FREDERICO BUHATEM MEDEIROS

**Extração dentária em pacientes com doença arterial coronariana
em terapia antiplaquetária dual**

São Paulo

2014

FREDERICO BUHATEM MEDEIROS

**Extração dentária em pacientes com doença arterial coronariana
em terapia antiplaquetária dual**

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Patologia e Estomatologia Básica Aplicada

Orientadora: Profa. Dra. Karem López Ortega

São Paulo

2014

Medeiros FB. Extração dentária em pacientes com doença arterial coronariana em terapia antiplaquetária dual. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Aprovado em: / / 2015

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Aos meus pais queridos, Graça e Sérgio,

Dedico este trabalho, por todo amor fraternal, carinho imensurável; e apoio incondicional, mesmo que muitas vezes à distância, torcendo e me ajudando com a força e energia necessária para que eu alcançasse meus objetivos. Vocês sempre estão presentes em meus pensamentos...

À minha esposa, Carolina, que durante todo este período de doutorado, foi a pessoa que sempre estive ao meu lado, nas alegrias e conquistas, bem como, nos momentos mais difíceis e constrangedores. Que jamais deixou de ser paciente, de ajudar e me orientar da melhor maneira de passar por cima dos percalços encontrados durante todo este tempo. Sempre procurando me incentivar da melhor maneira possível e até mesmo sendo parceira como auxiliar nos atendimentos clínicos cirúrgicos de alguns pacientes.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha orientadora, Prof. Dra. Karem López Ortega, que mesmo sem me conhecer anteriormente, depositou toda a confiança e coragem em estar junto comigo durante longos três anos, a quem eu só tenho a agradecer pela orientação sempre contínua, mostrando e incentivando que o objetivo pode ser alcançado com responsabilidade, trabalho e organização. Muito obrigado pelos ensinamentos, lado a lado, que me ajudaram a percorrer inúmeros caminhos, conselhos e confiança refletidos em trabalhos e atendimentos clínicos cirúrgicos realizados no CAPE/FOUSP. Muito obrigado pela oportunidade em trabalhar com você e que possamos desenvolver vários trabalhos juntos.

À Dra. Itamara Lucia Itagiba Neves, pela confiança e principalmente oportunidade, ao abrir as portas da Unidade de Odontologia do InCor/HCFMUSP, para que pudéssemos desenvolver nossa pesquisa clinica, sempre me apoiando e incentivando, com toda a ajuda necessária para a conclusão deste trabalho.

À Dra. Lilia Timermam, grande profissional, que sempre me incentivou e acreditou em mim; com suas orientações e reconhecimento pessoal da minha dedicação, empenho e esforço em correr atrás dos meus objetivos próprios. Pessoa que me apoiou nos momentos mais difíceis do início do meu doutorado, mas que jamais deixou de estar ao meu lado, independente dos valores pessoais ou particulares que à circundam. Aqui deixo o meu agradecimento e um muito obrigado; sem a sua nobre participação esta pesquisa jamais teria acontecido.

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Marina Helena Cury Gallottini Magalhães, coordenadora do CAPE/FOUSP, pelo apoio, cooperação e disposição a me ajudar, sempre que solicitada.

Ao Dr. Élbio Antônio D'Amico, médico chefe do Laboratório de Coagulação da Fundação Pró Sangue Hemocentro de São Paulo, Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP pelas orientações e sugestões de grande importância que fizeram chegar ao êxito desta pesquisa.

À amiga, Profa. Dra. Nathalie Pepe Medeiros de Rezende, pelas ponderações na qualificação, que me incentivaram e permitiram elaborar um texto com maior precisão e qualidade e, pelo prazer em poder dar algumas risadas ao seu lado, em algumas oportunidades participando juntos em eventos científicos.

Aos professores do Programa de Patologia e Estomatologia Básica Aplicada da FOUSP, pelo convívio durante todos estes anos e aprendizado repassado com muita dedicação e carinho.

A Diretora Técnica de Serviço de Saúde do HAC/HCFMUSP, Márcia Cossermelli Cana Brasil Dias, que gentilmente cedeu todas as instalações e estruturas do HAC, necessárias para realização desta pesquisa, sempre com muito carinho, e preocupação para que pudéssemos desenvolver uma pesquisa em excelência.

Ao amigo e Prof. Dr. Paulo Sérgio Silva Santos, grande incentivador profissional e companheiro para o dinamismo da profissão. Muito obrigado pelos conselhos, apoio e atenção que sempre me dispensou. Espero que a nossa amizade perdure por vários anos, e que possamos continuar a trabalhar juntos sempre em prol do benéfico aos nossos pacientes. Obrigado pelo ser humano que és! Aprendi e continuo a aprender com você.

Ao Prof. Dr. Ricardo Simões Neves, diretor da Unidade de Odontologia do InCor HCFMUSP, que sempre se colocou a disposição para ajudar no que fosse preciso para o bom andamento desta pesquisa, sempre com empenho e apoio.

Ao amigo, Walmyr Ribeiro Mello, pela amizade, apoio, carinho e respeito. Excelente profissional, que trata seus companheiros de equipe com muita destreza, atenção e responsabilidade. É um prazer enorme trabalharmos juntos.

A amiga e sorridente, Solange Lopes dos Santos, técnica em enfermagem, da Unidade de Odontologia do HAC/HFMUSP pela ajuda e dedicação no desempenho desta pesquisa sempre com o maior prazer e, por todos os momentos alegres vividos durante estes anos. Grande parceira na triagem de pacientes para a realização da pesquisa.

À técnica de laboratório, Cleidenice Ramos Vasconcelos, do HAC/ HCFMUSP pela contribuição na coleta dos exames de sangue, com total apoio e dedicação.

Aos dentistas e amigos do programa de Aprimoramento e Residência em Odontologia Hospitalar do HCFMUSP, pela ajuda na seleção dos pacientes e auxílio nos procedimentos clínicos cirúrgicos, para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos colegas de Doutorado, por todos estes anos batalhados de forma unida, nos créditos, na clínica, nos trabalhos, jornadas, congressos, atendimentos clínicos no CAPE/FOUSP, orientando os alunos da graduação, corrigindo provas, na fase da qualificação e finalmente a defesa. Sempre buscando e aperfeiçoando o melhor, para finalmente chegarmos ao tão esperado título de Doutor.

Aos meus amigos “das terças e quartas”, do CAPE/FOUSP, por todos estes anos convividos; muitos almoços, risadas, alegrias e também tristezas compartilhadas. Foram amizades formadas que jamais serão esquecidas. Sentirei muitas saudades dos momentos agradáveis e inesquecíveis vivenciados, em especial com Talita de Casto, Cristina Carvalhaes, Carol Vilella, e Marília Figueiredo.

À amiga, Karin Sá Fernandes, grande companheira de todas as horas difíceis e fáceis, uma pessoa que tive o imenso prazer em conhecer durante este tempo, uma verdadeira amizade, que ficará por toda a vida. Tenho um carinho mais do que especial por você e muita admiração. Pessoa maravilhosa, dedicada e esforçada, um exemplo de profissional. Obrigado por tudo.

À todos os colegas cirurgiões-dentistas do CAPE/FOUSP pelo convívio durante todo este tempo, além das amizades e companheirismo no atendimento aos pacientes.

Aos funcionários do CAPE/FOUSP, Gilmara, Sandra, Isabel, Marlene, Cristina, Jeane e Andressa pelo maravilhoso convívio, apoio e ajuda nos atendimentos diários aos pacientes. Vocês são peças fundamentais para o andamento da clínica, bem como fazem a diferença para o local de trabalho ser muito agradável e prazeroso. Obrigado pela oportunidade em ter a amizade de vocês.

Aos funcionários da Patologia Bucal: Néia, Zilda, Nair. Muito obrigada por toda paciência, ajuda e disposição em todos os momentos solicitados.

À todos os funcionários do HAC/HCFMUSP, que me ajudaram sempre que solicitados. Queridos companheiros não somente nos atendimentos clínicos, como nas variadas festinhas organizadas e realizadas no HAC. Sentirei muitas saudades destes momentos alegres e sorridentes.

As auxiliares em saúde bucal do InCor/FMUSP, em especial Alessandra do Carmo dos Santos, pela convivência harmoniosa, carinho e amizade durante todo este tempo.

Aos meus amigos da Grande Ilha – São Luís por compreenderem a minha ausência em todos estes anos, nunca esquecendo a nossa amizade e bons momentos vividos, em especial ao “irmão” Dreyfus Helal.

Aos pacientes que compuseram esta pesquisa, pois sem eles não existiria pesquisa científica em todos os aspectos.

À FAPESP pelo apoio financeiro para realização deste trabalho.

A todos aqueles, que, mesmo não mencionados acima, estiveram presentes ao meu lado, contribuindo para a minha formação e para realização deste trabalho, o meu mais sincero agradecimento.

"A cada sonho que você deixa para trás, é um futuro que deixa de existir".
Steve Job's

RESUMO

Medeiros FB. Extração dentária em pacientes com doença arterial coronariana em terapia antiplaquetária dual [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2014. Versão Corrigida.

A terapia antiplaquetária dual, cada vez mais tem sido utilizada como uma forma de abordagem terapêutica em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), e principalmente em portadores de stents farmacológicos. Drogas antiplaquetárias, quando associadas, aumentam o risco de sangramento, isto faz com que muitos profissionais recomendem a suspensão da medicação antes de qualquer procedimento cirúrgico odontológico, entretanto, a suspensão desta terapia expõe os pacientes portadores de stent coronariano à riscos adversos de eventos trombóticos. Por consequência, permanece desafiador e controverso o manejo odontológico cirúrgico de pacientes coronariopatas em uso de terapia antiplaquetária dual. Diante disso, foi realizada uma pesquisa clínica com o objetivo de avaliar quantitativamente o sangramento trans-operatório de extração dentária de pacientes em uso de terapia antiplaquetária dual (AAS + clopidogrel). Este estudo caso-controle, incluiu 38 pacientes com DAC sob terapia antiplaquetária dual com AAS e clopidogrel (grupo de estudo = GE) e 35 pacientes com doença cardiovascular sem nenhum uso de medicação antiplaquetária (grupo controle = GC), ambos com indicação de extração dentária. No dia do procedimento cirúrgico, foi realizado exame de hemograma completo, coagulograma e agregação plaquetária por turbidimetria, utilizando agonistas de adrenalina, adenosina difosfato e ácido araquidônico, no GC e pelo Verifynow no GE, e no, trans-operatório mensurada a quantidade de sangramento por meio da coleta de sangue aspirado. O GE demonstrou um sangramento mais intenso do que o GC, estatisticamente significativo, com média de quantidade de sangramento 1,0 e 0,6 ml/min, respectivamente. Métodos hemostáticos locais foram suficientes para controlar o sangramento e em nenhum dos casos houve episódios de hemorragia no trans e/ou pós-operatório. A agregação plaquetária, no GC, apresentou características de hipoagregabilidade, sendo estatisticamente significativa apenas o efeito da adrenalina na quantidade de sangramento ocorrido durante o procedimento cirúrgico (p-valor 0,018). No GE, a agregação plaquetária

não demonstrou resultados estatísticos significantes, no entanto, foram encontrados 11 (28,94%) pacientes considerados resistentes à terapia com ácido acetilsalicílico com valores de ARU entre 550 a 700 e 12 (31,57%) pacientes considerados não respondedores ao clopidogrel, com valores de PRU acima de 230. De acordo com os nossos resultados, pacientes portadores de DAC, em uso de terapia antiplaquetária dual, AAS + clopidogrel, apresentam maior quantidade de sangramento, mas que pode ser controlado com medidas hemostáticas locais, não sendo necessária a suspensão da terapia antiplaquetária para extração de até três dentes.

Palavras-chave: Extração dentária. Doenças cardiovasculares - Odontologia. Cirurgia Bucal. Hemorragia Bucal – controle

ABSTRACT

Medeiros FB. Tooth extraction in patients with coronary artery disease and on dual-antiplatelet therapy [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2014. Versão Corrigida.

Dual-antiplatelet therapy has been used as a therapeutic approach for patients with coronary artery disease (CAD), mainly for those bearing pharmacological stents. The association of antiplatelet a drug increases the risk of bleeding, and for that reason many professionals withdraw the medications prior to any dental surgical procedure. Though, when this therapy is discontinued, patients with coronary stent are exposed to adverse risks of thrombotic events. As a consequence, dental surgical management of patients with CAD and on dual-antiplatelet therapy remains challenging and controversial. On this basis, a clinical research was developed with the aim to evaluate the amount of bleeding that occurs during the intraoperative period of tooth extraction procedures in patients with CAD who are either undergoing dual-antiplatelet therapy (AAS + clopidogrel). This case-control study comprised 38 patients diagnosed with CAD and on dual-antiplatelet therapy, AAS and clopidogrel (study group = SG) and 35 patients with cardiovascular disease, but not on antiplatelet therapy (control group = CG), both requiring tooth extraction. A complete blood count, blood clotting test and platelet aggregation by turbidimetry using epinephrine agonists, adenosine diphosphate and arachidonic acid were carried out on the day of the operation in the CG and using the Verifynow in the SG. The amount of bleeding was measured during the intraoperative period by means of aspirated blood collection. The statistically significant mean volumes of bleeding were 1.0 e 0.6 mL/min for both SG and CG, respectively. The SG showed a more intense bleeding compared to the CG. Local hemostatic measures showed to suffice for controlling possible bleeding problems and in none of the procedures there were intra-operative and/ or post-operative bleeding episodes. Platelet aggregation, for the CG, demonstrated platelet hypoagregability, and only the epinephrine effect was statistically significant for the amount of bleeding during the surgical procedure (p-value 0.018). In the SG, platelet aggregation has not shown statistically significant values. Nonetheless, 11 patients (28.94%) were resistant to acetylsalicylic acid

demonstrating ARU values between 550 and 700, 12 patients (31.57%) have not responded to clopidogrel therapy, and the PRU values were above 230. According to the results of this study, individuals with CAD and on dual-antiplatelet therapy (AAS + Clopidogrel), demonstrated a greater amount of bleeding, which can be minimized by using local haemostatics and not suspending the antiplatelet drug for tooth extraction.

Keywords: Tooth extraction. Cardiovascular diseases – dentistry. Surgery oral. Oral bleeding – control

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 2.1	Descrição dos ativadores plaquetários com seus respectivos receptores e principais efeitos nas plaquetas (Adaptado de Jennings, 2009)....	22
Quadro 2.2	Descrição dos exames bioquímicos do sangue, para avaliação da função plaquetária, com suas respectivas vantagens e desvantagens. (Adaptado de Harrison; Lordkipanidzé et al., 2013).	34
Figura 6.1	Fluxograma de pacientes avaliados durante a pesquisa para a composição dos grupos de estudo e controle.....	45
Figura 6.2	Comorbidades Sistêmicas dos grupos estudo e controle	47
Figura 6.3	Gráficos de dispersão por ml/min, colorido segundo grupos.	53
Figura 6.4	Histograma do Sangramento (ml/min)	54
Figura 6.5	Modelo linear generalizado com distribuição gama e ligação logarítmica, entre os grupos de estudo e controle.....	55
Figura 6.6	Gráfico da hemostasia quanto ao uso do hemostático local.....	56
Figura 6.7	Boxplot do sangramento por ml/min para cada condição de agregabilidade por AD dos indivíduos do grupo Controle.....	57
Figura 6.8	Boxplot do sangramento por ml/min para cada condição de agregabilidade por ARQ dos indivíduos do grupo Controle..	57
Figura 6.9	Boxplot do sangramento por ml/min para cada condição de agregabilidade por ADP dos indivíduos do grupo Controle... ..	58

Figura 6.10 Boxplot do sangramento por ml/min para cada condição de agregabilidade por AAS dos indivíduos do grupo de estudo.....	59
Figura 6.11 Boxplot do sangramento por ml/min para cada condição de agregabilidade por P2Y12 dos indivíduos do grupo de estudo.....	59
Figura 6.12 Modelo linear generalizado com distribuição gama e ligação logarítmica, entre médias de sangramento por ml/min dos grupos de estudo, controle com hipoagregabilidade (Controle-H) e controle com normoagregabilidade (Controle-N).....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 6.1	Correlação da homogeneidade dos grupos de estudo e controle em relação ao gênero, dente, quantidade de exodontias realizadas e idade..	48
Tabela 6.2	Valores laboratoriais do hemograma referente aos grupos estudo e controle.	49
Tabela 6.3	Valores laboratoriais da coagulação referente aos grupos estudo e controle.	51
Tabela 6.4	Correlação da heterogeneidade dos grupos de estudo e controle em relação as médias do sangramento total, sangramento por ml/min e tempo cirúrgico.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	ácido acetilsalicílico
AC	adenilil-ciclase
AD	adrenalina
ADP	adenosina difosfato
AHA	American Heart Association
ARQ	ácido araquidônico
ARU	unidades de reação a ácido acetilsalicílico
BAS	basófilos
Ca ²⁺	cálcio
cAMP	adenosina-monofosfato cíclico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHCM	concentração da hemoglobina corpuscular média
CLARITY	Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy Study
COMMIT	Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial
COX	enzima ciclooxigenase
COX 1	enzima ciclooxigenase 1
CP	contagem de plaquetas
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events
DAC	doença arterial coronariana
EDTA	ácido etilenodiamino tetra-acético
EOS	eosinófilos
ERT	eritrócitos
F	gênero feminino
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
FT	fator tecidual
FvW	fator de von Willebrand
GC	grupo controle
GE	grupo de estudo
GPIIb/IIIa	glicoproteína GPIIb/IIIa
HAC	Hospital Auxiliar do Cotoxó

HB	hemoglobina
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCM	hemoglobina corpuscular média;
HT	hematócrito
ICP	intervenções coronarianas percutâneas
InCor	Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do Instituto do Coração
INR	relação normatizada internacional
ISI	índice de normatização internacional
LEUCO	leucócitos
LIN	linfócitos
M	gênero masculino
ML	milímetros
MG	miligramas
MON	monócitos
NEUT	neutrófilos
PGI2	prostaglandina G2
PRP	plasma rico em plaquetas
PRU	unidades de reação P2Y12
RDW	reticulócitos
RR	raiz residual
SCA	síndrome coronarianas agudas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TP	tempo de protrombina
TT	tempo de trombina
TTPa	tempo de tromboplastina parcial ativado
TXA2	tromboxano
VASP	fosfoproteína estimulada por vasodilatador
VCM	volume corpuscular médio;

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
+	mais
=	igual
*	asterisco
<	menor que
≥	maior ou igual
>	maior que

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	18
2.2 MANEJO CIRÚRGICO-ODONTOLÓGICO EM PACIENTES SOB TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUAL	26
3 PROPOSIÇÃO	34
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	35
4.1 DESENHO DO ESTUDO	35
4.1.2 Casuística	35
4.1.3 Cálculo Amostral	36
4.2 MÉTODOS	36
4.2.1 Protocolo de Atendimento	37
4.2.2. Exames Laboratoriais	37
4.2.3 Procedimento Cirúrgico	39
4.2.4 Profilaxia Antibiótica	39
4.2.5 Soluções e Técnicas Anestésicas	39
4.2.6 Técnica Cirúrgica	39
4.3 PÓS-OPERATÓRIO MEDIATO	40
4.4 PÓS-OPERATÓRIO TARDIO	41
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
6 RESULTADOS	43
7 DISCUSSÃO	58
8 CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS	68
ANEXOS	75

1 INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é uma doença crônica de caráter progressivo, caracterizada por um processo inflamatório crônico, onde há um acúmulo de gordura nas células que revestem a parede da artéria coronária e, conseqüentemente, obstruem o fluxo sanguíneo, podendo originar acidentes aterotrombóticos (Barton, 2013).

