Após esse prazo, o projeto será considerado retirado e posteriormente havendo interesse, deverá ser apresentado novo protocolo e reiniciado o processo de registro conforme Res. CNS n.º 466/12.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	17/10/2016		Aceito

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, n° 500
 Bairro: Nazaré CEP: 40.050-410
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)2203-8362 Fax: (71)2203-8586 E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /



Continuação do Parecer: 1.816.507

Básicas do Projeto	ETO_811285.pdf	17:21:37		Aceito
Outros	Curriculum.docx	17/10/2016 17:18:47	Marcus Vinícius Santos Andrade	Aceito
Outros	Fichamedica.pdf	17/10/2016 17:17:10	Marcus Vinícius Santos Andrade	Aceito
Outros	Fichaodonto.pdf	17/10/2016 17:16:31	Marcus Vinícius Santos Andrade	Aceito
Outros	CARTASETOR.pdf	17/10/2016 17:09:33	Marcus Vinícius Santos Andrade	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	17/10/2016 16:33:43	Marcus Vinícius Santos Andrade	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	17/10/2016 16:31:47	Marcus Vinícius Santos Andrade	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	17/10/2016 16:28:43	Marcus Vinícius Santos Andrade	Aceito
Outros	Resumo.docx	17/10/2016 16:27:40	Marcus Vinícius Santos Andrade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodetalhado.doc	17/10/2016 16:26:51	Marcus Vinícius Santos Andrade	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	17/10/2016 16:24:02	Marcus Vinícius Santos Andrade	Aceito

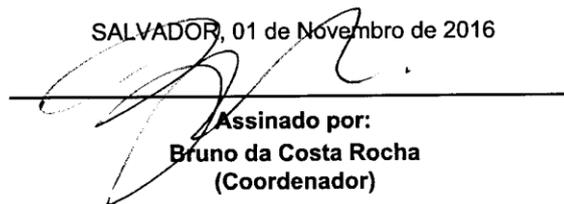
Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 01 de Novembro de 2016


Assinado por:
Bruno da Costa Rocha
(Coordenador)

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, nº 500
Bairro: Nazaré CEP: 40.050-410
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)2203-8362 Fax: (71)2203-8586 E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

Anexo 2 – Artigo: Avaliação da intensidade de Sangramento de Procedimentos Odontológicos em Pacientes Anticoagulados com Varfarina ou Dabigatrana



Artigo Original

Avaliação da Intensidade de Sangramento de Procedimentos Odontológicos em Pacientes Anticoagulados com Varfarina ou Dabigatrana

Evaluation of the Bleeding Intensity of Patients Anticoagulated with Warfarin or Dabigatran Undergoing Dental Procedures

Marcus Vinicius Santos Andrade,^{1,2,3} Luciana Azevedo Prata Andrade,^{2,3} Alan Freitas Bispo,³ Luana de Alencar Freitas,³ Milena Quadros Sampaio Andrade,¹ Gilson Soares Feitosa,^{1,2} Gilson Soares Feitosa-Filho^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA - Brasil

Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia,² Salvador, BA - Brasil

Centro de Referência em Doenças Cardiovasculares - Dr. Adriano Pondé,³ Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: Distúrbios trombóticos permanecem como uma das principais causas de morte no mundo ocidental. A dabigatrana surgiu como alternativa à varfarina para a anticoagulação no tratamento da fibrilação atrial (FA). O risco associado a eventos hemorrágicos com a sua utilização foi documentado em vários ensaios clínicos randomizados, mas nenhum grande estudo analisou detalhadamente o risco de hemorragia durante a extração dentária e em outros procedimentos odontológicos que envolvam sangramentos.

Objetivo: Em indivíduos submetidos a procedimentos odontológicos, avaliar a intensidade de sangramento com o uso de dabigatrana em comparação ao uso de anticoagulante oral antagonista da vitamina K (varfarina).

Métodos: Estudo prospectivo, controlado, unicêntrico, observador único. Pacientes com diagnóstico de FA não valvar atendidos em um centro de referência em cardiologia e com indicação de anticoagulação que necessitavam de tratamento odontológico para exodontia única ou múltipla, estando em uso de varfarina ou dabigatrana e avaliados até sete dias pós-exodontia. Foram avaliados os efeitos sobre: tempo de sangramento entre o início e o fim da sutura e hemostasia completa; sangramento antes do procedimento, após 24 e 48 horas, 7 dias, durante e após a remoção da sutura (tardio), sendo considerado como estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$.

Resultados: Foram avaliados 37 indivíduos, sendo 25 no grupo varfarina e 12 no dabigatrana. Idade, sexo, peso, altura, pressão arterial, cor, escolaridade, renda familiar e comorbidades foram semelhantes nos dois grupos. Em relação ao sangramento 24 horas após o procedimento, ninguém do grupo dabigatrana apresentou sangramento, que esteve presente em 32% do grupo varfarina ($p = 0,028$). Não houve diferenças entre os grupos em relação às outras variáveis analisadas.

Conclusões: Os dados deste estudo permitem sugerir que, em indivíduos submetidos a procedimento odontológico de exodontia, não há diferença estatisticamente significante na intensidade de sangramento em uso de dabigatrana em comparação ao uso de varfarina. Há uma menor frequência de sangramento 24 horas após o procedimento nos indivíduos em uso de dabigatrana. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):394-399)

Palavras-chave: Hemorragia/complicações; Anticoagulantes; Procedimentos Cirúrgicos Bucais; Tempo de Sangramento; Varfarina; Dabigatrana.

Abstract

Background: Thrombotic disorders remain one of the leading causes of death in the Western world. Dabigatran appeared as an alternative to warfarin for anticoagulation in the treatment of atrial fibrillation (AF). The risk associated with bleeding due to its use has been documented in several randomized clinical trials, but no large study has examined in detail the risk of bleeding during dental extraction and other dental procedures involving bleeding.

Objective: To compare the intensity of bleeding in individuals taking dabigatran or vitamin K antagonist (warfarin) and undergoing dental procedures.

Methods: Prospective, single-center, controlled study with one single observer. Patients diagnosed with nonvalvular AF, on warfarin or dabigatran, cared for at a cardiology referral center, and requiring single or multiple dental extractions, were evaluated up to seven days post-extraction. The following outcomes were assessed: bleeding time between the beginning and the end of suture and complete hemostasis; bleeding before the procedure, after 24 hours, 48 hours, 7 days, during and after suture removal (late); $p < 0.05$ was defined as of statistical relevance.

Results: We evaluated 37 individuals, 25 in the warfarin group and 12 in the dabigatran group. Age, sex, weight, height, blood pressure, color, schooling, family income and comorbidities were similar between the two groups. Regarding bleeding after 24 hours of the procedure, no one in the dabigatran group had bleeding, whereas 32% in the warfarin group had documented bleeding ($p = 0.028$). The other variables analyzed did not differ between the groups.

Conclusions: This study suggests that, regarding dental extraction, there is no statistically significant difference in the intensity of bleeding of patients taking dabigatran as compared to those taking warfarin. Bleeding 24 hours after the procedure was less frequent among patients on dabigatran. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):394-399)

Keywords: Hemorrhage/complications; Anticoagulants; Oral Surgical Procedures; Bleeding Time; Warfarin; Dabigatran.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marcus Vinicius Santos Andrade •

Hospital Santa Izabel - Diretoria de Ensino e Pesquisa - Praça Cons. Almeida Couto, 500. CEP 40050-410, Nazaré, Salvador, BA - Brasil

E-mail: mvandrade@cardiol.br, marcuscario@hotmail.com

Artigo recebido em 22/01/2018, revisado em 21/03/2018, aceito em 25/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180137

Artigo Original

Introdução

Distúrbios trombóticos permanecem como uma das principais causas de morte no mundo ocidental. Vários tratamentos com anticoagulantes têm sido utilizados, incluindo heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, antagonistas da vitamina K (varfarina) e os novos anticoagulantes orais (NOACs), como apixabana, dabigatrana e rivaroxabana.¹ Nos Estados Unidos da América (EUA) e no mundo, a varfarina é a principal droga anticoagulante utilizada há mais de cinco décadas. Estima-se que cerca de dois milhões de pessoas nos EUA estejam em uso e que aproximadamente 300.000 novas prescrições ocorram a cada ano.²