A prevalência estimada da DAC na população brasileira ainda é alta. De acordo com dados do DataSus no ano de 2012, as doenças isquêmicas do coração representaram cerca de 104.397 óbitos no Brasil, destas, somente o infarto e angina corresponderam a 84.836 (81,26%) do total de óbitos ocorridos.

A intervenção coronariana percutânea com a introdução de stents coronários é uma opção terapêutica para revascularização miocárdica em pacientes portadores de DAC. É recomendada a terapia combinada de antiagregantes plaquetários por até um ano após intervenções coronárias percutâneas com implantação de *stents* farmacológicos (Jneid et al., 2012).

Antiagregantes plaquetários são utilizados rotineiramente na prevenção de eventos tromboembólicos venosos ou arteriais. Como consequência, o aparecimento de pacientes em uso de terapia antiplaquetária dual torna-se cada vez mais frequente nos consultórios dentários. O que, por si só, obriga o cirurgião dentista a ter um conhecimento maior sobre a patofisiologia das doenças cardiovasculares, bem como das terapêuticas utilizadas, uma vez que, muitos dos medicamentos em uso, podem vir a interferir de forma significativa no planejamento odontológico.

O ácido acetilsalicílico (AAS), de fácil acesso e baixo custo, é um dos medicamentos antiplaquetários mais usados em pacientes portadores de DAC para prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, devido à boa efetividade sobre a agregação plaquetária, bloqueando irreversivelmente a enzima ciclooxigenase (COX). Enquanto que os derivados tienopiridínicos, como o clopidogrel, bloqueiam a via da adenosina difosfato (ADP), irreversivelmente, inibindo a agregação plaquetária por ligação ao receptor P2Y₁₂ na membrana das plaquetas (Cheng, 2013; Floyd; Ferro et al., 2014).

A efetividade da terapia antiplaquetária dual (AAS + clopidogrel), já foi demonstrada em vários estudos científicos como no CLARITY (*Clopidogrel as*

Adjunctive Reperfusion Therapy Study) e no COMMIT (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial*), onde a terapêutica antiplaquetária dual reduziu drasticamente o índices de infarto do miocárdio e/ou reinfarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (Sabatine et al., 2005; Chen et al., 2005)

Por outro lado, estes medicamentos podem propiciar um maior sangramento durante procedimentos cirúrgicos, inclusive odontológicos. Em decorrência do aumento de risco hemorrágico, muitos cirurgiões recomendam que a terapia antiplaquetária seja interrompida antes de cirurgias (Lemkin et al., 1974; Little et al., 2002; Peterson et al., 2005) além de ressaltarem a importância do atendimento destes pacientes em ambiente hospitalar, quando não é possível a alteração da medicação (Daniel et. al., 2002; Owens; Belkin et al., 2005; Pototski e Amenábar; et al., 2007). A interrupção pré-operatória de antiagregantes plaquetários, visando diminuir complicações hemorrágicas, pode desencadear um aumento rebote na ativação e agregação plaquetária, aumentando a probabilidade de um evento tromboembólico no paciente cardiopata (Sharma et al., 2004; Ferrari et al., 2005; Pfisterer et al., 2006; Krishnan; Shenoy et al., 2008; Lillis et al., 2011; Park et al., 2012). Por consequência, permanece desafiador e controverso o manejo odontológico cirúrgico de pacientes coronariopatas em uso de terapia antiplaquetária dual.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

As doenças cardiovasculares têm sido uma das principais causa de morbidade e mortalidade no Brasil (Schmidt et al., 2011). Com base em dados do DataSus, no ano de 2012, as doenças isquêmicas do coração representaram cerca de 104.397 óbitos no Brasil, destas, somente o infarto e angina corresponderam a 84.836 (81,26%) do total de óbitos ocorridos.

Existem diversos fatores comuns que aumentam a probabilidade de sua ocorrência, assim chamados fatores de risco cardiovascular. Podemos destacar a presença de sedentarismo, tabagismo, dislipidemia, diabetes mellitus e obesidade mórbida (Borghi et al., 2014).

Uma das principais doenças cardiovasculares é a doença arterial coronariana (DAC), caracterizada pelo processo inflamatório crônico (aterosclerose), onde placas de ateromas obstruem o lúmen vascular de uma artéria coronária impedindo a passagem adequada de fluxo sanguíneo ao coração e ocasionando eventos trombóticos adversos como angina e infarto agudo do miocárdio. A aterotrombose é um dos mecanismos fisiopatológicos mais comuns da DAC, que pode levar o paciente ao óbito (Barton, 2013).

O início da lesão aterotrombótica ocorre quando as células endoteliais, começam a secretar leucócitos inflamatórios, como monócitos e linfócitos, que com o seu desenvolvimento, tornam-se macrófagos ricos em lipoproteínas, acumulando-se em um lipídio extracelular na camada íntima da artéria coronária. Estes, tem sua ação amplificada pela captação de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, ocasionando a migração e proliferação de células do musculo liso (Libby, 2001).

Por conseguinte, com a progressão da lesão, os mediadores inflamatórios levam a proteases de degradação da matriz que rompem as placas ateroscleróticas gerando pequenas erosões, e podendo ocasionar processo trombogênico não oclusivo, devido a um desequilíbrio entre os mecanismos pro-trombóticos e fibrinolíticos, neste momento síndromes coronarianas agudas podem acontecer (Libby, 2001).

Com a ação da trombina e liberação de fatores de crescimento derivados de plaquetas, pode haver um aumento do colágeno e de crescimento de células do músculo liso e a erosão acontecer sem sinais e sintomas evidentes. Por outro lado, quando isto acontece, a lesão ateromatosa pode evoluir para uma placa consistente e fibrosa, ocasionando uma estenose significativa e progredir para um infarto agudo do miocárdio (Libby, 2001; Barton, 2013).

Cabe ressaltar, que o equilíbrio pró-trombótico e fibrinolítico local é diretamente dependente para a evolução dos processos aterotrombóticos (Libby, 2001; Barton, 2013).

Uma das consequências da DAC, são as síndromes coronarianas agudas (SCA) que se apresentam na forma de angina instável, infarto agudo do miocárdio com e sem elevação do segmento ST (Windecker et al., 2014).

O tratamento clínico para prevenção de eventos isquêmicos nas SCA em pacientes com DAC, pode ser realizado por meio de medicamentos, como os antiagregantes plaquetários, angioplastia por balão, intervenções coronarianas percutâneas (ICP) com colocação de stents não farmacológicos (convencionais) ou farmacológicos (eluidores de drogas) (Windecker et al., 2014). No que diz respeito a fenômenos aterotrombóticos, a terapia antiplaquetária dual tem sido considerada uma opção terapêutica para pacientes com SCA e ICP (Jneid et al., 2012).

A inserção de agentes antiplaquetários, revolucionou o manejo dos pacientes com desordens cardiovasculares na prática médica. Quando esses agentes são empregados nas síndromes coronarianas agudas e crônicas e em ICP, observa-se redução significativa de eventos cardiovasculares, tais como acidente vascular cerebral, angina recorrente, infarto agudo do miocárdio não-fatal e óbito (Jneid et al., 2012).

As drogas antiplaquetárias são utilizadas com o intuito de prevenir o aparecimento de eventos tromboembólicos após erosões, presentes ou/não, na camada íntima do vaso (Jneid et al., 2012).

Quando acontece alguma lesão na parede de um vaso, as plaquetas interagem com os componentes da matriz extracelular que foram expostos. As plaquetas por meio de seus receptores próprios, se ligam ao fator de von Willebrand (FvW) e ao colágeno, moléculas reguladoras da adesão plaquetária e indutores da ativação plaquetária (Andrews; Berndt et al., 2004; Bross et al., 2011).

Vias diversas levam à ativação plaquetária, estimuladas pelo colágeno, adenosina difosfato (ADP) (ligação com os receptores P2Y1 e P2Y12), tromboxano A₂, epinefrina, serotonina e trombina (Jennings, 2009; Schäfer et., 2009; Lievens; von Hundelshausen et al., 2011).

A ação cumulativa desses ativadores plaquetários resulta em recrutamento de plaquetas da circulação, e em várias manifestações distintas de ativação plaquetária, como: aumento na concentração de cálcio intracelular, que ativa o sistema contrátil actina-miosina, ocasionando uma alteração de forma nas plaquetas, para uma forma esférica com prolongamentos (como se fossem pseudópodos), e consequentemente ativa a fosfolipase A2, que libera o ácido araquidônico da membrana plaquetária e dá início à síntese do tromboxano (TXA₂), importante indutor da ativação e agregação plaquetária, a expressão de moléculas pró-inflamatórias, tais como a p-selectina, a expressão da atividade pró-coagulante de plaquetas, e conversão de GPIIb/IIIa numa forma ativa, o que permite a agregação de plaquetas e o potencial para a trombose patológica (Andrews; Berndt et al., 2004; Jennings, 2009; Bross et al., 2011).

O GPIIb/IIIa é o receptor plaquetário central mediador da constituição da via final comum da agregação plaquetária. Após a ativação desse receptor ele promove a adesão plaquetária, agregação, e difusão sobre a matriz extracelular exposta da parede do vaso lesionado, bem como a formação e estabilidade do trombo. O fibrinogênio, mediado pela trombina, ligado às pontes de GPIIb/IIIa ativa as plaquetas e contribui para a estabilização do trombo, através da fibrina. Os coágulos ricos em fibrina são gerados pela trombina, que é produzida inicialmente via fator tecidual (FT) em placas ateroscleróticas rompidas ou erosionadas (Andrews; Berndt et al., 2004; Jennings, 2009; Bross et al., 2011).

A prevenção e tratamento das DAC tem seu foco voltado para os ativadores plaquetários. O quadro 1 descreve os principais ativadores plaquetários e seus respectivos receptores, que podem ser alvos de terapêutica medicamentosa na prevenção e tratamento das DAC (Jennings, 2009).

ATIVADOR	RECEPTOR	PRINCIPAIS EFEITOS PLAQUETÁRIOS
ADP	P2Y1 P2Y12	<ul style="list-style-type: none"> - mudança na forma das plaquetas (P2Y1); - induz a iniciação da ativação plaquetária (P2Y1); - agregação irreversível (P2Y12); - expressão da p-selectina (P2Y12); - indução do tromboxano A2 (P2Y1 e P2Y12); - recrutamento de plaquetas para locais de lesão (P2Y12); - indução da atividade pró-coagulante e agregação (P2Y12).
TROMBOXANO A2	TP α TP β	<ul style="list-style-type: none"> - recrutamento de plaquetas e tampão plaquetário primário
SEROTONINA	5HT-2A	<ul style="list-style-type: none"> - recrutamento de plaquetas para locais de lesão - indução da atividade pró-coagulante através de retenção de fibrinogénio
EPINEFRINA	α 2a	<ul style="list-style-type: none"> - papel complementar a sinalização do receptor P2Y12
COLÁGENO	GPIb GPIIb/IIIa GPIa/IIa GPVI	<ul style="list-style-type: none"> - ativação da GPIIb / IIIa - indução de ADP e tromboxano A2 - agregação de plaquetas - indução da atividade pró-coagulante através da liberação de Ca²⁺
TROMBINA	PAR-1 PAR-4	<ul style="list-style-type: none"> - agregação de plaquetas (PAR-1) - indução da ADP, tromboxano A2 (PAR-4), a serotonina (PAR-1) e epinefrina (PAR-1) - ativação / mobilização de P-selectina (PAR-1) - indução da atividade pró-coagulante de plaquetas (PAR-1)

Quadro 2.1- Descrição dos ativadores plaquetários com seus respectivos receptores e principais efeitos nas plaquetas (Adaptado de Jennings, 2009).

A ativação plaquetária pode ser inibida, em maior ou menor grau, por várias vias seletivas dependentes como a do tromboxano A_2 , por meio do ácido acetilsalicílico (Floyd; Ferro, 2014), ou da inibição do receptor P2Y₁₂ da adenosina difosfato (ADP), por meio do clopidogrel. As terapias mais utilizadas no tratamento e prevenção das DAC tem seu foco voltado para os ativadores ADP e TXA₂ (Cheng, 2013).

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um fármaco que age bloqueando irreversivelmente a enzima cicloxigenase (COX), mais especificamente a COX-1. Cabe lembrar que o TXA₂ é gerado do ácido araquidônico através da conversão pela COX-1 e Tx-sintase e que o TXA₂ se une aos receptores plaquetários TP α e TP β . Como resultado do bloqueio da COX-1, temos a diminuição da conversão do ácido araquidônico em prostaglandina G₂ (PGI₂) e, conseqüentemente, redução da síntese de prostaglandinas e TXA₂, ocasionando uma redução da ativação plaquetária. A inibição da ativação plaquetária, desencadeada pelo AAS, diminui a produção de mediadores lipídicos antiinflamatórios endógenos, denominados lipoxinas, atenuando a inflamação do hospedeiro e a adesão leucocitária para o local da lesão (Patrono et al., 2012; Floyd; Ferro et al., 2014). Assim, o efeito da terapia antiplaquetária com o AAS representa um equilíbrio entre a inibição do TXA₂ nas plaquetas e a síntese de PGI₂ pelas células endoteliais (Steinhilber, 2007).

A inibição da COX-1 é rápida, saturável em baixas doses, isto é, dose-dependente, e permanente por toda a vida da plaqueta. O AAS é rapidamente absorvido no estômago e no intestino delgado superior, com os níveis plasmáticos atingindo o pico de 30 a 40 minutos após a ingestão e sua meia-vida é de apenas 15 a 20 minutos. É metabolizado pelo fígado, sangue e mucosa gastrointestinal com excreção principal pelos rins (Patrono; Rocca, 2012; Floyd; Ferro, 2014).

O clopidogrel é uma pró-droga, da classe dos tienopiridínicos, que age bloqueando, irreversivelmente, a via da adenosina difosfato (ADP). A via da ADP desempenha um papel essencial na ativação e na agregação das plaquetas, mediada por uma família de receptores de nucleotídeos ligados à membrana, chamados de receptores P2. Estes são subdivididos em receptores P2X-ligantes de canais iônicos e receptores P2Y ligados a G-proteínas, com seus receptores alvos P2Y₁ e P2Y₁₂ (Patrono; Rocca, 2012; Floyd; Ferro, 2014).

A ativação plaquetária induzida pela ADP é iniciada pelo receptor P2Y₁ através da via fosfolipase C e mobilização do cálcio (Ca²⁺), e amplificada e finalizada

pelo receptor P2Y₁₂. Embora a ligação do ADP aos dois receptores seja necessária para a completa agregação plaquetária, P2Y₁₂, é o receptor predominante envolvido na estimulação da ativação plaquetária. A ligação do ADP ao receptor P2Y₁₂ também estimula a ativação do receptor GP IIb/IIIa, resultando em um aumento da degranulação plaquetária e produção de tromboxano, assim como um prolongamento da agregação plaquetária (Shäfer et al., 2009; Wallentin, 2009).

Além disso, P2Y₁₂ está ligado à inibição da molécula adenosina-monofosfato cíclico (cAMP), importante na transdução de sinal em uma célula, através da ação da enzima adenilil-ciclase (AC), a qual pode ser estimulada por prostaglandinas. A proteína cinase dependente da cAMP, fosforila uma série de outras proteínas, estimulada por vasodilatador (VASP) inibindo e finalizando agregação plaquetária (Shäfer et al., 2009).

O clopidogrel além de apresentar esse mecanismo de ação de inibição plaquetária por ligação direta ao receptor P2Y₁₂ na membrana das plaquetas, também possui efeitos antiinflamatórios, por meio da redução da expressão dos níveis séricos de marcadores inflamatórios (CD40L, proteína C-reativa (PCR) e complexo leucócito-plaquetas) em pacientes com doença vascular isquêmica. O CD40L adere-se ao receptor GP IIb/IIIa, promovendo interação plaqueta-plaqueta e estabilidade do trombo. Desta forma, esta interação age como um mediador da inflamação vascular, correlacionando os processos inflamatórios, aterosclerose e aterotrombose. No entanto, como o clopidogrel não apresenta ação antiinflamatória conhecida, sugere-se que este benefício esteja relacionado a um efeito antiinflamatório indireto relacionada a sua atividade antiplaquetária já estabelecida (Shäfer et al., 2009; Wallentin, 2009; Muhlestein, 2010).

O clopidogrel é um fármaco que, para ter sua farmacocinética realizada, precisa originar os seus metabólitos ativos, metabolizados no fígado e intestino pelo citocromo P450 (CYP), sendo, portanto, hepato-dependente. Após a administração oral é rapidamente absorvido (por volta de uma hora), apresentando meia vida de oito horas. A inativação plaquetária pode durar por toda vida útil das plaquetas (7 a 10 dias), com a recuperação da função plaquetária normal ocorrendo de acordo com o *turn-over* plaquetário (Ferreiro; Angiolillo, 2009; Schäfer et al., 2009; Wallentin, 2009; Cheng, 2013).

Em pacientes que foram submetidos a intervenção coronariana percutânea para a colocação de stents farmacológicos, é recomendado o uso da terapia

antiplaquetária dual, com ácido acetilsalicílico e clopidogrel por um período mínimo de um ano. Essas drogas não devem ser suspensas nesse período pelo fato de proporcionar um maior risco de um novo evento tromboembólico, como uma trombose intra-stent (Abreu et al., 2007; Stone et al., 2007; King et al., 2008). A eficácia antiagregante dessas drogas pode ser avaliada por meio de testes de agregação plaquetária (Bonello et al., 2010; Breet et al., 2010; Sambu; Curzen, 2011).