Apesar da eficácia comprovada, os antagonistas da vitamina K apresentam limitações na prática clínica, como interação medicamentosa e alimentar, ampla variabilidade na resposta à anticoagulação, início lento de efeitos terapêuticos, necessidade de monitorização da resposta terapêutica através do Tempo de Protrombina (TP) e da Razão Normalizada Internacional (RNI) e uma faixa terapêutica estreita.³ Com base nas limitações da utilização da varfarina aliada à falta de eficiência nas taxas de anticoagulação na prática clínica, estudos avaliando os NOACs foram planejados e conduzidos durante os últimos anos.

Recentemente, NOACs foram desenvolvidos e avaliados apropriadamente em estudos de fase 2 e 3, com clara demonstração de eficácia e de segurança. Alguns agentes são inibidores de fator IIa (inibidor da trombina), como dabigatrana, e outros são inibidores de fator Xa, como apixabana, rivaroxabana e edoxabana. Pacientes com fibrilação atrial (FA) estão sob elevado risco de acidente vascular cerebral (AVC). A varfarina e outros antagonistas da vitamina K são altamente eficazes, reduzindo o risco de AVC em aproximadamente dois terços dos casos; no entanto, o uso dos mesmos traz as limitações já descritas acima. Recentemente, os NOACs demonstraram ser equivalentes ou superiores à varfarina na prevenção de AVC ou embolia sistêmica.⁴

O etexilato de dabigatrana, um inibidor direto da trombina, administrado por via oral, tem uma meia-vida plasmática de 12 a 17 horas e não requer monitoramento da RNI. No estudo RE-LY,⁵ que comprovou a não inferioridade e a eficácia desse NOAC em comparação à varfarina, cerca de 10% dos pacientes que participaram do estudo precisaram realizar procedimentos dentários.⁵ Estudos de subgrupos do RE-LY evidenciaram taxas semelhantes de sangramento periprocedimento em ambos os grupos, com maior benefício para o grupo dabigatrana em casos de sangramentos maiores devido à rápida reversão do efeito da droga. Por tudo isso, a dabigatrana surgiu como alternativa à varfarina para a anticoagulação no tratamento da FA e do tromboembolismo venoso.⁶ Já está validado por diversas diretrizes que pacientes com FA não valvar com indicação de terapia antitrombótica podem utilizar a varfarina ou algum NOAC (classe de recomendação I, nível de evidência A), que todavia não está indicado em portadores de valva protética mecânica ou estenose mitral hemodinamicamente significativa, que foram excluídos dos principais estudos com os novos anticoagulantes em FA.⁷

É relativamente comum a procura do cardiologista com vistas a orientações atinentes à suspensão ou não do anticoagulante antes do procedimento odontológico pelo

receio de sangramentos indesejáveis. Além disso, é importante que os dentistas estejam cientes da existência de novos anticoagulantes que estão sendo prescritos aos pacientes, com suas peculiaridades, para garantir que recebam tratamento dentário seguro e apropriado.⁸ O risco associado a eventos hemorrágicos com a sua utilização foi documentado em vários ensaios clínicos randomizados, mas nenhum grande estudo avaliou especificamente o risco de hemorragia após a extração dentária e outros procedimentos odontológicos que envolvam sangramentos. A exodontia é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns e pode causar hemorragia significativa. Com o aumento do uso de inibidores diretos da trombina na prática clínica, a ocorrência de sangramento e de complicações hemorrágicas nesse contexto precisa ser melhor avaliada.⁹

O objetivo do presente estudo foi avaliar, em indivíduos submetidos a procedimentos odontológicos, a intensidade de sangramento com o uso de dabigatrana em comparação ao uso de anticoagulante oral tradicional (varfarina).

Métodos e seleção da população

Realizamos um estudo prospectivo, controlado, unicêntrico, com observador único. Foram incluídos indivíduos com diagnóstico de FA não valvar atendidos no Centro de Referência em Doenças Cardiovasculares Dr. Adriano Pondé (CRDC), unidade da secretaria municipal de saúde da cidade do Salvador, Bahia, e sob gestão da Santa Casa de Misericórdia da Bahia/Hospital Santa Izabel, que tinham indicação de anticoagulação e necessitavam de atendimento no serviço de odontologia para exodontia única ou múltipla. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia. Estavam sendo acompanhados por cardiologista clínico em um dos dois grupos: grupo 1: varfarina, grupo 2: dabigatrana. Foram incluídos 25 indivíduos no grupo 1 e 12 no grupo 2.

Para este estudo, foram selecionados pacientes independentemente do sexo, com 18 anos ou mais, portadores de FA não valvar e que estivessem em uso de anticoagulante oral (varfarina) ou dos NOACs (dabigatrana). Pacientes em uso de dabigatrana na dose de 150 mg por via oral a cada 12 horas recebem gratuitamente a medicação da secretaria municipal de saúde. A escolha específica da dabigatrana ocorreu por uma atividade assistencial prévia estabelecida a partir de uma parceria entre a secretaria municipal de saúde e o laboratório Boehringer Ingelheim, para a anticoagulação de alguns pacientes com FA não valvar com esta medicação. Foram excluídos os indivíduos com contraindicação à anticoagulação, os que por algum motivo retirassem o termo de consentimento livre e esclarecido e os pacientes em uso de varfarina cuja RNI estivesse fora da faixa terapêutica (2,0 a 3,0) no dia da intervenção odontológica.

Foram avaliados antes do procedimento dados vitais, como pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca. Foram verificados peso, altura, sendo os pacientes questionados sobre a autointitulação da raça (branco, pardo, negro), escolaridade e renda familiar. Os indivíduos em uso de varfarina foram submetidos a exame de sangue para determinação do TP e da RNI antes do procedimento (mesmo dia) através do

método de coagulometria, e os do grupo dabigatrana fizeram uso normalmente da dose prevista (150mg a cada 12 horas). Todos os pacientes receberam profilaxia para endocardite infecciosa, quando indicada, de acordo com as diretrizes atuais. As exodontias foram realizadas de acordo com o protocolo da unidade para tratamento odontológico de pacientes cardiopatas em uso de anticoagulantes. Foram realizadas medidas hemostáticas locais com suturas apropriadas e utilizados esponja de celulose e ácido tranexâmico na forma de comprimido triturado. Todos receberam prescrição de dipirona, 1 g até de 6 em 6 horas em caso de dor após o procedimento, ou, em caso de alergia a dipirona, paracetamol, 750 mg até de 6 em 6 horas.

Foram avaliados sangramentos ou complicações hemorrágicas dos indivíduos em uso de anticoagulantes orais através da análise da cirurgia-dentista (única observadora) durante e após o procedimento dentário de exodontia única ou múltipla. Foi definido como desfecho principal o tempo de sangramento 1, entre o início da sutura e a hemostasia completa. Também foram avaliados: tempo de sangramento 2 (entre o fim da sutura e a hemostasia completa), sangramento antes da exodontia, no intervalo entre o início e o final da exodontia, e sangramento 24 horas, 48 horas e 7 dias após a exodontia. Também foi aplicada escala de sangramento e foram considerados sangramentos maiores a partir de 2.1, seguindo conforme descrito em Iwabuchi et al. (Figura 1).¹⁰

Análise de dados

Análise estatística

Para tabulação e análise dos dados, foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 15. Devido ao pequeno tamanho amostral, os procedimentos estatísticos usados para análise das variáveis contínuas foram testes não paramétricos, uma vez que é conhecida a baixa performance dos testes de aderência à normalidade em amostras pequenas. Foram, portanto, descritas sob a forma de mediana e intervalo interquartil (IIQ). As categóricas foram descritas sob a forma de frequência relativa. Os testes Qui-quadrado (χ^2) e Teste Exato de Fisher foram utilizados para comparação de variáveis categóricas. Para comparação de variáveis contínuas entre amostras dependentes, foi utilizado o teste Wilcoxon; quando as amostras foram independentes foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Significância estatística foi definida como valor de $p < 0,05$.