As evidências clínicas do benefício da terapia antiplaquetária dual têm sido cada vez mais demonstradas em estudos que constituem sólidas referências para esta recomendação, como o *CLARITY*, *COMMIT* e o *CURE* (Sabatine et al., 2005; Chen et al., 2005; Yusuf et al., 2001).

No estudo *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy Study (CLARITY)*, foi realizado uma pesquisa com 3.491 pacientes, de 18 a 75 anos de idade, que se apresentaram dentro de 12 horas após o início de um infarto do miocárdio, com elevação do segmento ST. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber clopidogrel ou placebo em associação à terapia com AAS. Foi encontrada redução de 20% na probabilidade de infarto do miocárdio recorrente, ou isquemia recorrente, que levam à necessidade de revascularização, no grupo de pacientes sob a terapia antiplaquetária dual. Os autores ressaltam que os pacientes diagnosticados com infarto do miocárdio e que recebem terapia dual com AAS e clopidogrel, apresentaram melhora na taxa de patência da artéria relacionada ao infarto e redução de complicações isquêmicas (Sabatine et al., 2005).

O *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)* foi um estudo prospectivo, randomizado, placebo-controle, com 45.852 pacientes com infarto do miocárdio que foram submetidos a um grupo de estudo com terapia antiplaquetária dual de AAS e clopidogrel. Foi encontrada uma redução de 9% em óbitos, episódios de novo infarto ou acidentes vasculares cerebrais. Assim, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, acrescentando-se ao AAS, 75 mg diários de clopidogrel, reduz-se com segurança a mortalidade e os principais eventos vasculares. A medicação deve ser utilizada de forma rotineira (Chen et al., 2005).

Subsequentemente foi realizado um estudo com 12.562 pacientes, os autores avaliaram a eficácia da terapia antiplaquetária dual (AAS + clopidogrel), comparado com pacientes que utilizavam terapia antiplaquetária única (AAS), na prevenção de eventos isquêmicos em pacientes portadores de síndromes

coronarianas sem elevação do segmento ST. Nesse estudo, chamado *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE)*, foram observados, redução significativa no risco de morte cardiovascular associada a infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e eventos isquêmicos. Os autores recomendam a terapia antiplaquetária dual nos pacientes com SCA sem supra de ST, nos três primeiros meses após o evento coronariano agudo (Yusuf et al., 2001).

Ainda que sejam extremamente benéficas para a condição cardiovascular do paciente com DAC, por outro lado, as drogas antiplaquetárias (AAS e clopidogrel), aumentam o risco de sangramento quando comparadas com placebo. Quando comparado com o AAS, o clopidogrel pode ser associado com baixo risco de sangramento gastrointestinal, entretanto, quando em uso conjunto e com duração prolongada, estudos randomizados e revisões de literatura demonstram, como um dos efeitos adversos, um maior volume de sangramento durante procedimentos cirúrgicos (Grines et al., 2007; Napeñas et al., 2013; Girotra et al., 2014; León et al., 2014).

Mas, a suspensão de antiagregantes plaquetários, antes da execução de procedimento cirúrgicos, predispõem a eventos trombóticos e tromboembólicos, o que explica, por exemplo, piores resultados de angioplastia em pacientes com doenças coronarianas, principalmente nos casos em que foram utilizados stents (Sharma et al., 2004; Ferrari et al., 2005; Pfisterer et al., 2006). Alguns autores relatam que a suspensão da terapia antiplaquetária nos primeiros três meses, após intervenções coronárias percutâneas e implante de stents, levam há uma probabilidade de eventos cardiovasculares com taxa de mortalidade de 32 a 86% (Sharma et al., 2004; Ferrari et al., 2005; Pfisterer et al., 2006).

Sharma et al., 2004, em seu trabalho, adiciona que a frequência de hemorragia transoperatória nos pacientes usuários de terapia antiplaquetária em comparação com pessoas que não fazem uso da medicação, antes de intervenções cirúrgicas, é semelhante, portanto não justifica a suspensão da terapia em função do receio de um sangramento incontrolável.

Como se vê, a hiperagregação das plaquetas pode causar a formação de um trombo com a consequente oclusão dos vasos sanguíneos, contribuindo para o acontecimento de episódios isquêmicos, incluindo trombose de stents e síndromes coronarianas agudas. Por outro lado, a hipoagregação pode levar a complicações hemorrágicas, ocasionadas por uma hemostasia primária deficiente. Portanto o

equilíbrio na agregação plaquetária se faz de suma importância para a prevenção de possíveis sangramentos ou eventos tromboembólicos (Davi; Patrono, 2007; Andrews; Berndt, 2004).

2.2 MANEJO CIRÚRGICO-ODONTOLÓGICO EM PACIENTES SOB TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUAL

Ainda existe uma grande preocupação no meio odontológico sobre a possibilidade de episódios hemorrágicos durante e após procedimentos invasivos em pacientes recebendo drogas antiplaquetárias.

O primeiro caso de evento hemorrágico, relatado na literatura científica odontológica, foi de um paciente que apresentou hemorragia abundante após múltiplas extrações dentárias, e que fez uso de AAS como medicamento analgésico após o procedimento. Medidas hemostáticas locais não foram suficientes para o controle do sangramento, sendo necessária a transfusão de plaquetas (Lemkin et al., 1974).

A este caso seguiram-se outros relatos de hemorragias pós-operatórias vinculadas ao uso do AAS (Thomason et al., 1997; Foulke, 1976; Mc Gaul, 1978) e até de eventos hemorrágicos ligados apenas à sondagem periodontal (Schrodi et al., 2002).

Desde então muitos dos livros didáticos de medicina oral e de cirurgia oral relatam que os pacientes que fazem uso de qualquer terapia antiplaquetária, como o AAS, devem suspender a medicação antes de submeter-se as cirurgias orais (Sonis, et al., 2003; Medeiros et al., 2003) e reiniciá-las no dia seguinte ao ato operatório (Peterson et al., 2005) ou, caso o paciente esteja sob terapia antiplaquetária dual, suspender pelo menos uma das drogas (Santos; Soares Junior, 2012). Outros apontam para a necessidade de analisar a função plaquetária e, caso esteja diminuída, suspender a medicação (Bagan-Sebastián et al., 1995) e também há os que vinculam a possibilidade de eventos hemorrágicos, e a necessidade de suspensão da droga, à dose diária de AAS utilizada pelo paciente (acima de 325mg) (Silverman et al., 2002).

De uma forma geral, os autores que propõe a suspensão do AAS apontam para a necessidade de fazê-lo de 7 a 10 dias antes do procedimento cirúrgico, já que levam em conta a meia vida da plaqueta e que a alteração provocada pelo AAS é irreversível (Conti, 1992; Scher, 1996; Sonis et al., 2003)

Alguns autores como Little et al. (2002) e Scully e Wolff (2002) recomendam a suspensão da medicação apenas por 3 dias antes do procedimento cirúrgico. Segundo eles, este intervalo de tempo seria suficiente para que uma quantidade adequada de novas e funcionais plaquetas fosse produzida pelo organismo, evitando um evento hemorrágico.

Daniel et al. (2002) e Owens e Belkin (2005), ainda ressaltam que caso a terapia antiplaquetária não possa ser suspensa, por exemplo, como em pacientes portadores de stents coronarianos farmacológicos, o procedimento cirúrgico eletivo deve ser adiado, e na urgência deve ser realizado com atenção meticulosa as medidas de hemostasia, sendo a transfusão de plaquetas considerada em caso de complicações hemorrágicas.

Com o passar dos anos e o aparecimento de novas publicações científicas, a recomendação de suspensão do AAS passou a ser reavaliada e diversos autores propuseram que não haveria necessidade de interromper o uso dessa medicação em pacientes em terapia única, usando baixas doses de AAS (de 75mg a 100mg/dia) e em cirurgias que removessem até 3 dentes adjacentes (Ardekian et al., 2000; Madan et al., 2005; Valerin et al., 2006; Aframian et al., 2007; Pototski e Amenábar et al., 2007; Krishnan; Shenoy, 2008; Morimoto; Minematsu, 2008 Tortajada et al., 2009).

Alguns autores ressaltam que poderia ser útil acessar o risco de sangramento do paciente através de exames de agregação plaquetária como o tempo de sangramento de Ivy (Jeske et al., 2003) ou com o PFA-100 (Becker, 2013). Por outro lado, (Brennan et al., 2008; Morimoto; Minematsu, 2009; Morimoto et al., 2011; Fakhri et al., 2013) ressaltam que, mesmo em pacientes que apresentem exames laboratoriais que sugiram um risco aumentado para sangramento, a utilização de manobras locais de hemostasia como a utilização de ácido tranexâmico (em bochechos ou gaze saturada sob pressão), ácido aminocapróico, cianoacrilato, preenchimentos hemostáticos reabsorvíveis (selante de fibrina, celulose oxidada - Surgicel®, esponjas de colágeno - Haemocollagen® ou esponjas de gelatina

reabsorvível - Spongostan®), associados a suturas (reabsorvíveis ou não reabsorvíveis) seriam suficientes para contê-lo.

Brennan et al. (2008) estendem a avaliação do risco pós-operatório de sangramento em pacientes em uso de AAS. Os autores compararam pacientes que utilizavam uma quantidade maior de AAS (325mg diários) com pacientes que não utilizavam nenhum tipo de medicação. Concluíram que, ainda que os exames de agregação mostrassem resultados diferentes e estatisticamente significantes entre os grupos, o sangramento pós-operatório, após exodontia única, não se apresentou aumentado no grupo que utilizava o AAS.

A necessidade de diversas publicações sobre o mesmo tema para que se confirmem achados anteriores impulsionou um grupo de pesquisadores brasileiros a mensurar qual seria a quantidade de sangue perdido no trans-operatório de exodontias em pacientes em uso de AAS. Medeiros et al. (2011) realizaram um estudo com 63 pacientes coronarianos, que utilizavam 100 mg diários de AAS, para avaliar a quantidade de sangramento no trans-operatório durante a exodontia de dentes molares. Os pacientes foram divididos em dois grupos: no grupo 1, foi suspendida a medicação sete dias antes da extração dentária, com retorno do medicamento no dia seguinte ao procedimento e no grupo 2, foi mantida a medicação. Os resultados não apresentaram diferença estatisticamente significativa com relação à quantidade de sangramento entre os grupos. Os autores concluem que a terapia antiplaquetária única, para prevenção e redução de eventos tromboembólicos em pacientes com doença arterial coronariana, não deve ser interrompida para procedimentos cirúrgicos de extrações dentárias em função do receio de sangramento trans-operatório.

Apesar de diversos estudos e recomendações terem sido publicados demonstrando que, em procedimentos invasivos de pequeno porte (tratamento endodôntico, raspagem periodontal extensa, exodontias de até três dentes), o risco de sangramento é aceitável e não existe necessidade de ajuste do AAS antes do procedimento, uma quantidade expressiva de cirurgiões dentistas ainda recomenda aos seus pacientes descontinuar a terapia antes desses procedimentos (Murphy et al., 2010).

Van Diermen e colaboradores, em 2011, entrevistaram 487 cirurgiões dentistas clínicos gerais holandeses sobre a execução de procedimentos odontológicos em pacientes sob terapias antitrombóticas (AAS e antagonistas da

vitamina K). Menos de 30% dos dentistas afirmaram que executariam exodontias sem descontinuar a terapia com AAS e 4% acreditavam que não haveria risco de hemorragia. Os autores revelam também que cerca de 80% dos dentistas entrevistados buscariam aconselhamento médico ou encaminhariam o paciente em uso de AAS para um dentista especialista e mais da metade afirmaram que não estavam familiarizados com o INR. Outro dado interessante é que 18% dos dentistas considerou baixo o risco de retrombose, quando o AAS é interrompido temporariamente (até 7 dias), 10% considerou o risco alto e 68% não sabia o que era o risco de retrombose, demonstrando que os dentistas estimavam o risco de sangramento como sendo mais importante que o risco de trombose. A maioria dos dentistas entrevistados afirmou que o conhecimento sobre o assunto foi obtido na faculdade, lendo artigos científicos ou em cursos de pós-graduação; também foram mencionados a experiência clínica, colegas dentistas e médicos e a internet como fontes de frequentes de aquisição de conhecimento (Van Diermen et al., 2011).

Como se pode notar, apesar da disponibilidade de diversos estudos que indicam a viabilidade de execução de exodontias em pacientes em uso de terapia antiplaquetária única, parece que o clínico geral ainda tem muitas dúvidas a respeito desse procedimento.

É possível que essas dúvidas aumentem, particularmente porque, atualmente, com a preconização de novas diretrizes para o tratamento das DAC, uma nova abordagem terapêutica se faz presente, tanto nesses pacientes quanto em portadores de stents farmacológicos, o uso da terapia antiplaquetária dual (AAS + clopidogrel).

Ambas drogas antiplaquetárias aumentam o risco de sangramento quando comparadas com o placebo. Quando comparado com o AAS, o clopidogrel pode ser associado com baixo risco de sangramento gastrointestinal, entretanto, quando em uso conjunto e com duração prolongada, estudos randomizados demonstram um maior volume de sangramento (Grines et al., 2007). Isto faz com que muitos profissionais recomendem a suspensão da medicação antes de qualquer procedimento cirúrgico odontológico, entretanto, a suspensão desta terapia expõe os pacientes portadores de stent coronariano à riscos adversos de eventos trombóticos. (Lillis et al., 2011; Park et al., 2012)

Com o objetivo de construir diretrizes clínicas práticas para os cirurgiões-dentistas, Van Diermen et al. (2009) e Van Diermen et al. (2013) realizaram uma

revisão de literatura sobre o manejo odontológico em pacientes sob terapia antitrombótica. Os autores concluem que não se deve interromper o anticoagulante oral e a terapia antiplaquetária dupla, antes de procedimentos odontológicos simples. Pototski e Amenábar (2007), apenas ressaltam que pacientes em terapia antiplaquetária dupla sejam atendidos em ambiente hospitalar para a realização de procedimentos cirúrgicos odontológicos.

Cabe salientar que as recomendações feitas pelos autores no parágrafo anterior baseavam-se apenas em revisões da literatura. Mas, recentemente, alguns estudos clínicos também foram conduzidos. Esses estudos demonstraram que os pacientes em uso de medicação antiplaquetária dupla apresentam um risco de sangramento prolongado, independente do procedimento cirúrgico odontológico (extração única ou múltiplas e/ou com retalhos, alvéoloplastia, biópsia) (Girotra et al., 2014), mas isto pode não ser relevante clinicamente porque o sangramento pós-operatório pode ser controlado, principalmente, com o uso de medidas hemostáticas locais, não havendo a necessidade de expor o paciente ao risco de tromboembolismo, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio (Krishnan; Shenoy, 2008; Lillis et al., 2011).

Napeñas et al. (2009) realizaram uma pesquisa clínica com o objetivo de avaliar a frequência de complicação de sangramento oral após procedimentos invasivos odontológicos (extração-dentária, cirurgia periodontal e raspagem subgengival), em pacientes sob terapia antiplaquetária. Nesse estudo prospectivo os pacientes foram separados em dois grupos: grupo de terapia antiplaquetária mono (n=14) e grupo de terapia antiplaquetária dual (n=29). Não houve nenhuma complicação de sangramento pós-operatório em ambos os grupos. Os resultados do estudo sugerem que o tratamento odontológico invasivo pode ser realizado com segurança em pacientes que estejam recebendo terapia antiplaquetária mono ou dual, sem alterar ou interromper o uso de seus medicamentos.

De acordo com Park et al. (2012) o risco de sangramento excessivo frente à cirurgia menores, nos pacientes em uso de terapia antiplaquetária múltipla, faz com que os médicos solicitem a suspensão destas drogas antiplaquetárias, antes de procedimentos cirúrgicos, o que coloca os pacientes portadores de implante de stent coronariano em risco adversos de eventos trombóticos. Baseado nesta hipótese, os autores realizaram uma pesquisa com objetivo de afirmar que a maioria das extrações dentárias possam ser realizadas com segurança em pacientes sob terapia

antiplaquetária dual ou tripla. Grupo de estudo: 100 pacientes submetidos a implante de stent coronário, em uso de terapia antiplaquetária dual ou tripla por pelo menos sete dias; grupo controle: 100 pacientes submetidos a implante de stent coronário, sem qualquer uso de terapia antiplaquetária. Foram realizadas extrações dentárias e o sangramento trans-operatório mensurado pela subtração do peso da gaze e quantidade de sangramento aspirado durante a cirurgia. Foi considerado sangramento excessivo quando a quantidade de sangue aspirado fosse maior do que 30ml. Foram encontrados três casos de sangramento trans-operatório prolongado no grupo de estudo, entretanto, controlado com medidas hemostáticas locais. Os autores afirmam que extrações dentárias podem ser realizadas com segurança em pacientes portadores de stent coronariano e usuários da terapia antiplaquetária dual ou tripla. De acordo com os resultados obtidos, não há necessidade de adiamento da extração dentária, independentemente do tempo de implante de stent coronariano e da necessidade de extrair vários dentes.

Bajkin et al. (2012) realizaram uma pesquisa com 213 pacientes, submetidos a extração dentária, em uso da terapia oral combinada de anticoagulante e aspirina para avaliar o sangramento pós-operatório. Divididos em três grupos: grupo A: anticoagulante(sintron®) e aspirina (100mg dose profilática); grupo B: anticoagulante oral (sintron®); grupo C: aspirina (100mg dose profilática). Os critérios para o sangramento pós-operatório foram: o sangramento se manteve por mais de 12 horas; o paciente ligou e/ou teve que retornar ao departamento de odontologia; o sangramento foi resolvido com a presença de grandes hematomas ou equimoses no interior dos tecidos ou houve a necessidade de transfusão de sangue. Existiram três casos de sangramento pós-operatório no grupo A, dois casos no grupo B e nenhum caso no grupo C, entretanto, todos os casos de hemorragia foram controlados com medidas hemostáticas locais. Os resultados não apresentaram diferença estatisticamente significativa com relação ao sangramento pós-operatório entre os grupos. Os autores ressaltam que extrações dentárias simples podem ser realizadas com segurança em pacientes usuários da terapia combinada de anticoagulante e aspirina sem a interrupção da medicação e desde que o INR esteja na faixa terapêutica.