Cálculo do tamanho amostral

A amostra foi dimensionada para conferir poder estatístico de 80% e alfa de 5%, estimando, por experiência clínica

prévia, um tempo de sangramento total em torno de 180 ± 60 segundos no grupo varfarina, e esperando uma redução de pelo menos 60 segundos no grupo dabigatrana em relação ao grupo varfarina. Para tanto, o tamanho amostral calculado foi de 12 pacientes em cada grupo. Dada a facilidade de incluirmos pacientes no grupo varfarina, foi decidido dobrar seu número amostral.

Resultados

Características clínicas da população

Entre janeiro de 2017 e junho de 2017, foram selecionados 48 pacientes com FA não valvar, sendo excluídos 11 pacientes por não necessitarem de procedimento odontológico cruento (exodontia). Para o estudo, foram incluídos 37 pacientes sendo 19 (51,4%) do sexo feminino, com idade entre 34 a 85 anos e com mediana de 69 anos e IIQ: 58-65 anos. Tratava-se de pacientes com múltiplas comorbidades, sendo a maioria hipertensos (78,4%), diabéticos (37,8%) e quase um terço apresentava insuficiência cardíaca (27%). Todos vinham em acompanhamento médico regular na unidade de saúde e em uso regular dos medicamentos prescritos pelos médicos assistentes.

Dentre os pacientes incluídos no estudo, 25 foram selecionados para o grupo varfarina e 12 para o grupo dabigatrana (150 mg). Ao comparar os dois grupos, antes da intervenção, não foram observadas diferenças estatísticas significantes em relação a idade, sexo, raça, escolaridade, renda familiar, pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, peso, altura e número de unidades a serem extraídas (Tabela 1).

Desfechos clínicos

Em relação ao desfecho primário, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de sangramento 1 (mediana de 300 segundos para ambos os grupos). No que diz respeito aos outros desfechos, como tempo de sangramento 2, sangramento antes da exodontia, no intervalo entre o início e o final da exodontia, sangramento após 48 horas da exodontia e na escala de sangramento, não foram encontradas diferenças significativas. Já quanto ao sangramento após 24 horas do procedimento, nenhum paciente do grupo dabigatrana apresentou sangramento, enquanto 8 (32%) apresentaram no grupo varfarina, resultando numa diferença estatisticamente significativa ($p = 0,028$) entre os grupos. Não houve diferenças significativas em relação a sangramento tardio,

- 0. Sem sangramento
- 1. Hemostasia alcançada após medidas @de compressão
- 2. Sangramento significativo presente no dia seguinte
- 2.1. Sangramento significativo presente com 48h
- 3. Sangramento tardio

Figura 1 – Escala de sangramento.

Artigo Original

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes estudados de acordo com o grupo de intervenção

Variável	Varfarina (n = 25)	Dabigatrana (n = 12)	Valor de p
Idade (mediana, IIQ) – anos	67 (54,5-75,5)	71 (65,5-80)	0,360
Sexo Feminino - n (%)	12 (48)	7 (58,3)	0,556
PAS (mediana, IIQ) – mmHg	120 (110-140)	130 (102,5-137,5)	0,810
PAD (mediana, IIQ) – mmHg	80 (70-85)	80 (62,5-80)	0,432
FC (mediana, IIQ) – bpm	76 (62,5-88)	76,5 (67,5-90,3)	0,554
Peso (mediana, IIQ) – Kg	68 (56,5-78,5)	67,5 (60-75,3)	0,810
Altura (mediana, IIQ) – m	1,61 (1,49-1,69)	1,605 (1,52-1,70)	0,810
RNI (mediana, IIQ)	2,5 (2,2-2,97)	-	-
Unidades (exodontia) (mediana, IIQ)	1 (1-1,5)	1 (1-1,75)	0,962
Cor Negra (%)	10 (40)	06 (50)	0,565
Renda Familiar (até 1 salário mínimo) – n (%)	20 (80)	10 (83,3)	0,594
Escolaridade (1º grau incompleto) – n (%)	16 (64)	7 (58,3)	0,507
Hipertensão Arterial – n (%)	18 (72)	11 (91,7)	0,177
Diabetes mellitus 2 - n (%)	10 (40)	04 (33,3)	0,493
Insuficiência Cardíaca – n (%)	07 (28)	03 (25)	0,588
Exodontia traumática - n (%)	05 (20)	03 (33,3)	0,311