Napeñas et al. (2013) e León et al. (2014) realizaram revisões de literatura, sobre os protocolos utilizados nos pacientes usuários de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários e avaliação dos riscos e benefícios da suspensão

dessas drogas antes do tratamento odontológico invasivo, bem como o risco de complicação de sangramento oral. Os autores concluem que muitos dos protocolos existentes, recomendam que a terapia antiplaquetária ou anticoagulante não deve ser alterada ou suspensa frente a procedimentos cirúrgicos odontológicos, que pacientes sob terapia antiplaquetária dual, apresentam um sangramento maior no pós-operatório imediato, entretanto, não foi encontrado nenhum caso reportado de complicação hemorrágica e que medidas hemostáticas locais são suficientes para o controle de possíveis sangramentos.

A situação ideal, ao submeter um paciente sob terapia antiplaquetária dual a um procedimento odontológico invasivo, seria, teoricamente, contar com exames de agregação plaquetária, para poder avaliar o risco de hemorragia transoperatória e recomendar, se necessário, tratamento em nível hospitalar ou ambulatorial.

Existem diversos exames que foram desenvolvidos para verificar a função plaquetária, como as alterações provocadas pelo AAS e clopidogrel, entre eles podemos citar o tempo de sangramento de Ivy, agregometria por transmissão de luz, agregometria do sangue total por impedância, verifynow, contagem de plaquetas, citometria de fluxo, análise de função plaquetária, tromboelastografia e fosforilação da fosfoproteína estimulada por vasodilatador (Pakala; Waksman, 2011; Harrison; Lordkipanidzé, 2013; Janssen; ten Berg, 2013). As vantagens e desvantagens de cada exame bioquímico estão descritas no quadro abaixo (quadro 2).

EXAMES	VANTAGENS	DESVANTAGENS
TEMPO DE SANGRAMENTO DE IVY	<ul style="list-style-type: none"> - simples - custo baixo - não precisa de laboratório especializado. 	<ul style="list-style-type: none"> - pouco reprodutível - invasivo - falso-positivo
AGREGOMETRIA POR TRANSMISSÃO DE LUZ	<ul style="list-style-type: none"> - padrão ouro - possibilita o estudo de vias de ativação plaquetária. 	<ul style="list-style-type: none"> - demanda tempo - preparação da amostra - conhecimento especializado para interpretação -pouco padronizado
AGREGOMETRIA DO SANGUE TOTAL POR IMPEDÂNCIA	<ul style="list-style-type: none"> - amostras pequenas - análise no sangue total - rápido processamento -possibilita o estudo de vias de ativação plaquetária. 	<ul style="list-style-type: none"> - exige conhecimentos técnicos -alto custo - exige a adição de uma solução salina
VERIFYNOW	<ul style="list-style-type: none"> - totalmente automatizado - resultados imediatos - não necessita de um laboratório especializado - não necessita de transporte da 	<ul style="list-style-type: none"> - alto custo

	amostra para um laboratório - possibilita o estudo de vias de ativação plaquetária.	
CONTAGEM DE PLAQUETAS	- Facilidade de utilização dos exames - disponíveis em vários laboratórios clínicos. - não é necessário preparação da amostra	-desconhecida
CITOMETRIA DE FLUXO	-independe do número da contagem de plaquetas - amostras pequenas -não é necessário preparação da amostra	- alto custo - exige conhecimentos técnicos específicos - pouco reprodutível
ANÁLISE DE FUNÇÃO PLAQUETÁRIA	- técnica simples - rápido - amostras pequenas	- é dependente do número de contagem de plaquetas e fator FvW - é sensível a defeitos plaquetários leves -
TROMBOELASTOGRAFIA	- rápida execução -perfil completo da coagulação	- variação de resultados entre laboratórios - pouco reprodutível - não recomendado para medir função plaquetária
FOSFORILAÇÃO DA FOSFOPROTEÍNA ESTIMULADA POR VASODILATADOR	- boa reprodutibilidade- específica para ativação do receptor P2Y12	- exige conhecimentos técnicos específicos - tempo demasiado

Quadro 2.2 - Descrição dos exames bioquímicos do sangue, para avaliação da função plaquetária, com suas respectivas vantagens e desvantagens. (Adaptado de Harrison; Lordkipanidzé, 2013).

O Verifynow, método por turbidimetria ótica, é o mais estudado e recomendado para avaliar a função plaquetária, pois é tido como um método “point of care” com agonistas específicos para cada cascata da via de ativação, podendo ser ácido araquidônico, adenosina difosfato, e peptídeos ativadores do receptor de trombina. Apresenta uma série de vantagens em relação aos demais exames, por ser o único método totalmente automatizado, com a obtenção de resultados imediatos, no sangue total (sem a necessidade de uma etapa prévia de centrifugação), em um curto espaço de tempo e não sendo necessário um técnico e/ou laboratório especializado. Além de alguns autores ressaltarem a importância da sua utilização para avaliar pacientes não respondedores a terapia antiplaquetária, o

que é considerado um fator preditor na ocorrência de eventos cardiovasculares (Lee et al., 2008; Breet et al., 2010, Brar et al., 2011; Harrison, Lordkipanidzé, 2013).

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi avaliar quantitativamente o sangramento trans-operatório de extração dentária de pacientes portadores de doença arterial coronariana em uso de terapia antiplaquetária dual (AAS + clopidogrel).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) sob o número 47816 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) sob o número 35879 (Anexo A e B). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo C).

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional de caso-controle.

4.1.2 Casuística

Para esta pesquisa foram selecionados pacientes portadores de doença arterial coronariana em uso de terapia dual e pacientes portadores de doença cardiovascular sem uso desta medicação, que necessitassem de exodontias. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo estudo (pacientes que utilizavam AAS + clopidogrel) e grupo controle (pacientes que não utilizavam nenhuma medicação antiplaquetária).

A seleção dos pacientes pertencentes ao grupo de estudo ocorreu na Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP e dos pacientes do grupo controle no Hospital Auxiliar do Cotoxó - HAC / HCFMUSP.

Os critérios de inclusão dos participantes da pesquisa foram a leitura, concordância e assinatura do TCLE, ser portador de doença arterial coronariana, maior de 18 anos de idade, com necessidade de pelo menos um dente para ser

extraído. No grupo estudo era necessário também que o paciente estivesse em uso da terapia antiplaquetária dual com AAS e clopidogrel.

Como critérios de não inclusão: pacientes etilistas, portadores de discrasias sanguíneas ou angina instável, uso concomitante de varfarina, heparina, antiinflamatórios esteroidais ou não-esteroidais, inibidores orais da trombina e fator Xa, bem como desordens hemorrágicas congênitas.

4.1.3 Cálculo amostral

Para o cálculo do tamanho amostral foram utilizados as simulações de Armitage and Berry (1987) e Bussab e Morettin (2010). Como não há informações sobre o comportamento da distribuição (média e desvio-padrão) do sangramento em grupos de pacientes que fazem uso de terapia antiplaquetária dual (AAS + clopidogrel), em estudos prévios, assumiremos que o desvio-padrão deste grupo é o mesmo que o do grupo controle.

Considerando-se o teste de hipótese bicaudal, o poder de 80%, nível de significância fixado em $\alpha = 0,05$, desvio-padrão de 9 ml (obtida a partir do estudo Medeiros et al., 2011) e a diferença mínima de médias de sangramentos entre os grupos, de 7 ml, foram determinados o tamanho amostral de 26 indivíduos para cada grupo. Afim de prevenir perdas durante a pesquisa foram acrescentados de dois a quatro indivíduos para cada grupo (8% a 15% do tamanho amostral), resultando numa amostra total estimada de 52 (56 ou 60) indivíduos.

4.2 MÉTODOS

Uma vez preenchidos os critérios de inclusão e não-inclusão e assinado o termo de consentimento para participar da pesquisa, os pacientes seguiram os passos do protocolo de atendimento.

Os pacientes foram submetidos aos procedimentos descritos abaixo no InCor e no HAC, segundo o grupo (estudo ou controle) do qual faziam parte.

Todos os procedimentos clínicos detalhados na metodologia e os exames de agregação plaquetária no grupo estudo foram executados pelo pesquisador.

4.2.1 Protocolo de Atendimento

Na primeira consulta do paciente, o pesquisador obteve a assinatura do TCLE, forneceu orientações sobre a pesquisa e realizou exame clínico, constando de anamnese e exame físico, e posterior solicitação de exames complementares (exames pré-operatórios). Os dados colhidos no exame clínico foram transferidos para uma ficha clínica desenvolvida para este estudo (Anexo D).

Na segunda consulta, os pacientes compareceram aos respectivos laboratórios de análises clínicas para a coleta de sangue, conforme solicitação de exames laboratoriais anteriormente realizada.

Os pacientes do grupo controle realizaram hemograma completo, coagulograma e agregação plaquetária por turbidimetria com agonistas adenosina difosfato (ADP), ácido araquidônico (ARQ) e adrenalina (AD).

Os pacientes do grupo de estudo realizaram hemograma completo, coagulograma e agregação plaquetária por VerifyNow[®] (Accumetrics[®], San Diego, Califórnia, EUA) com testes para AAS e receptor P2Y12 (clopidogrel).

4.2.2 Exames Laboratoriais

**Hemograma e Plaquetas:* para o exame de hemograma completo com contagem de plaquetas a coleta foi realizada em tubo de EDTA (sangue total). O método utilizado foi por contador eletrônico automatizado, ADVIA 120 (Siemens Healthcare Diagnostics). O equipamento utiliza reações químicas (colorimétrica) e citotóxicas. A análise de todos os parâmetros é feita por laser (dispersão de luz). Para a análise diferencial de leucócitos, foram utilizadas duas metodologias diferentes: Método de análise da peroxidase e método basofilar ou basolobularidade

O intervalo de referência foi estabelecido de acordo com a idade e sexo dos pacientes.

**Coagulograma:* realizado por método coagulométrico automatizado (mecânico ou óptico) em amostras de sangue venoso coletadas em tubos contendo citrato de sódio a 3,8%. O plasma foi obtido por centrifugação a 3.000 rpm por 10 minutos em equipamento Tcoag Destiny MaxTM (Trinity Biotech, Ireland) e kit específico (Tcoag TriniCLOT). O coagulograma avalia o Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPa) e Tempo de Trombina (TT). Resultados de TT e TTPa são expressos em segundos. Os resultados do TP são expressos em segundos, atividade da protrombina e relação normatizada internacional (INR). O cálculo do INR é obtido através da divisão do TP do paciente pelo TP do controle normal, elevado ao ISI (índice de normatização internacional). O ISI define a sensibilidade da tromboplastina, sendo essencial a padronização próxima de 1,0, com variação em até 1,2.

**Agregação plaquetária por turbidimetria:* método clássico que mede a função plaquetária por densidade ótica (turbidimetria), a agregação das plaquetas em plasma rico em plaquetas (PRP), mediante adição de agonistas de escolha como ADP, ARQ e AD. O PRP foi obtido por centrifugação de sangue em tubo de citrato de sódio 3,8% por 6 minutos a 1500 rpm e os efeitos dos agentes estimulantes foi observado monitorando-se as mudanças na densidade ótica do PRP em agregômetro com fotômetro AggRAM (Helena Laboratories, UK). A densidade ótica do PRP cai à medida que as plaquetas vão formando agregados.

**Agregação plaquetária por VerifyNow[®] (Accumetrics[®], San Diego, Califórnia, USA):* instrumento de sistema turbidimétrico de detecção ótica, determina a taxa de inibição farmacológica das plaquetas em amostras de sangue total em citrato de sódio 3.8%, utilizando um agonista apropriado, dentro de um sistema fechado através de cartuchos individuais. O cartucho dos testes VerifyNow[®] contém uma preparação liofilizada de partículas revestidas de fibrinogênio humano, agonistas das plaquetas (ARQ ou ADP), tampão e conservante. Os resultados são expressos em unidades de reação P2Y₁₂ (PRU) para resposta ao clopidogrel e em unidade de reação a Ácido Acetilsalicílico (ARU). Cabe salientar que ainda que o sangue do paciente fosse colhido antes da cirurgia, este exame somente era executado após o procedimento cirúrgico.

Todos os exames laboratoriais e clínicos foram realizados no dia da cirurgia odontológica, previamente ao procedimento de extração dentária e os resultados eram liberados para o conhecimento do pesquisador após a execução do procedimento cirúrgico.

4.2.3 Procedimento Cirúrgico

Imediatamente após o término da coleta de sangue o paciente era encaminhado para a Unidade de Odontologia, para início do procedimento de extração dentária, conforme programado anteriormente.

4.2.4 Profilaxia Antibiótica

A profilaxia antibiótica foi administrada aos pacientes com risco de endocardite infecciosa de acordo com as recomendações da American Heart Association (AHA) de 1997. Este protocolo é preconizado pela Unidade de Odontologia do InCor/HCFMUSP e pelo Hospital Auxiliar do Cotoxó HAC/HCFMUSP (Anexo E).

4.2.5 Soluções e técnicas anestésicas

Foram utilizados, no máximo, quatro tubetes de anestésico, cada um com 1,8 ml de solução anestésica de lidocaína 2%, sem vasoconstrictor, por meio de seringa Carpule com refluxo e agulha 30G.

A técnica anestésica padronizada foi a intrabucal, por bloqueio regional, de acordo com a região a ser operada, com complementação infiltrativa local.

4.2.6 Técnica Cirúrgica

A extração dentária foi realizada por meio de técnica cirúrgica minimamente traumática, com sindesmotomia, luxação e avulsão dentária, curetagem periapical, irrigação abundante com soro fisiológico, acomodação de um comprimido macerado de ácido tranexâmico de 250 mg (macerado com soro fisiológico) no interior do alvéolo dentário e sutura com fio nylon 3-0.

Durante o procedimento o leito cirúrgico foi irrigado com soro fisiológico 0,9% e uma bomba a vácuo aspiradora portátil foi utilizada para a sucção dos fluídos (sangue e soro fisiológico). Tanto a irrigação quanto a aspiração eram executadas em região intra-alveolar lentamente. O aspirador do equipo odontológico foi utilizado para aspirar a saliva.

O sangramento do paciente foi mensurado subtraindo-se a quantidade final aspirada de fluídos, durante a extração dentária, da quantidade de soro fisiológico utilizado para irrigação. Todos os dados referente a técnica cirúrgica e quantidade de sangramento ocorrida no transoperatório, foram transferidos para uma ficha desenvolvida com esta finalidade (Anexo F).

4.3 PÓS-OPERATÓRIO MEDIATO

No pós-operatório mediato, os pacientes foram orientados a “morder” gaze por 30 minutos para compressão e hemostasia e explicado e entregue por escrito as seguintes recomendações: (Anexo G)

- Dieta fria e líquida (suco, leite, vitamina, sorvete) por 48 horas;
- Evitar alimentos quentes e de difícil mastigação;
- Repouso / Não fazer esforço físico;
- Não ficar exposto ao sol;
- Dormir com dois travesseiros;
- Compressa gelada ou bolsa de gelo por 2 horas extra-oral por 48 horas, tomando o cuidado de proteger a pele com creme hidratante ou vaselina;
- Não cuspir;

- Não bochechar por 24 horas;
- Compressão intra-oral com gaze por 30 minutos;
- Higiene oral conforme orientações do dentista;

Foi prescrito medicação analgésica para todos os pacientes com dipirona e/ou paracetamol (dependendo do caso), por no máximo, 3 dias.

O paciente somente foi liberado após a avaliação clínica de que não havia mais nenhum sangramento local na ferida cirúrgica. Caso ainda houvesse persistência de sangramento medidas hemostáticas locais adicionais eram aplicadas (curativo macerado com ácido tranexâmico após a sutura (extra-alveolar), adesivo biológico, celulose oxidada e sutura com fio de nylon monofilamentar) até que o sangramento cessasse completamente. E caso ainda houvesse um sangramento local incontrollável, existia a retaguarda de uma equipe médica e da hematologia para que as devidas medidas fossem providenciadas.

Os pacientes também foram orientados a retornar a Unidade de Odontologia do InCor/HCFMUSP e/ou Unidade de Odontologia do HAC/HCFMUSP para os cuidados médicos e odontológicos, caso apresentassem complicações hemorrágicas pós-operatórias.

4.4 PÓS-OPERATÓRIO TARDIO

Todos os pacientes foram reavaliados com uma semana de pós-operatório para avaliação clínica e remoção de sutura.

Neste momento, o pesquisador buscou a presença de complicações advindas da extração dentária e possíveis episódios de hemorragia. Foi estabelecido, para este estudo que o pós-operatório exibia alguma complicação quando fossem observados pelo menos um dos seguintes sinais e/ou sintomas: exposição de osso alveolar, trismo, febre, angina de Ludwig, infecção, e hemorragia. A presença de dor e edema no terceiro dia de pós-operatório não foi considerada complicação, por serem alterações esperadas do processo inflamatório reparacional normal. Foi questionado aos pacientes se houve necessidade de uso de analgésicos, além do tempo prescrito. O fato de o paciente ter usado droga analgésica, depois do 3º dia de pós-operatório foi um indicador de complicação (Anexo H).

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram descritos por meio de estatísticas descritivas de posição (média, mediana, quartis) e escala (desvio padrão) para as variáveis de ordem quantitativa. Frequências absolutas e relativas para variáveis de ordem categóricas.

Comparações entre médias de variáveis contínuas foram realizadas por testes t-student. Quando a suposição de normalidade era atendida, ou o número de casos da análise de subgrupo muito reduzida, optou-se por utilizar o teste de Mann-Whitney. Já comparações entre variáveis categóricas e os grupos foram avaliadas pelo teste Qui-quadrado.

Para o desfecho principal (sangramento) ajustou-se um modelo linear generalizado com distribuição Gama e ligação logarítmica.

Para as análises, utilizou-se nível de significância de 5% e os resultados foram obtidos com auxílio do software estatístico R 3.1.0. Os gráficos utilizaram o pacote ggplot2.

6 RESULTADOS

ANÁLISE DESCRITIVA

No total, foram avaliados 348 pacientes portadores de doença cardiovascular. Após a aplicação dos critérios de não inclusão, o número de participantes da pesquisa reduziu-se para 38 no grupo de estudo (GE) e 35 no grupo controle (GC). Destes, todos retornaram no período pós-operatório e compuseram respectivamente os seus grupos (Figura 6.1).

Figura 6.1 – Fluxograma de pacientes avaliados durante a pesquisa para a composição dos grupos de estudo e controle.

Dos 73 pacientes que participaram da pesquisa, 26 eram do gênero feminino (F) e 47 do gênero masculino (M) e se encontravam na faixa etária de 19 a 98 anos de idade (média de 57 anos). O GE apresentava média de idade 61,9 (mínimo=39; máximo=85, DP=10,9) e o GC 51,2 (mínimo=19, máximo=98; DP=17,7).

Os dados colhidos na anamnese, identificaram que 21 co-morbididades sistêmicas diferentes atingiam os pacientes com cardiopatias. O GE contabilizava um total de 123 co-morbididades e o GC 93, ressalta-se que alguns pacientes possuíam mais do que cinco co-morbididades associadas (Figura 6.2).

Comorbidades Sistêmicas

Figura 6.2 – Comorbidades Sistêmicas dos grupos estudo e controle

Foram realizadas 52 extrações dentárias no GE sendo 27 dentes superiores e 25 dentes inferiores; e 36 extrações dentárias no GC, sendo 14 dentes superiores e 22 dentes inferiores.

A odontosecção associada à osteotomia foi necessária em 4 casos no GE e em 1 caso no GC.

Nenhuma cirurgia apresentou intercorrência durante o ato cirúrgico, que levasse a necessidade de suspensão e/ou alteração do planejamento inicial proposto.

Não existiu diferença estatística entre os grupos em relação ao gênero, situação do dente e quantidade de dentes extraídos, com exceção da variável idade (Tabela 6.1).

Tabela 6.1 - Correlação da homogeneidade dos grupos de estudo e controle em relação ao gênero, dente, quantidade de exodontias realizadas e idade.

	Grupo de Estudo (N=38)	Grupo Controle (N=35)	Total (N=73)	p- valor
Gênero				
Masculino	27 – 71,06%	20 – 57,14%	47 – 64,38%	0,32
Feminino	11 – 28,94%	15 – 42,86%	26 – 35,62%	
Situação do dente				
Cárie	8 (21%)	10 (28,5)	18 (24,7%)	0,183
Perio*	5 (13,2)	10 (28,6)	15 (20,5%)	
RR**	24 (64,2)	15 (42,9)	39 (53,4%)	
RR + Perio	1 (2,6)	0 (0%)	1 (1,4%)	
Quantidade de Exodontias***				
Superior	27	14	41	0,073
Inferior	25	22	47	
Média de Idade (Desvio Padrão)	61,9 (10,9)	51,2 (17,7)	57(15)	0,002

*Perio = doença periodontal; **RR= raiz residual; ***número de quantidade de exodontias realizadas.

Os resultados laboratoriais referentes ao hemograma dos pacientes revelaram que não houve diferença entre os grupos, com exceção do RDW que demonstrou um p-valor de $<0,001$. O quadro abaixo apresenta os valores do hemograma dos participantes de ambos os grupos (tabela 6.2).

Tabela 6.2 – Valores laboratoriais do hemograma referente aos grupos estudo e controle

Componentes celulares do sangue (valores de referência)	Normal (%)		Acima do Normal (%)		Abaixo do Normal (%)		P- valor
	GE	GC	GE	GC	GE	GC	
ERT 4,4 - 5,7/mm ³ (H) 4,0 - 5,4/mm ³ (M)	30 (78,9%)	30 (85,7%)	0	0	8 (21,1%)	5 (14,3%)	0,654
HB 13,0 - 18,0g/dL (H) 12,0 - 16,0g/dL (M)	31 (81,6%)	28 (80%)	0	0	7 (18,4%)	7 (20%)	1
HT 40% - 52% (H) 35% - 47% (M)	32 (84,2%)	29 (82,9%)	0	0	6 (15,8%)	6 (17,1%)	1
VCM 80 - 100fL (H) 80 - 100fL (M)	38 (100%)	33 (94,3%)	0	0	0	2 (5,7%)	0,437
HCM 27,0 - 32,0pg (H) 27,0 - 32,0pg (M)	37 (97,4%)	32 (91,4%)	0	0	1 (2,6%)	3 (8,6%)	0,549
CHCM 32,0 - 37,0g/dL (H) 32,0 - 37,0g/dL (M)	37 (97,4%)	30 (85,7%)	0	0	1 (2,6%)	5 (14,3%)	0,166
RDW 9,5 - 14,8% (H) 9,5 - 14,8% (M)	31 (81,6%)	13 (37,1%)	7 (18,4)	22 (62,9%)	0	0	$<0,001$
LEUCO 4000 - 11.000/mm ³ (H) 4000 - 11.000/mm ³ (M)	38 (100%)	35 (100%)	0	0	0	0	-
NEUT 45 - 73,0% (H) 45 - 73,0% (M)	35 (92,1%)	29 (82,9%)	0	5 (14,3%)	3 (7,9%)	1 (2,8%)	0,379
EOS 0 - 5% (H) 0 - 5% (M)	32 (84,2%)	29 (82,9%)	6 (15,8%)	6 (17,1%)	0	0	1

BAS 0 – 2% (H) 0 – 2% (M)	38 (100%)	35 (100%)	0	0	0	0	-
LIN 20 – 40% (H) 20 – 40% (M)	33 (86,8%)	29 (82,9%)	1 (2,6%)	0	4 (10,6%)	6 (17,1%)	0,464
MON 2 – 10% (H) 2 – 10% (M)	38 (100%)	35 (100%)	0	0	0	0	-

ERT= eritrócitos; HB= hemoglobina; HT= hematócrito; VCM= volume corpuscular médio; HCM= hemoglobina corpuscular média; CHCM= concentração da hemoglobina corpuscular média; RDW= reticulócitos; LEUCO= leucócitos; NEUT= neutrófilos; EOS= eosinófilos; BAS= basófilos; LIN= linfócitos; MON= monócitos.

Com relação aos valores dos exames de coagulação, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo e controle para TP/INR e TTPa (Tabela 6.3).

Tabela 6.3 – Valores laboratoriais da coagulação referente aos grupos estudo e controle

	Grupo estudo (n=38)				Grupo controle (n=35)				p-valor
	Mínimo	Máximo	Média	DP	Mínimo	Máximo	Média	DP	
TP/INR	0,9	1,3	1,1	0,1	1,0	1,6	1,2	0,1	<0,001
TTPA	22,8	41,2	28,8	3,4	24,4	42,6	32	4,4	<0,001
PLAQUETAS	149.000	406.000	244.600	59,4	64.000	644.000	270.700	123.7	0,247
AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA									
VerifyNow [®]									-
P2Y12 (ADP)	98	342	222,28	67,67	-	-	-	-	
AAS (ARQ)	224	662	478,73	110,11	-	-	-	-	
*Turbidimetria					Hipo	Normal	Hiper		
ARQ	-	-	-	-	20	15	0	-	0,750
ADP	-	-	-	-	9	26	0	-	0,114
AD	-	-	-	-	13	22	0	-	0,018

* nesta categoria está descrito o número de quantidade de pacientes de acordo com os valores referenciais de hipoagregabilidade, normoagregabilidade e hiperagregabilidade. Valores de referência: TP/INR= 1 a 1,2; TTPA=30 segundos; plaquetas=140.000 a 450.000/mm³.

No Verify Now, valores de P2Y12 $\geq$ de 230 PRU (P2Y12 Reaction Units) representam função plaquetária normal e $<$ de 230 função plaquetária inibida e para o ácido acetilsalicílico são considerados valores terapêuticos a faixa entre 350 a 459 ARU (Aspirin Reaction Units), sendo considerados não respondedores à medicação os pacientes que apresentam resultados acima de 550 ARU (Brar et al., 2011; Price et al., 2011).

A justificativa para esse valor de corte escolhido do P2Y12 é baseado em dados de publicações científicas anteriores, nos quais a inibição de plaquetas, $\geq$ 230 foi definida como baixa resposta ao clopidogrel (Brar et al., 2011; Price et al., 2011)

ANÁLISE CORRELACIONAL

Avaliando a correlação do sangramento e as variáveis contínuas (idade, contagem de plaquetas (CP), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), hemoglobina (Hb), hematócrito (HT) e índice de relação normatizada (INR), para cada grupo, observa-se, por meio dos gráficos abaixo, em que a maioria das retas ajustadas são quase horizontais, que nenhum desses marcadores estão correlacionados com o sangramento, bem como não há diferentes correlações destes com o sangramento entre os grupos, pois as retas são paralelas, com exceção da contagem de plaquetas. O que quanto maior o número absoluto da quantidade de plaquetas presentes no paciente, menor a quantidade de sangramento por ml/min ele vai apresentar durante a extração dentária (Figura 6.3).

Figura 6.3 - Gráficos de dispersão por ml/min, colorido segundo grupos.

Com relação ao desfecho principal do sangramento total ocorrido durante o ato cirúrgico, a média da quantidade de sangramento entre os grupos foi de 6,1 ml para o GC e 16,07ml para o GE. E a média do sangramento por ml/min para o GC de 0,6ml e para o GE de 1ml. Sendo observados diferenças estatísticas respectivamente de p-valores de 0,002 e 0,001. Embora o grupo de estudo tivesse um sangramento maior, não foi encontrado nenhum caso de complicação trans ou pós-operatória decorrente de um sangramento mais intenso (Tabela 6.4).

Quando correlacionamos a quantidade de sangramento com o tempo do procedimento cirúrgico, observamos diferença entre grupos de p-valor de 0,036. O

tempo mínimo de cirurgia do GE foi de 5 minutos, com tempo máximo de 50 minutos, e no GC foi de 5 minutos o tempo mínimo, e o tempo máximo de 30 minutos, com média de 11 minutos para o GC e 15 minutos no GE (Tabela 6.4).

Tabela 6.4 - Correlação da heterogeneidade dos grupos de estudo e controle em relação as médias do sangramento total, sangramento por ml/min e tempo cirúrgico.

	Grupo de Estudo (N=38)	Grupo Controle (N=35)	Total (N=73)	p- valor
Sangramento total (ml)	16,07	6,1	11,3	0,002
Sangramento (ml/min)	1	0,6	0,8	0,001
Tempo Cirúrgico (min)	15	11	13	0,036

No entanto, como a distribuição amostral do sangramento não é simétrica ao redor da média (assimetria à direita), apresentando valores muito oscilantes, ajustou-se um modelo estatístico (linear generalizado com distribuição gama) comparando os grupos controle e estudo, na tentativa de equalizar essa discrepância (Figuras 6.4 - 6.5).

Figura 6.4 – Histograma do Sangramento (ml/min) de todos os pacientes de ambos os grupos

Grupo	Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	Valor-t	Valor-p
Estudo	β_0	-0,03	0,09	-0,3	0,75
Controle	β_1	-0,46	0,14	-3,4	0,0012
	ϕ	0,33			

$$\begin{aligned}
 ml_{min} &\sim Gama(\mu, \phi) \\
 \log(\mu_{Estudo}) &= \beta_0 \\
 \log(\mu_{Controle}) &= \beta_0 + \beta_1
 \end{aligned}$$

Figura 6.5 – Modelo linear generalizado com distribuição gama e ligação logarítmica, entre os grupos de estudo e controle.

Onde se encontrou evidências estatísticas significantes que a média de sangramento por ml/min do grupo de estudo seja superior a 0,36 ml/min do que a média do grupo controle (valor-p = 0,001).

Quanto à hemostasia local, em 68 pacientes (93,15%) o sangramento local foi controlado com simples sutura de forma a coadaptar os bordos da ferida cirúrgica em associação com ácido tranexâmico macerado intra-alveolar, alcançando uma adequada hemostasia local.

Em 5 pacientes (6,85%), todos do grupo de estudo, quando notado clinicamente um sangramento mais intenso, foi acrescentado sobre a sutura (extra-alveolar), ácido tranexâmico macerado para controle da hemostasia. Não ocorreu nenhum episódio hemorrágico no trans-operatório e/ou pós-operatório de ambos os grupos e não houve significância estatística entre os grupos, estudo e controle, quanto ao uso de hemostáticos local (p-valor 0,078) (figura 6.6).

Figura 6.6 – Gráfico da hemostasia quanto ao uso do hemostático local

Na correlação da variável sangramento, de acordo com os valores dos exames de agregação plaquetária, foram encontrados valores específicos e diferentes, que estão expressos abaixo de acordo com os seus grupos.

Grupo Controle:

Observou-se que alguns pacientes do grupo controle apresentavam características de agregabilidade plaquetária semelhantes aos pacientes do grupo de estudo. As alterações de hipoagregabilidade evidenciadas pela turbidimetria com relação à AD refletiram-se clinicamente na quantidade de sangramento ocorrido, durante o ato cirúrgico (valor de p do teste de Mann-Whitney de 0,018). O que não aconteceu com relação ao ARQ e a ADP, com valores de p de 0,750 e 0,114, respectivamente (Figuras 6.7- 6.9).

Figura 6.7 - Boxplot do sangramento por ml/min para cada condição de agregabilidade por AD dos indivíduos do grupo Controle

Figura 6.8 - Boxplot do sangramento por ml/min para cada condição de agregabilidade por ARQ dos indivíduos do grupo Controle

Figura 6.9 - Boxplot do sangramento por ml/min para cada condição de agregabilidade por ADP dos indivíduos do grupo Controle

Grupo de Estudo:

No grupo de estudo todos os pacientes estavam sob efeito dos medicamentos antiplaquetários (AAS + Clopidogrel). Para avaliar que o uso/dose estava, de fato, fazendo efeito sobre o paciente foi avaliado o efeito de doses esperados (ou não) de AAS e do receptor P2Y12 na relação direta com o sangramento oral.

Foram encontrados 27 (71,06%) pacientes com valores de ARU compatíveis com níveis terapêuticos de inibição plaquetária reduzida (ARU de 350 a 549), por outro lado também foram observados 11 (28,94%) pacientes considerados resistentes à terapia com ácido acetilsalicílico com valores de ARU entre 550 a 700. Já para os receptores do P2Y12, foram observados 26 (68,43%) pacientes sob ação da terapia antiplaquetária, com valores de PRU abaixo de 230 e 12 (31,57%) pacientes considerados não respondedores ao medicamento, com valores de PRU acima de 230. O que representa que a dose/efeito da terapia antiplaquetária dual não estava adequado para um total de 47,36 % dos 38 pacientes pertencentes ao grupo de estudo, seja para a terapia com AAS ou clopidogrel, de acordo com os exames realizados nesta pesquisa. Acrescenta-se o fato de que foram encontrados

5 (13%) pacientes que apresentavam terapia antiplaquetária ineficiente, em ambas medicações.

No entanto, não houve diferença estatística na correlação da agregação plaquetária pelo Verifynow com o sangramento oral, com p-valores do teste de Mann-Whitney, respectivamente de AAS e P2Y12 de 0,568 e 0,633 (figuras 6.10 - 6.11).

Figura 6.10- Boxplot do sangramento por ml/min para cada condição de agregabilidade por AAS dos indivíduos do grupo de estudo

Figura 6.11- Boxplot do sangramento por ml/min para cada condição de agregabilidade por P2Y12 dos indivíduos do grupo de estudo

Considerando que essa característica de agregabilidade influencia no desfecho final do sangramento foi realizado um cálculo estatístico para comparar as três médias de sangramento em ml/min: grupo de estudo, grupo controle com hipoagregabilidade (H) e grupo controle com normoagregabilidade (N) (Figura 6.12).

Grupo	Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	Valor-p	Média do sangramento estimada (e^{β})	IC* para média do sangramento (95%)	
						Inferior	Superior
Estudo	β_0	-0,03	0,09	0,74	0,97	0,78	1,20
Controle-H	β_1	-0,18	0,18	0,32	0,81	0,56	1,17
Controle-N	β_2	-0,67	0,15	<0,001	0,49	0,38	0,66
	ϕ	0,31					

$$\begin{aligned}
 ml_min &\sim Gama(\mu, \phi) \\
 \log(\mu_{Estudo}) &= \beta_0 \\
 \log(\mu_{Controle-H}) &= \beta_0 + \beta_1 \\
 \log(\mu_{Controle-N}) &= \beta_0 + \beta_2
 \end{aligned}$$

Figura 6.12 – modelo linear generalizado com distribuição gama e ligação logarítmica, entre médias de sangramento por ml/min dos grupos de estudo, controle com hipoagregabilidade (Controle-H) e controle com normoagregabilidade (Controle-N).

O modelo evidencia, de que a média de sangramento oral por ml/min do grupo Controle-H, foi semelhante a do grupo de Estudo, com valores respectivamente de 0,81ml/min e 0,97ml/min, não apresentando diferenças estatísticas entre os grupos com p-valor de 0,32.

No entanto, como o modelo está ajustado com a ligação log, estimamos que pacientes do Grupo Controle-N reduzam o logaritmo do sangramento em ml/min em 0,67. Ou seja, a média estimada do sangramento do Grupo Controle-N é $e^{(-0,7)} = 0,49$ ml/min, contra 0,97ml/min do grupo de estudo, o que é estatisticamente significativo com p-valor <0,0001.

Porém, observa-se que o sangramento máximo em um tempo limite de 50 min é de 2ml/min, o que não ocasiona episódios hemorrágicos, em decorrência de uma extração dentária, principalmente quando controlado a formação inicial do coágulo com medidas adicionais de hemostasia local.

7 DISCUSSÃO

Nos dias atuais, há um aumento no número de pessoas portadoras de cardiopatias, não apenas pelo fato do diagnóstico precoce e/ou aumento da sobrevida da população, mas também pelo crescente aumento dos fatores de risco cardiovascular, como sedentarismo, tabagismo, hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus e obesidade mórbida (Borghi et al., 2014).

Para os cirurgiões dentistas (CD), as intervenções odontológicas em pacientes cardiopatas, particularmente as cruentas, sempre foram motivo de diversos estudos e publicações. A grande quantidade de revisões de literatura e de editoriais em revistas odontológicas parece refletir certa ansiedade da classe ao manejar esse tipo de paciente. Na verdade, o grande receio do CD parece recair sobre os pacientes que utilizam alguma medicação que altere a hemostasia (Van Diermen et al., 2011; Park et al., 2012).

Neste contexto emergem também as pesquisas clínicas para corroborar, com números e evidências científicas, as informações veiculadas de que seria seguro manipular esse tipo de paciente em ambulatório, sem que haja necessidade de suspensão da medicação ou internação hospitalar prévia. Assim, diversos estudos similares de diferentes pesquisadores devem ser executados antes que essas informações consigam a credibilidade de toda a comunidade científica (Van Diermen et al., 2009; Napeñas et al., 2009; Van Diermen et al., 2013).

Durante algum tempo as pesquisas clínicas se ocuparam de comprovar e assegurar ao cirurgião dentista clínico que a utilização de AAS não configura um risco de hemorragias incontroláveis durante procedimentos odontológicos invasivos (Medeiros et al., 2011). Entretanto, os pacientes cardiopatas, que antigamente eram submetidos apenas a esse tipo de medicação, hoje se apresentam utilizando mais de um tipo de antiagregante plaquetário. E, novamente, parece necessário assegurar e reassegurar, que o risco de sangramento pode existir, mas que dificilmente será incontrolável.

O presente estudo foi desenvolvido partindo dessa premissa e avaliou não só a possibilidade de eventos hemorrágicos em pacientes sob terapia dual, com AAS e clopidogrel, como também quantificou o sangramento durante exodontias. Esses dois pontos foram utilizados como desfechos principais e correlacionados aos

parâmetros laboratoriais dos pacientes. Para que fosse possível avaliar se pacientes sob terapia dual apresentariam eventos hemorrágicos ou um sangramento quantitativamente maior, foi estabelecido um grupo controle de pacientes que teriam condições clínicas similares (alterações cardiovasculares), mas que não estivessem utilizando qualquer terapia antiagregante plaquetária.

Por conveniência os pacientes foram selecionados em dois hospitais (InCor e HAC), pertencentes à mesma instituição (HCFMUSP), que possuem excelência em atendimento a pacientes cardiopatas e, historicamente, tem a característica de receber grande quantidade de pacientes. Ainda assim, foi necessário avaliar 348 pacientes para que pudessem ser constituídos os grupos de estudo e controle, com 38 e 35 pacientes respectivamente. Ou seja, apenas cerca de 21% dos pacientes avaliados pode ser incluído no estudo.

Os dois grupos constituídos mostraram-se semelhantes quanto à distribuição por gênero, tipo de dente extraído, situação do dente e quantidade de dentes extraídos, com exceção da variável idade. O GE apresentou uma média de idade maior, com diferença de 10 anos, o que é justificado pela seleção da amostra dos pacientes, coronariopatas, onde se pressupõe que os eventos cardiovasculares com necessidade de intervenções coronárias percutâneas e colocação de stent coronarianos, estejam mais frequentes em uma população com faixa etária mais avançada. O fato de verificar-se uma quantidade maior de co-morbidades no GE também pode ser atribuído à maior idade dos pacientes do GE. Por outro lado, o GC apresentou uma maior diversidade de co-morbidades, este fato, provavelmente, vincula-se à variedade de alterações cardiovasculares presentes nos pacientes internado no HAC (que constituiu o grupo controle).

As diferenças entre os grupos começaram a ser notadas durante a avaliação dos exames laboratoriais. Nos resultados laboratoriais do hemograma a maioria dos pacientes do GE e GC apresentou valores normais, não havendo diferença entre os grupos, com exceção do RDW (Anexo I). O RDW é um índice que avalia a diferença de tamanho entre as hemácias. Quando este índice é elevado, significa que existem muitas hemácias de tamanhos diferentes ao mesmo tempo. Esta alteração pode ter sido ocasionada devido a uma carência de ferro, já que todos os outros valores do hemograma apresentaram-se dentro dos padrões de normalidade, como o HCM e VCM e CHCM (Monteiro, 2010). No entanto, não era protocolo do estudo solicitar exames de ferro e/ou ferritina como exames pré-operatórios. Por outro lado,

cl clinicamente, não houve a presença de complicação hemorrágica em nenhum dos nossos casos estudados, em decorrência desta simples alteração laboratorial.

Com relação aos valores dos exames de coagulação, foi observado diferença estatisticamente significativa entre os GE e GC para TP/INR e TTPa, entretanto, as médias de cada grupo estavam dentro da faixa terapêutica de normalidade. Foram encontrados cinco pacientes do grupo controle, com valores de INR, fora da faixa de normalidade, com respectivos resultados: 1,6; 1,5 e três pacientes com 1,4. Estes pacientes foram diagnosticados, posteriormente ao procedimento cirúrgico, com desordens hepáticas e renais, embora não tenham apresentado um sangramento maior durante a extração dentária, e tampouco apresentaram alguma complicação trans ou pós-operatória, decorrente da sua desordem sistêmica.

A situação ideal, ao submeter um paciente sob terapia antiplaquetária dual a um procedimento odontológico invasivo, seria, teoricamente, contar com exames de agregação plaquetária, para poder avaliar o risco de hemorragia transoperatória e recomendar, se necessário, tratamento em nível hospitalar (Brennan et al., 2008; Morimoto et al., 2009; Morimoto et al., 2011; Fakhri et al., 2013). Existem vários exames disponíveis para avaliação de agregação plaquetária. O TS é o mais conhecido, barato e de fácil execução. Na metodologia desta pesquisa, não foi utilizado como exame pré-operatório, em virtude de uma série de desvantagens, como apresentar resultados “falso-positivos”, ser pouco reprodutível, de baixa especificidade e sensibilidade. Neste contexto, Brennan et al. (2002), ressaltam que o tempo de sangramento cutâneo não tem correlação com o tempo de sangramento oral independente da utilização de qualquer medida hemostática no pós-operatório, em pacientes submetidos a extração dentária.

Neste estudo, foi utilizado o exame de agregação plaquetária por turbidimetria ótica pelo Verifynow, para avaliação funcional das plaquetas, nos pacientes em terapia antiplaquetária dual (GE). No GC, foi utilizado o exame de agregação plaquetária por turbidimetria, método clássico que mede a função plaquetária por densidade ótica (turbidimetria), a agregação das plaquetas em plasma rico em plaquetas (PRP), mediante adição de agonistas com ADP, ARQ e AD, para identificar possíveis desordens funcionais das plaquetas.

Os resultados referentes à agregação plaquetária evidenciaram que os pacientes do GE, em média, encontravam-se dentro da faixa terapêutica para ambas

as medicações, ou seja, hipoagregados. A surpresa aparece quando se verifica que, no GC, 57,14% apresentavam hipoagregabilidade para ARQ, 25,71% para ADP e 37,14% AD, mesmo que não estivessem sob nenhuma medicação antiagregante plaquetária. Esse fato pode ser explicado quando os pacientes foram reavaliados para verificar a presença de outras co-morbidades. Dois pacientes apresentaram-se com insuficiência hepática e quatro com insuficiência renal. Essas alterações podem ser capazes de atuar na agregação plaquetária. Outras possibilidades são hipoagregação idiopática, síndromes plaquetárias congênitas e reações adversas de medicações (betabloqueadores, estatinas, antidepressivos tricíclicos, antieméticos, inibidores da bomba de prótons (IBP)), que podem inibir a agregação plaquetária (McKay et al., 2004, Zhou; Schmaier, 2005, Neunert; Journeycake, 2007, Rezende et al., 2010).

Outra evidência laboratorial encontrada foi à presença de pacientes no GE, considerados não respondedores a terapia antiplaquetária, tanto para o ácido acetilsalicílico (28,94%), como para o P2Y12 (31,57%). Esta variabilidade de agregação pode estar relacionada com diversos fatores clínicos como: índice de massa corporal, sub-dose de medicação, má-aderência ao tratamento, baixa absorção e interação medicamentosa; ou até mesmo a fatores genéticos como: polimorfismos dos receptores CYP3A4, CYP2C19, P2Y12 ou COX-1, outros genes envolvidos na biossíntese do tromboxano ou ainda variações individuais na atividade do citocromo P450 (Hankey; Eikelboom, 2006, Geisler et al., 2006, Buonamici et al., 2007, Kasprzak et al., 2009, Ho et al., 2009, Villacorta et al., 2012).

Esta redução da biodisponibilidade do AAS e inibição da atividade antiplaquetária do clopidogrel, principalmente quando associado a outras medicações, tem sido fonte de uma série de estudos científicos, que buscam explicar e estudar cada vez mais as interações medicamentosas e farmacocinéticas das drogas antiplaquetárias, em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos a ICP. A avaliação da baixa resposta a terapia antiplaquetária, pode ajudar a identificar pacientes com maior risco que podem se beneficiar da terapia antiplaquetária intensiva (Kasprzak et al., 2009, Ho et al., 2009, Villacorta et al., 2012).

A incidência de pacientes considerados não respondedores a terapia antiplaquetária é muito variável, em torno de 4 a 40%, e isto vai depender da metodologia utilizada para avaliação da função das plaquetas, bem como dos

valores terapêuticos limites considerados para uma hiperagregação, o que tem por consequência uma maior propensão de desenvolvimento de eventos cardiovasculares futuros (Buonamici et al., 2007).

Apesar das diferenças estatisticamente significantes, entre os grupos, presentes nos exames de coagulação e agregação plaquetária, os resultados deste estudo mostraram que não houve a necessidade de suspender ou interromper a terapia dual com AAS e clopidogrel antes de extrações dentárias, e necessidade de extrair vários dentes (até três dentes). O GE demonstrou sangramento mais intenso que o GC, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à quantidade de sangramento no trans-operatório, no entanto, não houve nenhum caso de complicação hemorrágica trans ou pós-operatória. O que vai de encontro às publicações científica atuais, que descrevem a presença de um sangramento maior nas terapias antiplaquetárias duais. Já os estudos que se referem a pacientes antiagregados utilizando unicamente AAS, concluem que não há aumento do sangramento trans-operatório. quando correlacionado com um grupo de pacientes coronariopatas sem uso de qualquer medicação antiplaquetária (Medeiros et al., 2003). No entanto, esta evidência, de um sangramento com maior intensidade, pode não ser relevante clinicamente já que o sangramento pós-operatório pode ser controlado com o uso de medidas hemostáticas locais.

Neste estudo, por conveniência, foi utilizado o ácido tranexâmico macerado intra-alveolar em todos os casos cirúrgicos como método hemostático local, houve a necessidade clínica, quando se notava um sangramento mais intenso, de utilizar o ácido tranexâmico macerado extra-alveolar para o controle do sangramento. Não foi encontrada diferença estatística significativa quanto ao uso adicional de hemostático local entre os GE e GC, o que pode sugerir que somente uma boa técnica cirúrgica e sutura associada ao uso ácido tranexâmico intra-alveolar podem propiciar adequado controle da hemostasia local.

Quando foram correlacionados a quantidade de sangramento com o tempo do procedimento cirúrgico, independente do grupo estudado, foi encontrado um sangramento maior diretamente proporcional ao tempo operatório, com valores estatisticamente significantes. Por outro lado, o tempo operatório foi maior no GE, em virtude da hipoagregabilidade ocasionada pelas drogas antiplaquetárias.

Neste contexto, os resultados confirmaram a hipótese inicial de que não há necessidade de suspensão da terapia antiplaquetária dual, com AAS e clopidogrel,

em pacientes cardiopatas previamente a procedimento de extração-dentária, desde que o cirurgião dentista esteja capacitado para controlar um sangramento de maior intensidade, bem como a resolução de uma possível complicação hemorrágica pós-operatória. Acredita-se que o risco de eventos tromboembólicos representa um desfecho pior para o paciente do que a possibilidade de hemorragia trans ou pós-operatória em procedimentos odontológicos. Os resultados desta pesquisa evidenciam que a suspensão e/ou alteração da medicação antiplaquetária para extrações dentárias de até três dentes seria uma conduta inadequada.

Novos estudos avaliando as medidas de agregação plaquetária, para um controle e monitoramento da terapia antiplaquetária, necessitam ser realizados em prol do benefício clínico aos pacientes, bem como procedimentos odontológicos maiores, para mensurar a quantidade de sangramento, em pacientes coronarianos.

8 CONCLUSÃO

Pacientes portadores de DAC, em uso de terapia antiplaquetária dual, AAS + clopidogrel, apresentam uma quantidade maior de sangramento, estatisticamente significativa, entretanto, controlado com medidas hemostáticas locais.

REFERÊNCIAS

- Abreu LM, Meireles GC, Sumita MK, et al. Late coronary thrombosis secondary to implantation of paclitaxel-eluting stent without reestenosis of conventional stents. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88(5): 111-4.
- Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis altering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(suppl 1):S45.e1-S45.e11
- Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. *Thromb Res.* 2004; 114: 447-53.
- Ardekian L, Gaspar R, Peled M, et al. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc.* 2000; 131(3): 331-5.
- Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 2.ed. Oxford: Blackwell; 1987.
- Bagan-Sebastián JV, Ceballos-Salobreña A, Bermejo-Fenoll A, et al. *Medicina Oral.* Ed. Masson: Barcelona; 1995: p. 622.
- Bajkin BV, Bajkin IA, Petrovic BB. The effects of combined oral anticoagulant-aspirin therapy in patients undergoing tooth extractions: a prospective study. *Journal of the American Dental Association.* 2012; 143 (7): 771-6.
- Barton M. Mechanisms and therapy of atherosclerosis and its clinical complications. *Current Opinion in Pharmacology.* 2013;13: 149–53.
- Becker DE. Antithrombotic drugs: pharmacology and implications for dental practice. *Anesth Prog.* 2013; 60 (2): 72-9.
- Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Reactivity.Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(12): 919-33.
- Borghi-Silva A, Mendes RG, Trimer R, et al. Current trends in reducing cardiovascular disease risk factors from around the world: focus on cardiac rehabilitation in Brazil. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56(5): 536-42.

Brar SS, Berg J, Marcucci R, Price MJ, et al., Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(19): 1945-54.

Bussab WO, Morettin PA. *Estatística Básica*. 6. ed. São Paulo: Saraiva; 2006.

Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A. et al., Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2312–7.

Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al., Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010; 303(8): 754-62.

Brennan MT, Shariff G, Kent ML, et al. Relationship between bleeding time test and postextraction bleeding in a healthy control population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94(4): 439-43.

Brennan MT, Valerin MA, Noll JL et al., Aspirin use and post-operative bleeding from dental extractions *J Dent Res*. 2008; 87(8):740-4.

Broos K, Feys HB, De Meyer SF, et al. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Reviews*. 2011; 25: 155–67.

Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. (COMMIT) *Lancet*. 2005; 366(9497):1607-21.

Cheng JWM. Updates in Antiplatelet Agents Used in Cardiovascular Diseases *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(6): 514-24.

Conti CR. Aspirin and elective surgical procedures *Clin Cardiol*. 1992; 5: 709–10.

Daniel NC, Goulet J, Bergeron M. Antiplatelet Drugs : Is There a Surgical Risk? *Can Dent Assoc*. 2002; 68(11): 683–72.

Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357(24): 2482–94.

Fakhri HR, Janket SJ, Jackson EA, et al. Tutorial in oral antithrombotic therapy: biology and dental implications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(3): 461-72.

Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, et al. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45: 456 - 9.

Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thromb Haemost*. 2009;102: 7-14.

Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacol Ther*. 2014; 141(1): 69-78.

Foulke CN. Gingival hemorrhage related to aspirin ingestion. A case report. *J Periodontol*. 1976; 47(6): 355-7.

Girotra C, Padhye M, Mandlik G. et al. Assessment of the risk of haemorrhage and its control following minor oral surgical procedures in patients on anti-platelet therapy: a prospective study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2014; 43: 99–106.

Geisler T, Langer H, Wydymus M. et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation *Eur Heart J* 2006; 27: 2420–25.

Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: A science advisory from the American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007; 115(6): 813-8.

Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006; 367: 606-17.

Harrison P, Lordkipanidzé M. Testing platelet function. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013; 27(3): 411-41.

Ho MP, Maddox TM, Wang Li et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome *JAMA*. 2009; 301(9): 937-44.

Janssen PW, ten Berg JM. Platelet function testing and tailored antiplatelet therapy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013; 6(3): 316-28.

Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2009; 102(2): 248-57.

Jeske AH, Suchko GD; ADA Council on Scientific Affairs and Division of Science; Journal of the American Dental Association. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. *J Am Dent Assoc*. 2003;134(11):1492-7.

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al., 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update) *Am Coll Cardiol*. 2012;60(7): 645-81.

Kasprzak M, Kozinski M, Bielis L, et al. Pantoprazole may enhance antiplatelet effect of enteric-coated aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiol J*. 2009;16(6): 535–44.

King SB, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 focused update of the ACC /AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 172–209.

Krishnan B, Shenoy NA, Alexander M. Exodontia and antiplatelet therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66(10): 2063-66.

Lee HD, Arat A, Morsi H, et al. Dual Antiplatelet Therapy Monitoring for Neurointerventional Procedures Using a Point-of-Care Platelet Function Test: A Single-Center Experience *Am J Neuroradiol*. 2008;29: 1389–94.

Lemkin SR, Billesdon JE, Davee JS, et al. Aspirin-induced oral bleeding: Correction with platelet transfusion. *Oral Surgery*. 1974; 37(4): 498-501.

León AM, López BC, Gavaldá CE. Dental management of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatment. *J Clin Exp Dent*. 2014; 6(2): 155-61.

Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes *Circulation*. 2001;104: 365-72.

Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2011; 106(5): 827-38.

Lillis T, Ziakas A, Koskinas K et. al. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *Am J of Cardiol.* 2011; 108 (7): 964-67.

Little JW, Miller SC, Henry RG, et al. Antithrombotic agents: Implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 93: 544-51.

Madan GA, Madan SG, Madan G. et al. minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: A study of 51 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63: 1262-65.

McGaul T. Postoperative bleeding caused by aspirin *J Dent.* 1978; 6: 207–09.

McKay H, Derome F, Haq MA, et al. Bleeding risks associated with inheritance of Quebec platelet disorder. *Blood.* 2004; 104: 159-165.

Medeiros FB, Andrade ACP, Angelis GA et. al. Bleeding Evaluation During Single Tooth Extraction in Patients With Coronary Artery Disease and Acetylsalicylic Acid Therapy Suspension: A Prospective, Double-Blinded, and Randomized Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69(12): 2949-55.

Medeiros PJ, Miranda MS, Ribeiro DPB. *Cirurgia do dentes inclusos.* Local: Editora; 2003.

Monteiro L. Reference values for RDW-CV and RDW-SD and their relationship to mean corpuscular volume among clinical patients of the Oswald Cruz Teaching Hospital, Recife, Brazil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;1(32): 34-9.

Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Hemostatic management for periodontal treatments in patients on oral antithrombotic therapy: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108: 889-96.

Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Risk Factors Affecting Postoperative Hemorrhage After Tooth Extraction in Patients Receiving Oral Antithrombotic Therapy *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69: 1550-6.

Morimoto Y, Minematsu K. Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(1): 51-7.

Muhlestein JB. Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients. *Thromb Haemost.* 2010;103: 71–82.

Murphy J, Twohig E, McWilliams SR. Dentists' approach to patients on anti-platelet agents and warfarin: a survey of practice. *J Ir Dent Assoc.* 2010; 56(1): 28-31.

Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011

Napeñas JJ, Hong CHL, Brennan MT. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. *J Am Dent Assoc.* 2009; 140(6): 690-5.

Napeñas JJ, Oost FCD, Groot A. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 115: 491-9.

Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21(4): 663-84.

Owens CD, Belkin M. Thrombosis and coagulation: operative management of the anticoagulated patient. *Surg Clin North Am.* 2005 Dec; 85(6):1179-89.

Pakala R, Waksman R. Currently available methods for platelet function analysis: advantages and disadvantages. *Cardiovasc Revasc Med.* 2011; 12(5): 312-22.

Park MW, Her SH, Kwon JB et al. Safety of dental extractions in coronary drug-eluting stenting patients without stopping multiple antiplatelet agents. *Clinical Cardiol.* 2012; 35(4): 225-230.

Patrono C, Rocca B. Aspirin and Other COX-1 inhibitors. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;210: 137-64.

Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR et al. *Cirurgia Oral e Maxilofacial.* 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 795p.

Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584 -91.

Pototski M, Amenábar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci.* 2007 Dec;49(4):253-8
Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. GRAVITAS Investigators. Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011;305(11): 1097-105.

Rezende SM. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. *Rev Med Minas Gerais.* 2010; 20(4): 534-53.

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson M, et al. ClaRITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *New Engl J Med.* 2005; 352: 1179-89.

Sambu N, Curzen N. Monitoring the effectiveness of antiplatelet therapy: opportunities and limitations *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72(4): 683–696.

Santos PSS, Soares Junior LAV. *Medicina bucal: a prática na odontologia hospitalar.* São Paulo: Santos; 2012. 170p.

Schäfer A, Bauersachs J, Eigenthaler M. Novel Strategies in Anti-Platelet Treatment for Coronary Artery Disease. *Vascular Disease Prevention.* 2009; 6: 75-84.

Scher KS. Unplanned reoperation for bleeding *Am Surg* 1996; 62: 52–55.

Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet.* 2011; 377(9781): 1949-1961.

Schrodi J, Recio L, Fiorellini J, et al. The effect of aspirin on the periodontal parameter bleeding on probing. *J Periodontol.* 2002; 73: 871-6.

Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 94: 57–64.

Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004; 63: 141-5

Silverman Jr S, Eversole LR, Truelove EL. Essentials of oral medicine. BC Decker. Ontario 2002; 62-65.

Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Principles and practice of oral medicine, 2^a ed. W. B. Saunders Company; 2003: p.254

Steinhil ST. Platelets as mediators of inflammation. Hematol Oncol Clin North Am. 2007; 21: 115-21.

Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med. 2007; 356: 998-1008.

Thomason JM, Seymour RA, Murphy P et al. Aspirin-induced post-gingivectomy haemorrhage: a timely reminder. J Clin Periodontol. 1997; 24(2): 136-8.

Tortajada CF, Gómez SE, Garmendia FJ. et al. Dental extractions in patients on antiplatelet therapy. A study conducted by the Oral Health Department of the Navarre Health Service (Spain). Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009; 14(11): 588-92.

Valerin MA, Brennan MT, Noll JL. et al. Relationship between aspirin use and postoperative bleeding from dental extractions in a healthy population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006; 102: 326p

Van Diermen DE, Aartman IHA, Baart JA et al. Dental management of patients using antithrombotic drugs: critical appraisal of existing guidelines Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009; 107: 616-24.

Van Diermen DE, Bruers JJ, Hoogstraten J, et al. Treating dental patients who use oral antithrombotic medication: a survey of dentists in the Netherlands. J Am Dent Assoc. 2011; 142(12): 1376-82.

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: 709-16.

Villacorta AS, Villacorta HV. Antiagregantes Plaquetários e Testes de Função Plaquetária na Era dos Stents Coronarianos. Rev Bras Cardiol. 2012; 25(4): 340-49.

Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J.* 2009; 30: 1964-77.

Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*, 2014; 348, 1-15.

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et. al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (CURE). *New Engl J Med.* 2001; 34(7): 494-502.

Zhou L, Schmaier AH. Platelet Aggregation Testing in Platelet-Rich Plasma Description of Procedures With the Aim to Develop Standards in the Field *Am J Clin Pathol* 2005;123: 172-83.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - HCFMUSP

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - HCFMUSP

PROJETO DE PESQUISA

Título: EXTRAÇÃO DENTÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUAL - ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO

Área Temática:

Pesquisador: Karem López Ortega**Versão:** 1**Instituição:** Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo**CAAE:** 02813812.7.0000.0075**PARCELA DE SUBSTITUIÇÃO DO PARECER****Número do Parecer:** 35879**Data da Relatoria:** 06/06/2012**Apresentação do Projeto:**

Projeto completo bem apresentado

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar quantitativamente o sangramento trans-operatório em exodontias em pacientes coronarianos, com terapia antiplaquetária dual.

Avaliar a hemostasia trans e pós operatória mediata e tardia. Correlacionar os resultados com dados laboratoriais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Tratamento de baixo risco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem estruturada e valida

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentação boa.

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não tem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado

Na data de emissão desse parecer estavam pendentes os pareceres de algumas co-participantes. As mesmas deverão ser apresentadas antes do início do projeto.

SAO PAULO, 13 de Junho de 2012

Assinado por:

Luiz Eugênio Garcez Leme

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - FOU SP

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

PROJETO DE PESQUISA**Título:** EXTRAÇÃO DENTÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUAL - ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO**Área Temática:****Pesquisador:** Karem López Ortega**Versão:** 1**Instituição:** Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo**CAAE:** 02813812.7.0000.0075**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****Número do Parecer:** 47816**Data da Relatoria:** 25/05/2012**Apresentação do Projeto:**

A proposta trata-se de uma pesquisa clínica com 25 indivíduos portadores de doença arterial coronariana sob terapia antiplaquetária dual (AAS + clopidogrel) para prevenção de eventos tromboembólicos, que sofrerão extração-dentária, com o objetivo de avaliar quantitativamente o sangramento no trans-operatório e compará-los com 25 pacientes cardiopatas que não apresentem alterações na hemostasia sejam congênitas ou adquiridas. Ambos os grupos estarão sob acompanhamento médico e serão obtidos exames laboratoriais como: Hemograma e coagulograma completos, hemoglobina glicada, tempo de sangramento cutâneo de Ivy, e agregação plaquetária previamente às exodontias. Os pacientes serão selecionados e estarão em controle na Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do Instituto do Coração (INCOR) do HCFMUSP

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar quantitativamente o sangramento no trans-operatório de extração dentária nos pacientes portadores de doença arterial coronariana, em uso de terapia antiplaquetária dual (AAS + clopidogrel), para prevenção de eventos tromboembólicos e compará-los com pacientes cardiopatas que não apresentem alterações na hemostasia congênitas ou adquiridas. Avaliar a hemostasia no trans-operatório, pós-operatório mediato e tardio - Correlacionar os resultados de exames laboratoriais com a ocorrência de sangramento no trans-operatório, pós-operatório mediato e tardio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos aparentemente são baixos e representariam além daqueles inerentes às exodontias um sangramento local previsível e controlável por manobras de hemostasia local. Os pesquisadores ainda descrevem a garantia de assistência total pela equipe médica da Unidade do INCOR para os acidentes e complicações que possam ocorrer.

Apesar da pesquisa não apresentar benefício direto aos sujeitos os pesquisadores explicam que a proposta visa estabelecer normas de conduta, cientificamente fundamentadas, mais seguras para pacientes na situação clínica deste indivíduos que façam uso de medicação antiagregante a respeito do controle de sangramento pós-exodontias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está adequado sob o ponto de vista ético.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos e documentações estão adequados. A folha de rosto inclui em duas faces (frente e verso) as autorizações e assinaturas necessárias par avaliação e documentação ética.O Cronograma está adequado.

Recomendações:

Não há recomendações. O projeto está adequado sob o ponto de vista ético.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto adequado.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Segundo Carta Nº 0212/CONEP/CNS, de 21 de outubro de 2010, a INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE deve emitir declaração que concordar com o parecer ético emitido pelo CEP da instituição proponente, no caso o CEP-FOUSP, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/96. Declarar que está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem estar.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 29 de Junho de 2012

Assinado por:
Marcia Turolla Wanderley

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

Os atendimentos da amostra da pesquisa serão realizados em um dos consultórios da Unidade de Odontologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/ INCOR, sob co-orientação da Dra. Itamara Lucia Itagiba Neves cirurgiã-dentista assistente, responsável pelos projetos de pesquisa desenvolvidos na área.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

É necessário que você leia atentamente e entenda o estudo antes de assinar este documento. Por isso, se você não entender qualquer palavra ou informação, por favor, peça ao seu dentista que explique.

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

Você que faz uso diário de terapia antiplaquetária dual (AAS e clopidogrel) está sendo convidado(a) a participar voluntariamente de um estudo prospectivo e randomizado que tem por objetivo realizar uma extração dentária com anestesia local para avaliar a ocorrência de sangramento durante e após a cirurgia odontológica.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

O senhor (a) irá fazer um exame radiográfico (rx) para saber se é ou não necessário extrair (arrancar) o dente. Se for preciso tirar o dente você terá uma consulta agendada com dia e hora adequadas na Unidade de Odontologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/ INCOR. No dia da cirurgia, o senhor (a) irá fazer exames de sangue no laboratório deste hospital para avaliar a coagulação do sangue e agregação plaquetária; depois retorna ao dentista para extrair o dente. No ato da extração, o dente será anestesiado e após o efeito da anestesia o dente será extraído (arrancado). Depois de tirado o dente, será feito à sutura (pontos) com fio que será removido pelo dentista uma semana depois. Ainda será colocado um agente hemostático no lugar do dente removido para evitar sangramento. O senhor deverá retornar antes de uma semana caso aconteça alguma complicação hemorrágica no pós-operatório onde serão realizados novos exames laboratoriais e os devidos tratamentos odontológicos.

3. Desconfortos e riscos esperados

O senhor não poderá comer comidas quentes e/ou duras por dois (2) dias, e terá que ficar em repouso em casa por dois (2) dias. Durante todo o tempo que ficar em casa terá que ficar com compressa de gelo no rosto do lado de onde foi tirado o dente. Algumas vezes depois que o dente é tirado pode acontecer o rosto ficar inchado por uns 2-3 dias. O risco que pode acontecer é principalmente o sangramento depois do dente removido. Caso isto venha a acontecer, o dentista e sua equipe estarão à disposição na Unidade de Odontologia para atender o senhor (a). O sangramento poderá ser controlado com pontos e cuidados locais.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Através deste estudo poderá ser comprovada uma forma de atendimento no qual o senhor (a) poderá ser submetido a extrações dentárias (tirar o dente) sem precisar suspender sua medicação antes e após a cirurgia, e o sangramento controlado com medidas locais através dos pontos e de agentes hemostáticos.

5. Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

6. Tempo despendido pelo sujeito para a participação na pesquisa:

Você precisará vir ao hospital duas vezes: uma para realização de exames laboratoriais e extração-dentária (tirar o dente) e outra para avaliação pós-operatória e remoção de pontos. Na primeira sessão, você irá colher o exame de sangue pelo período da manhã no laboratório de pesquisa do InCor, e a tarde realizará o procedimento cirúrgico do dente. Na segunda sessão, você irá retornar a Unidade de Odontologia do InCor em um período agendado (manhã ou tarde) conforme disponibilidade para remoção dos pontos.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

O senhor (a) poderá a hora que quiser pedir explicações sobre tudo o que será feito e utilizado antes durante e depois do atendimento odontológico.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

O senhor (a) tem o direito de querer a qualquer momento desistir de fazer parte deste estudo. A eventual desistência do estudo não impedirá, em qualquer momento, que você continue a ter direito de atendimento médico-odontológico neste hospital.

3. Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o *Dr. Frederico Buhatem Medeiros*, telefone (11) 26615229, e-mail: fredericobuhatem@usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo/FOUSP – Av. Professor Lineu Prestes, 2227 - Cidade Universitária, cep: 05508-000 – São Paulo/SP, telefone: 30917960.

4. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

As informações e resultados deste estudo são confidenciais, sua privacidade (intimidade) é segredo, não podendo ser usada por outras pessoas que não os pesquisadores.

5. Reutilização dos dados ou material biológico:

() NÃO autorizo a utilização de dados ou material biológico em outras pesquisas.

() SIM autorizo a utilização de dados ou material biológico em outras pesquisas.

Em caso de positivo:

() NÃO quero ser consultado da utilização dos meus dados ou material biológico em outra pesquisa, desde que a nova pesquisa seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

() SIM quero ser consultado da utilização do meus dados ou material biológico em outra pesquisa.

6. Disponibilidade de assistência no InCor, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

O senhor (a) poderá fazer uso dos profissionais da Unidade de Odontologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/ InCor, caso ocorra algum dano odontológico à sua saúde.

7. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

O estudo em desenvolvimento irá fazer uso de tratamentos dentários e médicos rotineiros para o senhor (a), desta maneira não corre o risco de ter problemas que venham necessitar de indenização.

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO DO PACIENTE

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

Nome do paciente

Pesquisador Responsável

Assinatura do paciente

Data

ANEXO D – Ficha odontológica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP

INSTITUTO DO CORAÇÃO / INCOR

EXTRAÇÃO DENTÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL

CORONARIANA EM TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUAL – ESTUDO

N. Registro InCor:
Telefones:

Data: / /

Nome: _____
 Endereço: _____ Idade: _____
 HD: _____

Medicamentos em uso:

Pré-Cirúrgico: _____	Sim () Não ()
Cirurgias: _____	Sim () Não ()
Tipo de cirurgia: _____	
Alergia: _____	Sim () Não ()
Hepatite: _____	Sim () Não ()
Hipertenso: _____	Sim () Não ()
Diabético: _____	Sim () Não ()
Alterações pulmonares: _____	Sim () Não ()
Insuficiência Renal: _____	Sim () Não ()
Grávida: _____	Sim () Não ()
Distúrbios Neurológicos: _____	Sim () Não ()
Exame de HIV: _____	Sim () Não ()
Tabagista Sim () Não ()	Etilista: Sim () Não ()
Faz uso de drogas Sim () Não ()	
Discrasia sanguínea: _____	Sim () Não ()
Faz uso de Anticoagulante: _____	Sim () Não ()
Dia: / / TP: INR:	
Profilaxia Antibiótica: _____	Sim () Não ()
Exame de TP: _____	Sim () Não ()
Já fez algum tratamento dentário antes:	Sim () Não ()
Radiografia Panorâmica:	Sim () Não ()

ANEXO E – Protocolo de Profilaxia Antibiótica para Endocardite Infecciosa (AHA 1997)

Condições cardíacas de profilaxia antibiótica para EI

Alto Risco	Moderado Risco	Baixo Risco
próteses valvares cardíacas	outras cardiopatias congênitas	defeito septo atrial <i>secundum</i> isolado;
endocardite infecciosa prévia	disfunções valvares adquiridas	cirurgia prévia de derivação de artéria coronária
doença cardíaca cianótica complexa	cardiomiopatia hipertrófica	correção cirúrgica de defeito septal atrial, ventricular (sem resíduo após seis meses)
conduíte ou shunts sistêmicos pulmonares construídos cirurgicamente	prolapso de válvula mitral com regurgitação valvar	prolapso de válvula mitral sem regurgitação valvar

Protocolo farmacológico de profilaxia antibiótica para EI

Situações	Medicações	Adultos	Crianças
Oral (1h)	Amoxicilina	2g	50mg/Kg
Incapaz de tomar via oral (30min.)	Ampicilina	2 g IM ou IV	50mg/Kg
	Cefazolina ou Ceftriaxone	1g IM ou IV	50 mg/ Kg
Alérgicos a penicilina (1h)	Cefalexina	2g	50 mg/ Kg
	Clindamicina	600mg	20 mg/ Kg
	Azitromicina ou Claritromicina	500mg	15 mg/ Kg

Procedimentos odontológicos que requerem profilaxia antibiótica para EI

Recomendada	Não Recomendada
Exodontias	Dentística restauradora
Procedimentos periodontais	Anestesia local
Implantes dentais	Remoção de sutura
Anestesia intraligamentar	Moldagens
Instrumentação endodôntica	Aplicação de flúor
Reimplante dentais	Radiografias
Colagem de bandas ortodônticas	Selantes

ANEXO F – Transcrição de Quantidade de Sangramento no Trans-operatório.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP

INSTITUTO DO CORAÇÃO / INCOR
SANGRAMENTO TRANS-OPERATÓRIO

*EXTRAÇÃO DENTÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA EM TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUAL – ESTUDO*

ODONTOLOGIA

Nome:

Registro:

Dia da cirurgia:

Anestésico:

Volume sangrante no trans-operatório:

Soro fisiológico:

Sangramento:

Duração da cirurgia:

Pós-operatório - 1 semana:

Obs:

ANEXO G – Orientações pós-operatórias no pós-operatório mediato.

Orientações pós-operatórias:

- Dieta fria e líquida (suco, leite, vitamina, sorvete) por 48 horas;
- Evitar alimentos quentes e de difícil mastigação;
- Repouso / Não fazer esforço físico;
 - Não ficar exposto ao sol;
 - Dormir com dois travesseiros;
 - Compressa gelada ou bolsa de gelo por 2 horas extra-oral por 48 horas, tomando o cuidado de proteger a pele com creme hidratante ou vaselina;
- Não cuspir;
- Não bochechar por 24 horas;
- Compressão intra-oral com gaze por 30 minutos;
- Higiene oral conforme orientações do dentista;
- Medicação analgésica com dipirona e/ou paracetamol (dependendo do caso), por no máximo, 3 dias.

ANEXO H – Questionário de avaliação no pós-operatório tardio.

Paciente: _____

Exposição do osso alveolar ☐ sim ☐ não

Trismo sim () não ()

Febre sim () não ()

Angina de Ludwig sim () não ()

Infeção sim () não ()

Hemorragia sim () não ()

Caso positivo: * O sangramento cessou após a compressão local com gaze?

Sim () Não ()

* Houve episódios de hemorragia no período relativo ao acompanhamento?

Sim () Não ()

* Houve necessidade de nova intervenção cirúrgica no período relativo ao acompanhamento?

Sim () Não ()

Fez uso de analgésico por mais tempo que o prescrito? sim () não ()

Caso positivo: * Quantos dias a mais utilizou? _____

ANEXO I – Valores laboratoriais totais do hemograma dos grupos controle e estudo.

GRUPO DE ESTUDO - DUAL	ERIT	HB	HT	VCM	HCM	CHCM	RDW	LEUCO	NEUTRÓ	EOSINÓ	BASÓ	LINFÓ	MONO
MULHER	4.8	13.5	43%	90	28	32	13%	8540	73%	2%	0%	21%	4%
HOMEM	5.4	14.6	46%	85	27	32	13.1%	4770	57%	7%	1%	30%	5%
MULHER	4.3	12.7	38%	88	30	33	14.2%	9220	73%	2%	1%	21%	3%
HOMEM	4.5	12.8	40%	89	28	32	14%	7640	61%	3%	1%	30%	5%
HOMEM	4.7	14.0	43%	91	30	33	13%	7350	65%	2%	0%	29%	4%
HOMEM	4.7	14.1	42%	89	30	34	14%	6670	68%	5%	1%	22%	4%
MULHER	4.1	12.9	40%	98	31	32	13.6%	4650	74%	7%	1%	14%	4%
HOMEM	5.3	17.2	51%	96	32	34	14.4%	11420	67%	7%	1%	21%	4%
HOMEM	4.8	14.9	43%	90	31	35	12.7%	5400	47%	3%	1%	40%	7%
HOMEM	5.6	16.0	51%	91	29	32	17.1%	5890	75%	2%	1%	16%	6%
HOMEM	3.7	11.7	35%	95	32	33	14.1%	6760	71%	6%	1%	18%	4%
HOMEM	4.3	10.1	34%	79	23	30	21%	4390	68%	3%	1%	18%	10%
HOMEM	5.2	16.4	48%	92	32	34	13.4%	11040	62%	6%	1%	26%	5%
HOMEM	4.4	13.1	42%	95	30	32	15.1%	8300	68%	5%	1%	20%	6%
MULHER	4.3	12.7	37%	86	30	34	14.9%	8160	58%	0%	0%	38%	4%
HOMEM	4.7	13.8	43%	91	29	32	13.8%	9170	57%	10%	1%	27%	5%
HOMEM	4.2	12.1	37%	88	29	33	14.3%	6170	71%	4%	0%	21%	4%
MULHER	3.8	11.8	33%	87	31	36	14.7%	5800	65%	0%	0%	30%	5%
MULHER	4.6	14.1	43%	93	31	33	13.3%	5960	51%	4%	1%	38%	6%
MULHER	4.1	12.6	38%	93	31	33	14.7%	8620	63%	3%	1%	27%	6%
HOMEM	5.3	15.1	47%	89	28	32	13.9%	4790	61%	4%	1%	27%	7%

HOMEM	5.4	15.3	47%	87	28	33	14%	8950	63%	3%	1%	26%	7%
HOMEM	4.5	14.0	41%	91	31	34	14.9%	4480	51%	3%	1%	40%	5%
HOMEM	3.9	11.6	35%	90	30	33	14.2%	6490	50%	2%	1%	41%	6%
HOMEM	4.2	13.6	40%	95	32	34	13.3%	8430	75%	0%	0%	20%	5%
HOMEM	5.5	15.2	46%	84	28	33	13.9%	9120	65%	3%	1%	27%	4%
MULHER	4.7	14.5	42%	89	31	35	15.1%	4680	50%	3%	1%	40%	6%
HOMEM	4.3	12.9	39%	91	30	33	13%	7760	68%	4%	1%	22%	5%
MULHER	3.6	11.2	34%	94	31	33	17.4%	5830	69%	4%	1%	21%	5%
HOMEM	5.1	15.8	50%	98	31	32	15.6%	9350	46%	3%	1%	45%	5%
MULHER	4.1	12.0	35%	85	29	33	14.7%	8180	68%	2%	1%	23%	6%
HOMEM	3.2	9.3	30%	81	27	33	14.5%	9140	74%	3%	0%	14%	9%
HOMEM	4.5	12.6	40%	84	28	33	13.3%	6910	60%	4%	1%	31%	4%
HOMEM	4.5	12.9	41%	91	29	32	14.8%	7420	72%	3%	1%	19%	5%
HOMEM	4.6	13.3	41%	89	29	32	14.8%	8390	66%	4%	1%	24%	5%
HOMEM	4.5	13.0	42%	93	29	32	14.5%	8300	67%	5%	1%	20%	7%
HOMEM	5.3	14.8	46%	87	28	32	16.4%	7570	77%	2%	1%	14%	6%
HOMEM	4.4	13.3	42%	91	28	32	14.4%	8130	73%	4%	0%	19%	4%

ERT= eritrócitos; HB= hemoglobina; HT= hematócrito; VCM= volume corpuscular médio; HCM= hemoglobina corpuscular média; CHCM= concentração da hemoglobina corpuscular média; RDW= reticulócitos; LEUCO= leucócitos; NEUTRO= neutrófilos; EOSINO= eosinófilos; BASO= basófilos; LINFO= linfócitos; MONO= monócitos.

GRUPO CONTROLE	ERIT	HB	HT	VCM	HCM	CHCM	RDW	LEUCÓ	NEUTRÓ	EOSINÓ	BASÓ	LINFÓ	MONÓ
HOMEM	4.4	13.8	45%	86	28	32	16.6%	6660	72%	0%	1%	21%	6%
HOMEM	4.4	13.0	37%	88	28	32	14.9%	6380	72%	5%	0%	18%	5%
MULHER	5.0	12.0	40%	80	23	30	14.3%	6970	49%	9%	1%	34%	7%
MULHER	4.5	12.0	40%	89	27	30	15.4%	4830	69%	5%	1%	18%	7%
HOMEM	3.9	11.6	34%	87	27	32	16.5%	8950	69%	9%	1%	20%	5%
MULHER	4.1	12.9	39%	95	31	33	14.6%	6770	73%	3%	1%	15%	5%
HOMEM	3.9	10.9	34%	87	28	32	15.1%	5300	63%	3%	1%	19%	10%
HOMEM	3.8	11.1	35%	92	29	32	16.8%	4040	65%	2%	1%	25%	7%
HOMEM	4.9	13.8	44%	90	28	32	18.5%	5330	57%	17%	2%	20%	4%
HOMEM	4.4	13.5	41%	95	31	33	16.1%	4890	66%	2%	1%	22%	9%
HOMEM	4.6	14.4	45%	92	31	34	15.8%	8720	78%	5%	0%	14%	3%
HOMEM	5.1	13.4	43%	84	27	32	18.8%	5950	73%	2%	1%	20%	6%
MULHER	4.3	12.0	37%	80	27	32	17.7%	5720	55%	5	0%	40%	4%
HOMEM	4.8	13.4	42%	88	28	32	14.6%	6130	51%	5%	1%	35%	8%
MULHER	4.0	12.8	35%	92	28	32	14.2%	5290	77%	1%	1%	15%	6%
MULHER	4.3	9.3	33%	77	22	28	20.2%	5690	71%	1%	1%	21%	6%
MULHER	5.2	13.8	44%	85	27	32	15.1%	6980	67%	3%	1%	25%	4%
HOMEM	5.7	16.0	52%	82	27	30	17.7%	4150	55%	4%	2%	33%	6%
MULHER	4.1	12.1	37%	90	30	33	16.4%	9530	87%	1%	0%	8%	4%
MULHER	5.1	16.0	47%	98	32	33	13.3%	6400	58%	5%	2%	30%	5%
HOMEM	4.8	14.9	45%	94	32	33	14.8%	7310	73%	3%	0%	20%	4%
MULHER	4.8	14.9	47%	98	31	32	16.2%	7860	70%	1%	1%	18%	10%
HOMEM	2.2	6.8	21%	95	31	32	20.7%	10160	73%	4%	1%	17%	4%

HOMEM	5.5	15.3	49%	89	28	32	15.5%	9340	71%	5%	1%	14%	8%
HOMEM	4.8	13.9	44%	92	29	32	13.6%	5490	56%	4%	1%	33%	6%
HOMEM	4.4	13.1	40%	95	31	33	14%	7630	77%	3%	1%	13%	6%
HOMEM	3.3	8.9	29%	88	27	32	14.3%	5890	72%	4%	1%	18%	5%
MULHER	5.2	13.0	41%	80	27	32	18.5%	6790	77%	1%	1%	20%	5%
MULHER	4.4	11.3	36%	82	27	32	17.7%	5930	58%	5%	1%	32%	4%
HOMEM	4.6	14.0	41%	89	30	34	13.2%	7370	71%	2%	2%	20%	5%
HOMEM	5.4	16.0	47%	91	29	32	14.7%	4140	45%	2%	1%	38%	14%
MULHER	5.2	12.1	39%	75	23	31	23.5%	8120	50%	12%	0%	31%	6%
HOMEM	4.4	13.3	42%	98	30	32	16.7%	8100	33%	30%	1	33%	3%
HOMEM	5.7	17.1	52%	90	29	32	13.9%	9460	71%	2%	1%	19%	7%
MULHER	4.2	12.3	37%	88	29	33	15.2%	6320	71%	8%	0%	20%	4%

ERT= eritrócitos; HB= hemoglobina; HT= hematócrito; VCM= volume corpuscular médio; HCM= hemoglobina corpuscular média; CHCM= concentração da hemoglobina corpuscular média; RDW= reticulócitos; LEUCO= leucócitos; NEUTRO= neutrófilos; EOSINO= eosinófilos; BASO= basófilos; LINFO= linfócitos; MONO= monócitos.

ANEXO J– Valores clínicos e laboratoriais compilados dos grupos controle e estudo.

GRUPO DE ESTUDO - DUAL	Idade	Dente	Indicação	Tempo / min	Sangramento/ ml	MI/min	CP	P2Y12	Aspirin	INR	TTPA
MULHER	66	34	RR	20	12	0.6	406.000	PRU 201	380ARU	1.1	25.2
HOMEM	62	13	RR	40	80	2.0	190.000	PRU186	395ARU	1.0	30.0
MULHER	45	27	CARIE	20	15	0.75	322.000	PRU 204	579 ARU	1.0	24.1
HOMEM	55	37, 38	RR	10	18	1.8	187.000	PRU 213	387 ARU	1.0	31.9
HOMEM	41	46	CARIE	10	20	2.0	181.000	PRU 173	478 ARU	1.0	28.8
HOMEM	67	35	PERIO	10	3	0.3	191.000	PRU 222	488 ARU	0.9	30.2
MULHER	70	17,18	RR + PERIO	50	70	1.4	233.000	PRU 134	599 ARU	1.0	28.6
HOMEM	59	41	PERIO	10	10	1.0	295.000	PRU 105	465 ARU	1.0	28.9
HOMEM	39	25	RR	15	10	0.66	163.000	PRU 196	480 ARU	1.2	26.6
HOMEM	73	11	CARIE	5	5	1.0	171.000	PRU 114	391 ARU	1.1	26.6
MULHER	85	26	CARIE	10	12	1.2	198.000	PRU 247	493 ARU	1.2	29.0
HOMEM	57	23,24,26	RR	15	10	0.66	303.000	PRU 306	420ARU	1.2	36.0
HOMEM	58	17,18	RR	15	5	0.33	280.000	PRU 178	382ARU	0.9	26.1
HOMEM	65	25,15	RR	20	10	0.5	216.000	PRU 302	526ARU	1.1	29.6
MULHER	60	28	RR	10	10	1.0	177.000	PRU 332	654ARU	1.0	28.4
HOMEM	71	46	RR	15	10	0.66	248.000	PRU 214	578ARU	1.2	28.0
HOMEM	68	23	RR	10	5	0.5	185.000	PRU 339	647ARU	1.0	30.4
MULHER	62	16	RR	10	20	2.0	149.000	PRU 334	643 ARU	1.1	26.7
M N B M	52	44	RR	20	15	0.75	246.000	PRU 240	661ARU	0.9	22.8

MULHER	71	46	PERIO	20	20	1.0	252.000	PRU 224	567ARU	1.1	29.8
HOMEM	54	25	RR	10	5	0.5	272.000	PRU 218	420ARU	0.9	28.2
HOMEM	57	16	RR	20	30	1.5	239.000	PRU 240	410 ARU	1.2	32.7
HOMEM	45	46	RR	10	5	0.5	388.000	PRU 178	386ARU	1.0	31.7
MULHER	67	16	CARIE	15	10	0.66	323.000	PRU 223	591ARU	0.9	25.9
HOMEM	58	41	PERIO	5	5	1.0	299.000	PRU 160	473 ARU	1.1	25.1
HOMEM	49	14,15,16	RR	25	35	1.4	291.000	PRU 154	286ARU	0.9	23.7
HOMEM	45	37	CARIE	10	10	1.0	315.000	PRU 226	385 ARU	1.0	31.2
HOMEM	77	13	RR	5	5	1.0	228.000	PRU 225	395 ARU	1.1	28.8
MULHER	59	44	RR	5	3	0.6	245.000	PRU 245	424ARU	1.0	25.4
HOMEM	53	33	PERIO	15	5	0.33	267.000	PRU 190	460 ARU	1.2	41.2
MULHER	67	25	CÁRIE	15	15	1.0	227.000	PRU 342	545 ARU	1.0	26.6
HOMEM	81	43	RR	10	3	0.3	279.000	PRU 180	390ARU	1.0	30.9
HOMEM	74	33	RR	10	10	1.0	212.000	PRU 124	224 ARU	1.1	28.5
HOMEM	68	17	RR	10	10	1.0	225.000	PRU 297	662 ARU	1.1	30.9
HOMEM	68	41,42,43	RR	10	20	2.0	251.000	PRU 285	404 ARU	1.1	29.4
HOMEM	65	45,46	RR	15	10	0.66	241.000	PRU 272	469 ARU	1.3	28.0
HOMEM	73	24	CÁRIE	10	10	1.0	210.000	PRU 98	401 ARU	1.0	26.4
HOMEM	68	31,32,33, 34	RR	45	60	1.33	189.000	PRU 326	654 ARU	1.1	30.4

ML = milímetros; MIN= minutos; CP= contagem de plaquetas; INR= relação normatizada internacional; TTPA= tempo de tromboplastina parcial ativado; PERIO = periodontal; RR= raiz residual; PRU= unidades de reação P2Y12; ARU= unidades de reação a ácido acetilsalicílico.

GRUPO CONTROLE	Idade	Dente	Indicação	Tempo/ min	Sangramento/ ml	MI/min	CP	Ag. Adrenalina	Ag. ADP	Ag. ARQ	INR	TTPA
HOMEM - DPOC E ICC descompensa da + renal	51	17	RR	15	3	0.2	181.000	HIPO	HIPO	NORMAL	1.5	29.3
HOMEM	85	37	RR	10	2	0.2	241.000	NORMAL	NORMAL	HIPO	1.0	25.2
MULHER	19	16	RR	30	23	0.76	446.000	NORMAL	NORMAL	NORMAL	1.0	29.9
MULHER	30	18	CARIE	15	5	0.33	309.000	NORMAL	NORMAL	HIPO	1.0	31.7
HOMEM	62	47	CARIE	15	4	0.26	256.000	NORMAL	NORMAL	NORMAL	1.1	33.5
MULHER	39	27	RR	10	2	0.2	268.000	NORMAL	NORMAL	NORMAL	1.2	33.1
HOMEM	38	36	RR	20	10	0.5	153.000	NORMAL	NORMAL	HIPO	1.0	29
HOMEM - hepático e renal	63	13	RR	10	9	0.9	152.000	HIPO	HIPO	NORMAL	1.6	42.6
HOMEM - renal	43	35	RR	5	8	1.6	271.000	HIPO	HIPO	HIPO	1.4	37.1
HOMEM	52	44	CARIE	5	8	1.6	133.000	NORMAL	NORMAL	NORMAL	1.2	30.8
HOMEM	64	47	PERIO	15	10	0.66	211.000	NORMAL	NORMAL	HIPO	1.2	31.4
HOMEM	31	38	RR	20	5	0.25	200.000	NORMAL	NORMAL	HIPO	1.2	31.7
MULHER	42	44	CARIE	5	5	1.0	383.000	HIPO	HIPO	NORMAL	1.0	28.0
HOMEM	20	25	CARIE	20	10	0.5	235.000	NORMAL	NORMAL	NORMAL	1.2	41.0
MULHER	75	34	PERIO	5	8	1.6	426.000	HIPO	NORMAL	NORMAL	1.1	27.5
MULHER	59	23	PERIO	5	2	0.4	319.000	NORMAL	NORMAL	NORMAL	1.1	30.2
MULHER	41	11	CARIE	10	2	0.2	331.000	NORMAL	NORMAL	NORMAL	1.2	30.5
HOMEM	35	44	CARIE	5	2	0.4	231.000	HIPO	NORMAL	HIPO	1.2	29.5
MULHER	70	21	CARIE	10	3	0.3	157.000	NORMAL	NORMAL	HIPO	1.1	40.9

MULHER	40	23	PERIO	5	4	0.8	300.000	NORMAL	NORMAL	NORMAL	1.0	30.6
HOMEM	49	45	PERIO	5	3	0.6	228.000	NORMAL	NORMAL	NORMAL	1.1	30.8
MULHER - renal	40	25	RR	10	10	1.0	280.000	HIPO	HIPO	HIPO	1.4	35.6
HOMEM	42	35	PERIO	10	4	0.4	435.000	NORMAL	NORMAL	NORMAL	1.2	30.9
MULHER	58	21	RR	5	3	0.6	314.000	NORMAL	NORMAL	HIPO	1.0	30.6
HOMEM	44	24	RR	20	11	0.55	211.000	HIPO	HIPO	HIPO	1.1	30.0
HOMEM	66	44	CARIE	5	3	0.6	202.000	HIPO	NORMAL	HIPO	1.0	26.4
HOMEM	63	35	PERIO	10	3	0.3	644.000	NORMAL	NORMAL	HIPO	1.2	31.8
MULHER - hepatopatia e esplenomegalia e ascite	28	36	RR	15	5	0.33	64.000	HIPO	HIPO	HIPO	1.4	34.6
MULHER	50	42e 41	PERIO	15	6	0.4	275.000	HIPO	NORMAL	HIPO	1.1	24.4
HOMEM	60	34	PERIO	5	3	0.6	300.000	NORMAL	NORMAL	NORMAL	1.2	41.5
HOMEM	44	43	RR	10	10	1.0	135.000	HIPO	HIPO	HIPO	1.2	36.1
MULHER	52	38	PERIO	20	20	1.0	598.000	HIPO	HIPO	HIPO	1.2	30.8
HOMEM	63	47	CARIE	10	5	0.5	192.000	NORMAL	NORMAL	HIPO	1.2	30.3
HOMEM	76	46	RR	5	2	0.4	193.000	NORMAL	NORMAL	HIPO	1.2	35.6
MULHER	98	15	RR	5	3	0.6	202.000	NORMAL	NORMAL	HIPO	1.1	28.8

ML = milímetros; MIN= minutos; CP= contagem de plaquetas; INR= relação normatizada internacional; TTPA= tempo de tromboplastina parcial ativado; PERIO = periodontal; RR= raiz residual; PRU= unidades de reação P2Y12; ARU= unidades de reação a ácido acetilsalicílico; DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC= insuficiência cardíaca congestiva; HIPO= hipoagregabilidade.