IIQ: intervalo interquartil; bpm: batimentos/minuto; mmHg: milímetros de mercúrio; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; RNI: Razão Normalizada Internacional. Variáveis contínuas (expressas em mediana e percentis 25 e 75) foram comparadas por teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas "sexo" e "cor negra" foram comparadas através do teste do Qui-Quadrado (χ^2). As demais foram comparadas pelo teste exato de Fisher (frequências esperadas ≤ 5).

na remoção da sutura e pós remoção da sutura. A Tabela 2 ilustra os desfechos clínicos de sangramentos de ambos os grupos antes e após o período de intervenção.

Desfechos contínuos (expressos em mediana e percentis 25 e 75) foram comparados por teste U de Mann-Whitney. Os desfechos categóricos foram comparados pelo teste exato de Fisher (frequências esperadas ≤ 5).

Discussão

Os resultados deste estudo indicam que, em indivíduos submetidos a procedimento odontológico de exodontia, não há diferença estatisticamente significativa na intensidade de sangramento em uso de dabigatrana em comparação ao uso de varfarina, e sugere também uma menor frequência de sangramento 24 horas após o procedimento nos indivíduos em uso de dabigatrana.

O registro InterFib avaliou 15.174 pacientes portadores de FA em 47 países, incluindo América do Sul e Brasil. Quando analisados os dados da nossa região, a taxa de utilização de anticoagulante oral foi de 45%, e desses, apenas 44% apresentavam RNI na faixa terapêutica 2-3. Portanto, dos pacientes com FA com indicação para uso de anticoagulante oral, apenas 20% se apresentavam adequadamente anticoagulados.¹¹ Durante anos tem havido grande controvérsia em relação à utilização de anticoagulantes no planejamento de tratamentos dentários que implicam em sangramento. As principais preocupações sobre a utilização dos NOACs em procedimentos odontológicos invasivos que cursam

com sangramentos eram a falta de um antídoto específico para reversão da ação medicamentosa e o risco da doença trombótica para a qual foi indicada a anticoagulação.¹² Em abril de 2017, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou o uso do idarucizumabe no Brasil para reversão da anticoagulação em pacientes em uso de dabigatrana. Idarucizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal que, ao ser injetado na circulação, neutraliza a dabigatrana através de uma ligação direta, impedindo a sua ação anticoagulante e tem sido amplamente utilizado em emergências. Os resultados do estudo RE-VERSE AD confirmaram de vez a eficácia e segurança do agente. Diretrizes mais recentes sobre a reversão dos NOACs inclusive já recomendam seu uso.¹³⁻¹⁵ Pacientes odontológicos que fazem uso de anticoagulante oral por diversos motivos, inclusive por FA, necessitam ser avaliados quanto ao risco de sangramento e complicações durante o procedimento a ser realizado. O tratamento de indivíduos recebendo varfarina que requerem procedimentos dentários invasivos que envolvam sangramentos e/ou cirurgia oral e maxilo-facial está bem documentado na literatura e segue a recomendação da III Diretriz de Avaliação Peroperatória Brasileira.¹⁶ Em contraste, não há nenhum ensaio clínico na literatura que ofereça recomendações específicas para os pacientes em uso dos NOACs e que necessitem se submeter a procedimentos odontológicos.¹⁷

Recente estudo envolvendo o uso de dabigatrana e o manejo peroperatório recomenda a não suspensão da medicação em pacientes submetidos a procedimentos menores, como limpeza dental, exodontia, biópsia de pele ou cirurgia de catarata, e que sejam realizados preferencialmente após 10 horas da ingestão da última dose para minimizar o

Tabela 2 – Desfechos clínicos de sangramento dos grupos varfarina e dabigatrana antes e após a exodontia

Desfecho	Varfarina	Dabigatrana	Valor de p
Tempo de sangramento 1 (mediana, IIQ)	300 (240-390)	300 (240-360)	0,597
Tempo de sangramento 2 (mediana, IIQ)	0 (0-60)	0 (0-60)	0,666
Escala de sangramento (mediana, IIQ)	1 (1-2)	1 (1-1)	0,124
Sangramento antes da exodontia – n (%)	24 (96)	12 (100)	0,676
Sangramento no início e final da exodontia – n (%)	25 (100)	12 (100)	-
Sangramento após 24h – n (%)	8 (32)	0	0,028**
Sangramento após 48h – n (%)	5 (20)	0	0,122
Sangramento tardio – n (%)	5 (20)	0	0,122
Sangramento na remoção da sutura – n (%)	8 (32)	2 (16,7)	0,285
Sangramento após a remoção da sutura – n (%)	0	0	-

(**): valor de $p < 0,05$

(-): estatística não existente pois todos os pacientes ou nenhum paciente apresentou o desfecho, nos dois grupos.

risco de sangramento.¹⁸ Outra observação considera segura a realização de até três extrações, três implantes, raspagem e alisamento radicular e alveoloplastias sem a retirada dos NOACs.¹⁹ Cohen et al.,²⁰ consideram que caso seja uma cirurgia periodontal maior ou mais que três extrações, a medicação deverá ser suspensa 48 horas antes e reiniciada 24 horas após em pacientes com função renal normal. Breik et al.,²¹ sugerem que a suspensão da dabigatrana ou qualquer anticoagulante antes de procedimentos odontológicos só deve ser feita após consulta do médico assistente do paciente (clínico geral ou cardiologista), que irá avaliar o risco de sangramento versus o risco de trombose em cada paciente. Para os pacientes em uso de dabigatrana para FA sem uma história prévia de AVC, parar a medicação 24 horas antes é considerado relativamente seguro, porém, para pacientes com história recente de trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar ou AVC embólico, pode ser perigoso suspender o medicamento.²¹

O clínico deve levar em consideração que o número de pacientes que fazem uso dos NOACs está aumentando rapidamente e que os achados conflitantes entre os diversos estudos demonstram que ainda não há um manejo ideal estabelecido para o uso desses nessa população que necessita ser submetida a procedimentos odontológicos com alto risco de sangramento mais importante.²² Dados mais atuais de literatura reforçam a necessidade da não suspensão da dabigatrana em procedimentos de exodontia e sugerem que, em casos que envolvam a chance de maior sangramento, a conduta de interrupção temporária da droga deverá ser individualizada e em comum acordo com o médico assistente.^{23,24}

Implicações

Recente pesquisa revelou que os profissionais dentistas estão bem informados sobre o tema da anticoagulação. No entanto, tendem a superestimar o risco de sangramento, sendo cautelosos em sua abordagem de tratamento, existindo condutas diversas por parte dos odontólogos em várias partes do mundo.²⁵ Revisão sistemática brasileira ressalta os dados compilados sobre o risco de sangramento

em indivíduos em uso de anticoagulantes e a eficácia e a segurança das intervenções odontológicas nessa população.²⁶ O presente estudo deve ser ressaltado como pioneiro no nosso meio na abordagem dessa prática nos pacientes com FA não valvar, devendo seus resultados ser utilizados como estímulo ao entendimento da magnitude do sangramento dessa classe de drogas nessa população específica.

Limitações

O presente estudo tem algumas limitações: a impossibilidade de ter sido duplo-cego deveu-se à ausência de financiamento que possibilitasse custear um estudo *double dummy*, com um placebo específico para cada um dos dois fármacos testados e suas falsas RNI para controle no grupo dabigatrana. Além disso, a escolha de uma variável contínua como desfecho primário torna mais objetiva a análise de diferenças sutis entre os dois grupos, permitindo menor tamanho amostral com adequação estatística, porém torna esse número pequeno para avaliar desfechos mais robustos e raros nesse tipo de intervenção.

Conclusões

Os dados deste estudo permitem sugerir que em indivíduos submetidos a procedimento odontológico de exodontia, não há diferença estatisticamente significativa na intensidade de sangramento em uso de dabigatrana em comparação ao uso de varfarina. Há uma menor frequência de sangramento 24 horas após o procedimento nos indivíduos em uso de dabigatrana.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Andrade MVS, Andrade LAP, Feitosa GS, Feitosa Filho GS; Obtenção de dados: Andrade MVS, Andrade LAP, Bispo AF, Freitas LA; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Andrade MVS, Andrade MQS, Feitosa Filho GS; Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Andrade MVS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Andrade MVS, Feitosa GS, Feitosa Filho GS.

Artigo Original

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Marcus Vinicius Santos Andrade pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências (FBDC).

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia sob o número de protocolo 1.857.480. CAAE: 61125916.10000.5520. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9855):1749-58. Erratum in: *Lancet*. 2013;381(9862):204.
- Ruff CT, Braunwald E. Will warfarin ever be replaced? *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(3):210-9.
- Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(4):431-41.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom L, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363(19):1877.
- Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126(3):343-8. Erratum in: *Circulation*. 2012;126(10):e160.
- Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4 supl.2):1-22.
- Curtin C, Hayes JM, Hayes J. Dental implications of new oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Dent Update*. 2014;41(6):526-8, 530-1.
- Davis C, Robertson C, Shivakumar S, Lee M. Implications of Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. *J Can Dent Assoc*. 2013;79:d74.
- Iwabuchi H, Imai Y, Asanami S, Shirakawa M, Yanase GY, Ogiuchi H, et al. Evaluation of post-extraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: a cross-sectional, multicentre, observational study. *BMJ Open*. 2014;4(12):e005777.
- Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15400 emergency department patients in 46 countries. The RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129(15):1568-76.
- Lopez-Galindo M, Bagan JV. Apixaban and oral implications. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(4):e528-34.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portal Anvisa. [Acesso em 2018 mar 15]. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/medicamentos-para-cancer-e-bleedings-aprovados/219201/pop_up?inheritRedirect=false
- Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41.
- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):3042-67.
- Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Luciana S, Fornari LS, et al. 3rd Guideline for Perioperative Cardiovascular Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3 Suppl 1):1-104.
- Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini A, Di Lenarda R, Berengo M, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. Results from a large, multicentre, prospective, case-control study. *Thromb Haemost*. 2010;104(5):972-5.
- Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation*. 2012;126(20):2428-32.
- van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(6):709-16.
- Cohen HV, Quek SY, Subramanian G, Abbas A. New antiplatelet and anticoagulant drugs. Considerations for dental patient management. *J N J Dent Assoc*. 2013;84(1):30-3.
- Breik O, Cheng A, Sambrook P, Goss A. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J*. 2014;59(3):296-301.
- Costantinides F, Rizzo R, Pascazio L, Maglione M. Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health*. 2016 Jan 28;16:5.
- Curto A, Albaladejo A, Alvarado A. Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): dabigatran. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(2):e289-93.
- Nathwani S, Wanis C. Novel oral anticoagulants and exodontia: the evidence. *Br Dent J*. 2017;222(8):623-8.
- Chinnaswami R, Bagadia RK, Mohan A, Kandaswamy E, Chandrasekaran D. Dentists' knowledge, attitude and practice in treating patients taking oral antithrombotic medications - a survey. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(1):ZC88-ZC91.
- Motta RH, Bergamaschi CC, de Andrade NK, Guimarães CC, Ramacciato JC, Araújo JO, et al. Bleeding risk in patients using oral anticoagulants submitted to surgical procedures in dentistry: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2017;7(12):e019161.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons