

Elaine Massumi Higashi

**Estudo prospectivo da avaliação do protocolo odontológico
para extração dentária em pacientes portadores de fibrilação
atrial em uso contínuo dos novos anticoagulantes orais:
estudo piloto**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutora em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof. Dra. Denise Tessariol Hachul

São Paulo

2022

Elaine Massumi Higashi

**Estudo prospectivo da avaliação do protocolo odontológico
para extração dentária em pacientes portadores de fibrilação
atrial em uso contínuo dos novos anticoagulantes orais:
estudo piloto**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutora em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof. Dra. Denise Tessariol Hachul

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Higashi, Elaine Massumi

Estudo prospectivo da avaliação do protocolo
odontológico para extração dentária em pacientes
portadores de fibrilação atrial em uso contínuo dos
novos anticoagulantes orais : estudo piloto /
Elaine Massumi Higashi. -- São Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Denise Tessariol Hachul.

Descritores: 1.Dabigatрана 2.Rivaroxabana
3.Apixabana 4.Varfarina 5.Fibrilação atrial
6.Extração dentária 7.Hemorragia

USP/FM/DBD-126/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho para os meus maiores amores: meu marido Vitor e meus pais Clara e Shoidi. Muito obrigada pelo apoio e amor durante toda minha vida. Vocês são a inspiração para me tornar uma pessoa e profissional melhor a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me dar a saúde e sabedoria necessárias para realizar esse estudo.

À minha orientadora Dra Denise Hachul, por quem tenho imensa admiração, que com sua inteligência e bondade, me orientou de forma amável e me fortaleceu durante o percurso dessa tese.

À minha co-orientadora Dra Itamara Neves, que desde a residência foi como uma mãe, com seus conselhos e sensibilidade me guiou para tornar esse projeto uma realidade.

Aos pacientes que participaram desse estudo, pois foram eles que me motivaram e permitiram que eu realizasse essa pesquisa.

Ao Dr Francisco Darrieux, que mesmo não sendo o meu orientador, esteve presente e me auxiliou desde o início do projeto. Seu carisma e inteligência me inspiram.

Ao diretor da Unidade de Odontologia do InCor, Dr Ricardo Simões, por me acolher e permitir que realizasse minha pesquisa.

Ao diretor da Unidade de Arritmia do InCor, Dr Maurício Scanavacca, por permitir que realizasse a minha pesquisa em conjunto com a sua equipe.

Aos assistentes da Unidade de Odontologia do InCor: Dra Marcela, Dra Tânia e Dra Cíntia, por não medirem esforços para me auxiliarem durante a coleta de dados. Em especial à Marcela, pelo apoio e amizade que se fortaleceu desde o período da residência.

Às auxiliares da Unidade de Odontologia do InCor, pois sem vocês a unidade não seria tão organizada, muito obrigada pelo auxílio e carinho durante minha passagem.

À Aline Alves, que desde o dia da prova da residência foi bondosa e torceu pela minha conquista. Obrigada pelo auxílio durante toda minha pós-graduação.

Aos residentes de odontologia que me auxiliaram na busca de pacientes e coleta de dados.

Aos profissionais da Unidade de Arritmia do InCor, que cooperaram gentilmente com minha pesquisa.

À equipe da Pós-Graduação em Cardiologia, pelas orientações e pela paciência.

Ao meu marido, Vitor Takao Omori, que esteve sempre presente e me deu forças quando necessário, além de ter me auxiliado na revisão da pesquisa.

À minha irmã Patricia Lika Higashi, pelo amor e confiança que sempre teve por mim.

À minha sogra Alice Ito, por sempre vibrar pelas minhas conquistas e a me incentivar a seguir meus sonhos.

Aos meus familiares e amigos, que torcem e vibram pelas minhas alegrias. Em especial à minha amiga Rafaela Lantyer, por me apoiar e comemorar minhas conquistas.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl Jung

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de siglas

Lista de símbolos

Resumo

Abstract

1.INTRODUÇÃO	1
1.1 Fibrilação atrial	1
1.1.1 Epidemiologia da fibrilação atrial.....	1
1.1.2 Fatores de riscos.....	2
1.1.3 Classificação clínica	2
1.1.4 Fenômenos tromboembólicos	3
1.2 Antagonista da vitamina K.....	5
1.3 Anticoagulantes orais diretos	6
1.3.1 Inibidor direto da trombina.....	8
1.3.2 Inibidores diretos do fator Xa	9
1.3.3. Farmacocinética e farmacodinâmica dos DOAC.....	10
1.3.4 Antídotos	12
1.3.5 Limitações dos DOAC	14
1.3.6. Exames laboratoriais.....	14
1.4 Manejo operatório odontológico	16
1.4.1 Métodos hemostáticos locais	19
1.4.2 Classificação do risco de sangramento.....	20
1.4.3 Classificação de sangramento menor e maior	21

1.4.4 Risco de sangramento x tromboembolismo	23
2. OBJETIVOS	25
2.1 Primário	25
2.2 Secundário	25
3. MATERIAL E MÉTODOS	26
3.1 População	26
3.1.1 Critérios de inclusão	27
3.1.1.1. Seleção de pacientes	27
3.1.1.2 Odontológicos	28
3.1.2 Critérios de exclusão	28
3.1.2.1 Clínicos	28
3.1.2.2 Odontológicos	28
3.1.2.3 Quanto ao horário da ingesta da medicação	29
3.2 Composição dos grupos	29
3.3 Avaliação clínica inicial	29
3.3.1 Avaliação clínica e radiográfica odontológica	29
3.3.2 Risco de sangramento pós-operatório	30
3.3.3 Avaliação da condição periodontal	31
3.4 Procedimento cirúrgico	34
3.4.1 Protocolo cirúrgico do Grupo Rivaroxabana (GR)	35
3.4.2 Protocolo cirúrgico do Grupo Dabigatrana e Apixabana (GDA)	37
3.4.3 Protocolo cirúrgico do Grupo Controle (GC)	39
3.4.4 Protocolo padrão para os três grupos	39
3.4.5 Critérios de segurança do procedimento	40

3.5 Avaliação da efetividade do protocolo	41
3.5.1 Fatores relacionados ao risco de sangramento	41
3.5.2 Avaliação de sangramento pós-operatório precoce	41
3.5.3 Avaliação de sangramento pós-operatório tardio	42
3.6 Análise estatística	44
3.6.1 Tamanho amostral	44
3.6.2 Análise dos resultados	45
4. RESULTADOS	46
4.1 Características da amostra estudada	46
4.2 Condições clínicas odontológicas e do procedimento cirúrgico	51
4.3 Desfecho principal	53
4.3.1 Sangramento pós-operatório precoce	54
4.3.2 Sangramento pós-operatório tardio	54
4.4 Variáveis pós-operatórias relacionadas ao desfecho principal	56
4.5 Características locais e sistêmicas dos pacientes que apresentaram sangramento pós-operatório tardio	57
5. DISCUSSÃO	60
6. SEGUIMENTO DO PACIENTE	71
7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	72
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
9. REFERÊNCIAS	74
ANEXOS	83
APÊNDICES	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Gráficos evidenciando a concentração plasmática da dabigatrana (A), rivaroxabana (B) e apixabana (C) em pacientes com fibrilação atrial em relação a diferentes determinantes após períodos da ingestão	11
Figura 2 – Manejo do sangramento em pacientes em uso dos DOAC	13
Figura 3 – Pontos para medição de sangramento à sondagem e profundidade de sondagem	32
Figura 4 - Profundidade clínica de sondagem. Distância entre a margem gengival livre e o ápice da bolsa periodontal	32
Figura 5 – Cálculo para mensurar a perda clínica de inserção.	33
Figura 6 – Exemplo do horário de intervenção em pacientes que fazem uso de rivaroxabana no período noturno	35
Figura 7 – Exemplo do horário de intervenção em pacientes que fazem uso de rivaroxabana no período matutino, que necessitam de mudança no horário da ingestão da medicação	36
Figura 8 - Exemplo do horário de intervenção em pacientes que fazem uso de dabigatrana ou apixabana	38
Figura 9 - Esquema dos métodos utilizados nos grupos e avaliação do sangramento pós-operatório	44
Figura 10 – Fluxograma CONSORT 2010	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Escore de risco para eventos tromboembólicos CHA ₂ DS ₂ -VASC	5
Tabela 2 -	Escore de risco para sangramento HAS-BLED	16
Tabela 3 -	Valores de referência do TP/INR	30
Tabela 4 -	Classificação de mobilidade dental	31
Tabela 5 -	Padronização do horário de ingestão da rivaroxabana para programação cirúrgica	37
Tabela 6 -	Programação cirúrgica de acordo com o horário de ingestão do DOAC ingerido 2x/dia	39
Tabela 7 -	Avaliação presencial do sangramento tardio	42
Tabela 8 -	Distribuição dos grupos de estudo de acordo com a farmacocinética do anticoagulante oral	47
Tabela 9 -	Descrição das características pessoais segundo grupos e resultado dos testes estatísticos	48
Tabela 10 -	Descrição das características clínicas segundo grupos e resultado dos testes estatísticos	50
Tabela 11 -	Descrição das doses dos DOAC em porcentagem e a mediana do INR no grupo controle	50
Tabela 12 -	Descrição das características odontológicas e do procedimento cirúrgico segundo grupos e resultado dos testes estatísticos	52
Tabela 13 -	Descrição do sangramento precoce e suas características segundo grupos e resultado dos testes estatísticos	54
Tabela 14 -	Descrição do desfecho tardio após o procedimento segundo grupos e resultado dos testes estatísticos	55
Tabela 15 -	Descrição das variáveis pós-operatórias relacionadas ao desfecho principal segundo grupos e resultado dos testes estatísticos	57
Tabela 16 -	Características sistêmicas e odontológicas dos pacientes com sangramento pós-operatório	59
Tabela 17 -	Propriedades farmacológicas dos anticoagulantes	83

Tabela 18 - Resumo dos artigos relacionados sobre o manejo odontológico em pacientes em uso crônico dos DOAC

85

LISTA DE SIGLAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATX	ácido tranexâmico
AVC	acidente vascular cerebral
AVK	antagonistas da vitamina K
BRA	bloqueador de receptores de angiotensina
CICr	<i>clearance</i> de creatinina
CYP	citocromo P450
DAC	doença arterial coronariana
DASS	<i>Duke Anticoagulation Satisfaction Scale</i>
DLP	dislipdemia
DM	diabete <i>mellitus</i>
DOAC	anticoagulantes orais diretos
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EP	embolia pulmonar
EUA	Estados Unidos da América
FA	fibrilação atrial
FANV	fibrilação atrial não valvar
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	insuficiência cardíaca
IDFXa	inibidores diretos do fator Xa
IDT	inibidor direto da trombina
InCor	Instituto do Coração

IECA	inibidor da enzima conversora de angiotensina
INR ou RNI	<i>international normalized ratio</i>
IRC	insuficiência renal crônica
ISS	índice de sangramento à sondagem
ISTH	Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia
JCE	junção amelocementária
MG	margem gengival
NCI	nível clínico de inserção
PCS	profundidade clínica de sondagem
P-gp	glicoproteína P
PO	pós-operatório
SAOS	síndrome da apnéia obstrutiva do sono
TE	tromboembolismo
TEV	tromboembolismo venoso
TEP	tromboembolismo pulmonar
TP	tempo de protrombina
TTPa	tempo de tromboplastina parcial ativada
TVP	trombose venosa profunda

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetro(s)
g	grama(s)
h	hora(s)
HR	<i>hazard ratio</i>
IC	intervalo de confianza
L	litro(s)
máx	máximo
mg	miligramas(s)
min	minuto(s)
mín	mínimo
mL	mililitro(s)
n	número amostral
nº	número
p	nível descritivo
vs.	versus

RESUMO

Higashi EM. *Estudo prospectivo da avaliação do protocolo odontológico para extração dentária em pacientes portadores de fibrilação atrial em uso dos novos anticoagulantes orais: estudo piloto* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Fibrilação atrial é uma arritmia cardíaca mais comum e principal fator de risco para acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos. Os anticoagulantes orais de ação direta, introduzidos como alternativa aos antagonistas da vitamina K na prevenção de eventos tromboembólicos, disponíveis no Brasil, são: dabigatrana (inibidor direto do fator IIa), rivaroxabana, apixabana e edoxabana (inibidores diretos do fator Xa). Tais fatos têm resultado em um aumento de pacientes em uso dos anticoagulantes orais diretos, que ao necessitarem de intervenções cirúrgicas odontológicas, ficam expostos a sangramentos, sendo necessário conhecer riscos e benefícios da suspensão ou não dos anticoagulantes. O objetivo desse estudo foi avaliar a segurança de um protocolo que propõe a não suspensão do anticoagulante oral direto em extrações dentárias nos pacientes em uso contínuo de rivaroxabana 1x/dia (grupo R), dabigatrana ou apixabana 2x/dia (grupo DA), ou varfarina em dose terapêutica (grupo controle), por meio de um estudo prospectivo unicêntrico e cego. As exodontias foram realizadas no período de menor concentração sanguínea do medicamento (vale), considerado de menor risco hemorrágico: grupo R, após 14 ± 1 hora da ingestão da rivaroxabana, prescrita 1xdia; grupo DA, 8 ± 1 hora após ingestão da dabigatrana ou apixabana, prescritas 2xdia. Pacientes do grupo controle foram submetidos à exodontia quando valores de INR recente variaram entre 2,0 e 3,0. Anestésico local, medidas hemostáticas locais e cuidados pós-operatórios, foram iguais nos três grupos. Risco de sangramento sistêmico foi mensurado pelo escore HASBLED e o risco de sangramento local foi avaliado por meio da análise da condição periodontal, do trauma cirúrgico, do tempo operatório e do número de dentes extraídos simultaneamente. Nas primeiras quatro a oito horas após o procedimento, via telefone, os pacientes foram

questionados quanto à presença de sangramento precoce. Retornavam presencialmente após 24 horas para avaliação de possível sangramento tardio, por um pesquisador cego para o anticoagulante. Foram incluídos 58 pacientes com mediana de idade de 63,5 a 66 anos. Oitenta e quatro dentes foram extraídos. O principal diagnóstico para indicação da exodontia foi cárie dentária extensa (68,96%). A média de tempo de cirurgia foi semelhante nos grupos: 25, 27 e 17 minutos, respectivamente para os grupos R, DA e controle ($p > 0,05\%$). Dois pacientes do grupo DA apresentaram sangramento menor precoce (11,1%) e evoluíram para sangramento menor tardio, enquanto no grupo R não houve caso de sangramento. No grupo controle, dois pacientes apresentaram sangramento menor precoce (10%), que evoluíram para sangramento menor tardio. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,324$). Os sangramentos foram assistidos e estancados com manobras hemostáticas locais, sem recidiva. Nenhum paciente apresentou sangramento maior. Os autores concluíram que o protocolo proposto é reproduzível na prática clínica, e considerado seguro quando conhecidos e respeitados o vale e pico de concentração plasmática dos anticoagulantes orais de ação direta estudados, além do acompanhamento do paciente e da aplicação de medidas hemostáticas locais.

Descritores: Dabigatrana; Rivaroxabana; Apixabana; Varfarina; Fibrilação atrial; Extração dentária; Hemorragia.

ABSTRACT

Higashi EM. *Prospective study of the evaluation of the dental protocol for tooth extraction in patients with atrial fibrillation using the new oral anticoagulants: pilot study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia and a major risk factor for stroke and other embolic events. Direct oral anticoagulants were then introduced as an alternative to vitamin K antagonists in the prevention of thromboembolic events. Those available in Brazil are: dabigatran (direct factor IIa inhibitor), rivaroxaban, apixaban and edoxaban (direct factor Xa inhibitors). There is now an increase in patients using direct oral anticoagulants, who, when requiring dental surgery, are exposed to bleeding, and it is necessary to know the risks and benefits of suspending or not those medications. The objective of this study was to evaluate the safety of a protocol with the proposal of not suspending direct oral anticoagulants in dental extractions in patients on continuous use of rivaroxaban 1x/day (group R), dabigatran or apixaban 2x/day (DA group), or warfarin at a therapeutic dose (control group), through a single-center, blinded prospective study. The extractions were performed in the period of lower blood concentration of the drug (valley), considered a time of lower hemorrhagic risk: group R, after 14 + 1 hour of ingestion of rivaroxaban, prescribed once a day; DA group, 8 + 1 hour after ingestion of dabigatran or apixaban, prescribed twice a day. Local anesthetic, local hemostatic measurements, and postoperative care were the same in the three groups. The risk of systemic bleeding was measured by the HASBLED score. To assess the risk of local bleeding the periodontal condition of the extracted teeth, surgical trauma, operative time and number of extracted teeth were analyzed. In the first four to eight hours after the procedure, via telephone, the patients were asked about the presence of early bleeding. They returned in person after 24 hours for evaluation of possible late bleeding, by a researcher blinded to the anticoagulant. A total of 58 patients were included in this study. The average age of patients ranged from 63,5 to 66 years. Eighty-

four teeth were extracted. The main reason for the indication of extraction was extensive dental caries (68,96%). The mean surgery time was similar in the groups: 25, 27 and 17 minutes, respectively for the R, DA and control groups ($p>0.05\%$). Two patients in the DA group presented early minor bleeding (11.1%) and progressed to late minor bleeding, while in the R group there was no case of bleeding. In the control group, two patients had early minor bleeding (10%), which progressed to late minor bleeding. There was no significant difference between groups ($p=0,324$). All bleeding was assisted and stopped with local hemostatic measures, without recurrence. No patient had major bleeding. The authors concluded that the proposed protocol is reproducible in clinical practice and considered safe when the valleys and peaks of plasma concentrations of the studied direct oral anticoagulants are respected, in addition to patient monitoring and application of local hemostatic measures.

Descriptors: Dabigatran; Rivaroxaban; Apixaban; Warfarin; Atrial fibrillation; Tooth extraction; Hemorrhage.

INTRODUÇÃO

1.1 Fibrilação atrial

1.1.1 Epidemiologia da fibrilação atrial

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais frequentemente observada, afeta cerca de 1 a 2% da população mundial e sua incidência aumenta com a idade¹⁻³. Estima-se que nos Estados Unidos da América (EUA) existam 2,2 milhões de pacientes com FA e na Europa essa arritmia atinja 4,5 milhões de pessoas. No Brasil a estimativa é de 1,5 milhões de portadores, com média de idade de 75 anos².

A prevalência é de 1,2 homem para 1 mulher. Apesar de mais prevalente no gênero masculino, as mulheres representam a maioria dos pacientes com FA, pela sua maior sobrevida. O gênero feminino, por suas características hormonais, tem também maior suscetibilidade a fenômenos tromboembólicos, associados a maiores taxas de mortalidade^{1,4}.

A FA tem repercussão na qualidade de vida do paciente, devido às suas consequências clínicas, como os fenômenos tromboembólicos, a insuficiência cardíaca e alterações cognitivas³.

1.1.2 Fatores de riscos

A FA pode manifestar-se em corações estruturalmente normais, desencadeada por extrassístoles de alta frequência, geralmente com origem nas veias pulmonares ou por anormalidades eletrofisiológicas devido a modificações estruturais do coração. Os principais fatores de risco para sua ocorrência são: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM), valvopatia, doença arterial coronária (DAC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca (IC). Além dos fatores de risco clássicos citados, estudos descreveram comorbidades que podem causar maior dificuldade no manejo clínico da FA, como a Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS), a obesidade, a ingestão de bebidas alcólicas, exercício físico de alta intensidade, histórico familiar e fatores genéticos¹.

1.1.3 Classificação clínica

A FA pode ser classificada em cinco tipos, de acordo com a sua forma de apresentação. Define-se em FA paroxística quando sua duração é de até sete dias, podendo ser autolimitada ou revertida por intervenção médica. Quando ultrapassa sete dias de duração é classificada em FA persistente. Alguns estudos utilizam a terminologia de FA persistente de longa duração para casos com duração superior a um ano. Já o termo FA permanente é designado para

os casos em que se assume que tentativas de restauração do ritmo sinusal não serão mais instituídas, por recorrências frequentes ou insucesso na reversão^{1,4}.

A forma de apresentação mais prevalente é a permanente, encontrada em 40 a 50% dos pacientes, seguida pela paroxística e persistente^{1,4}.

Fibrilação atrial não valvar (FANV) é definida como a que ocorre na ausência de prótese valvar metálica ou estenose mitral moderada a severa, geralmente de origem reumática^{1,4, 5}.

1.1.4 Fenômenos tromboembólicos

A FA é a principal causa de fonte emboligênica de origem cardíaca, representando cerca de 45% dos casos quando comparada com outras cardiopatias (IAM, aneurismas ventriculares e doenças valvares)^{6,7} e aumenta em até cinco vezes o risco de AVC^{1,4,8}. O AVC relacionado com FA têm pior prognóstico e taxa de recorrência elevada^{7,9}. Os eventos tromboembólicos têm taxas de mortalidade de 50% a 100% mais elevadas em pacientes com FA, em comparação com indivíduos normais¹.

As causas da formação de trombos são multifatoriais e estão relacionadas com a tríade de Virchow: estase sanguínea atrial, lesão endotelial e aumento da trombogenicidade sanguínea, própria dessa arritmia. No primeiro caso, a lentificação do fluxo sanguíneo no átrio esquerdo favorece a estase sanguínea

e a formação de coágulos de fibrina, que se acumulam e geram o trombo. Estes trombos deslocam-se para a circulação sistêmica causando eventos tromboembólicos. O cérebro é o órgão mais afetado: cerca de 80% dos casos. As lesões no endotélio atrial promovem a formação de microtrombos precursores de trombos maiores, assim como, o atrito do sangue com o endocárdio e lesões miocitárias causadas por agressões teciduais secundárias a citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral, interleucina 6, proteína C reativa, entre outras) expõem o tecido colágeno da superfície, o que aumenta a aderência de plaquetas e a deposição de fibrinas, gerando o trombo. Dessa forma, a FA cria um estado pró-trombótico e hipercoagulável próprio^{1,10}.

No entanto, nem todos os pacientes portadores de FA desenvolvem fenômenos tromboembólicos. A identificação de fatores de risco evita o uso empírico de anticoagulação crônica em todos os portadores de FA.^{1,10} Estudos realizados na década passada apontaram a presença de fatores de risco comuns aos pacientes com tromboembolismo (TE) associado à FA: idade avançada (acima de 75 anos), história prévia de AVC, presença de IC, DM e gênero feminino^{5, 11}.

O escore CHA₂DS₂-VASc é o mais utilizado e classifica o risco de tromboembolismos em baixo (pontuação=0), médio (pontuação=1) ou alto risco (pontuação≥2). Com objetivo de prevenir as complicações dessa arritmia, a *European Society of Cardiology* (ESC), a *American Heart Association* (AHA) e a II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial recomendam que em pacientes com pelo menos um fator de risco tromboembólico, isto é, CHA₂DS₂-VASc≥1 a anticoagulação oral deve ser considerada (tabela 1)^{1,2-4,5,9,11}.

**Tabela 1 - Escore de risco para eventos tromboembólicos
CHA₂DS₂-VASC**

Critérios de risco CHA₂DS₂-VASC	Pontuação
IC ou disfunção ventricular esquerda	1
HAS	1
Idade ≥75	2
Diabetes mellitus	1
AVC	2
Vasculopatia	1
Idade entre 65-74 anos	1
Gênero feminino	1

FONTE: *American College of Cardiology/American Heart Association*⁴

Legenda: AVC - acidente vascular cerebral, HAS - hipertensão arterial sistêmica, IC - insuficiência cardíaca.

1.2 Antagonista da vitamina K

Os antagonistas da vitamina K (AVK), representados especialmente pela varfarina (Marevan®), femprocumona (Marcoumar®) e acenocumarol (Sintrom®) foram, durante quatro décadas, os únicos anticoagulantes orais disponíveis para prevenção de eventos tromboembólicos em portadores de FA^{7,12-14}. Agem inibindo a carboxilação dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K: fator II (protrombina), VII, IX e X, e também inibem as proteínas C e S¹⁵.

A varfarina é, ainda hoje, o anticoagulante oral mais utilizado na prática clínica. Sua ação é resultado da inibição da enzima vitamina K-epóxido redutase, diminuindo a síntese dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, que são vitamina K dependente. É metabolizado no fígado pelo citocromo P450. A sua eficácia e segurança estão relacionados com o valor do INR (*International Normalized Ratio*) que, idealmente, deve estar entre 2,0 a 3,0 (faixa terapêutica) em pacientes com baixo a moderado risco de tromboembolismo e 2,5 a 3,5 em pacientes de alto risco. Apesar de ser eficaz, limitações farmacodinâmicas e farmacocinéticas, dificuldade na monitorização do tratamento, ampla interação medicamentosa e alimentar e o baixo índice de sucesso terapêutico impulsionaram as pesquisas em direção ao desenvolvimento de novos anticoagulantes orais^{1,2,7,13,16,17}.

1.3 Anticoagulantes orais diretos

Novos anticoagulantes orais foram formulados pela indústria farmacêutica para aprimorar determinadas características dos AVK. Apresentam vantagens como: menor interação medicamentosa e alimentar, menor variabilidade interindividual, início e término de ação rápida, janela terapêutica ampla, farmacodinâmica e farmacocinética previsível, permitindo, portanto, a administração de doses fixas e sem necessidade de monitorização laboratorial¹⁸⁻

²⁰. São utilizados em diversos países na prevenção de tromboembolismo em portadores de FANV e para tratamento e profilaxia da TVP e TEP^{17,21}.

Por atuarem diretamente e especificamente nos fatores de coagulação, atualmente são nomeados como anticoagulantes orais diretos (DOAC) pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia^{12,22,23}.

Quatro medicamentos estão disponíveis para comercialização e uso no Brasil: a dabigatrana (Pradaxa®), um inibidor direto de trombina (fator IIa), e três inibidores diretos do fator Xa: a rivaroxabana (Xarelto®), a apixabana (Eliquis®)^{16,17,24} e a edoxabana (Lixiana®)²⁵.

A betrixaban (Bevyxxa®), um novo inibidor direto do fator Xa foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), porém ainda não está disponível para uso no Brasil.

O inibidor direto da trombina (IDT) bloqueia diretamente o fator IIa, que corresponde à etapa final da cascata da coagulação, impedindo a conversão do fibrinogênio em fibrina e, conseqüentemente, a formação do trombo. São capazes de inibir tanto a trombina livre como a ligada à fibrina. Também têm efeito antiplaquetário, reduzindo a ativação de plaquetas mediada pela trombina^{24,26,27}.

Já os inibidores diretos do fator Xa (IDFXa) ligam-se direta, reversível e competitivamente ao sítio ativo do fator Xa, impedindo a interação do fator com a protrombina e sua conversão em trombina. Este fator localiza-se na junção entre as vias intrínseca e extrínseca da cascata da coagulação, portanto, sua inibição impede a produção de trombina por qualquer uma destas vias^{26,27}.

1.3.1 Inibidor direto da trombina

Etexilato de dabigatrana (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim), um IDT, foi o primeiro DOAC liberado para prática clínica. É um pró-fármaco oral hidrolisado no fígado para dabigatrana²⁸. Dabigatrana é um potente e seletivo inibidor da trombina. É ingerida duas vezes ao dia. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados após 2^{17,29} a 4 horas da ingestão^{18,24}, com uma meia-vida de aproximadamente 12 a 17 horas^{18,26,28} e duração de efeito de cerca de 22 horas (Figura 1 – a)^{8,17, 24,26,30}. A posologia e características da droga estão descritas na tabela 19 (Anexo A).

Baseando-se na literatura, especialmente no estudo *Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy* (RE-LY), que comparou dabigatrana na dose de 110mg e 150mg com a varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos em portadores de FANV. A dose de 110mg de dabigatrana demonstrou efeitos semelhantes à varfarina na prevenção de AVC/TE, porém com menor taxa de eventos hemorrágicos. Já a dose de 150mg evidenciou superioridade na prevenção de AVC/TE comparados à varfarina, com taxa similar de eventos hemorrágicos^{7,31}. Após o estudo, a *European Medicines Agency* (EMA) e a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovaram, em 2010, a Dabigatrana como uma alternativa aos AVK para prevenção de TE em portadores de FANV^{3,14,28,29,32}.

Em 2011 a droga foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para comércio no mercado brasileiro³³.

1.3.2 Inibidores diretos do fator Xa

A rivaroxabana (Xarelto®, Bayer HealthCare e Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Developed), é um composto derivado da oxazolidiona. Inibe diretamente o fator Xa e interfere tanto na via intrínseca quanto na extrínseca da cascata de coagulação. Tem posologia única diária. Atinge o pico plasmático em 2 a 4 horas após a ingestão^{17,18,34,35} e tem meia vida de 5 a 12 horas (Figura 1 - b)^{7,30,34, 8,36}. A posologia e características da droga estão descritas na tabela 19 (Anexo A).

O estudo *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonist for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET-AF), comparou a rivaroxabana 20mg com a varfarina na prevenção de AVC/TE. A rivaroxabana mostrou-se não inferior na redução de AVC/TE, porém com taxas significativamente menores de hemorragia intracraniana e eventos hemorrágicos fatais^{7,35,37,38}. Devido aos resultados deste ensaio clínico, a rivaroxabana também foi aprovada pela EMA e FDA em 2011 para prevenção de AVC/TE em portadores de FANV²⁷. No Brasil, a ANVISA aprovou o medicamento em 2011³³.

A apixabana (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb), outro IDFXa, inibe tanto o fator Xa livre quanto o ligado ao complexo protrombinase, impedindo a formação da trombina e do trombo. A posologia indicada é de duas vezes ao dia. Atinge concentração plasmática máxima em 2 a 3 horas após a ingestão e tem meia vida de 8 a 15 horas (Figura 1 – c)^{8,39}. A posologia e características da droga estão descritas na tabela 19 (Anexo A).

A eficácia da apixabana foi comprovada pelo estudo *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE), comparou a apixabana 5 mg com a varfarina na prevenção de AVC/TE e concluiu que a apixabana é superior à varfarina na prevenção de AVC/TE, com menor risco hemorrágico e mortalidade^{8,39,40}. Apixabana foi aprovada pela EMA e FDA para anticoagulação de FANV em 2012^{9,25}. No Brasil, a ANVISA aprovou o medicamento em 2013³³.

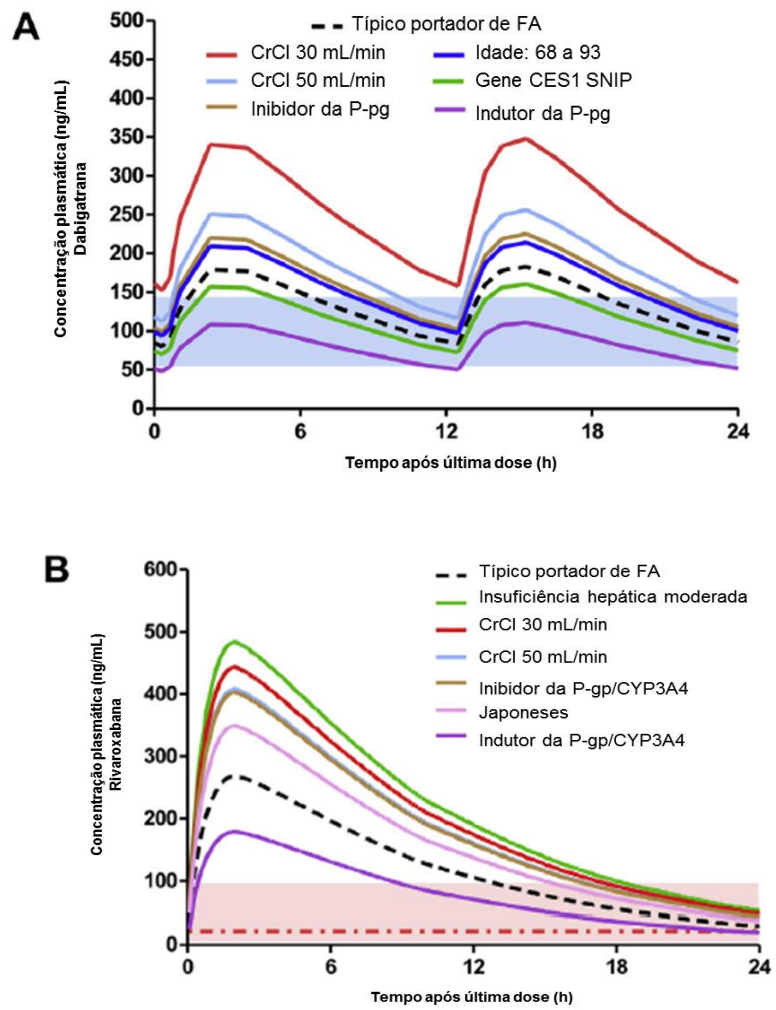
A edoxabana (Lixiana®, Daiichi Sankyo), é o mais recente IDDXa aprovado para uso. Com posologia única diária. Atinge concentração plasmática máxima em 1 a 2 horas após a ingestão e tem meia vida de 10 a 14 horas³⁹. A posologia e características da droga estão descritas na tabela 19 (Anexo A).

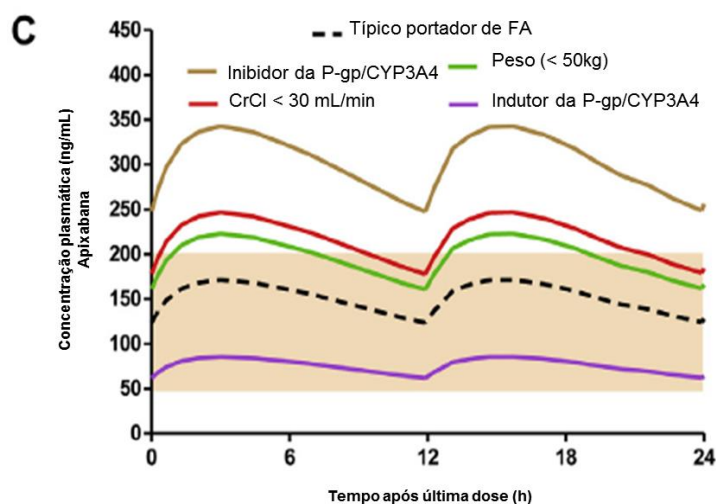
A eficácia da edoxabana foi comprovada no estudo ENGAGE AF-TIMI 48, um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cedo, que comparou a edoxabana com a varfarina na prevenção de AVC/TE. Concluíram que a edoxabana foi não inferior em relação aos eventos AVC/TE com uma significativa redução no risco hemorrágico ou morte por causas cardiovasculares^{41,42}.

1.3.3. Farmacocinética e farmacodinâmica dos DOAC

Apesar de sua farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis, existem fatores que interferem na concentração plasmática dos DOAC e devem ser levados em consideração na escolha para cada paciente: função renal e

hepática, idade, uso de medicações concomitantes e variações genéticas (figura 1)⁸.





FONTE: Gong IY, 2013⁸

Figura 1 - Gráficos evidenciando a concentração plasmática da dabigatrana (A), rivaroxabana (B) e apixabana (C) em pacientes com fibrilação atrial em relação a diferentes determinantes após períodos da ingestão.

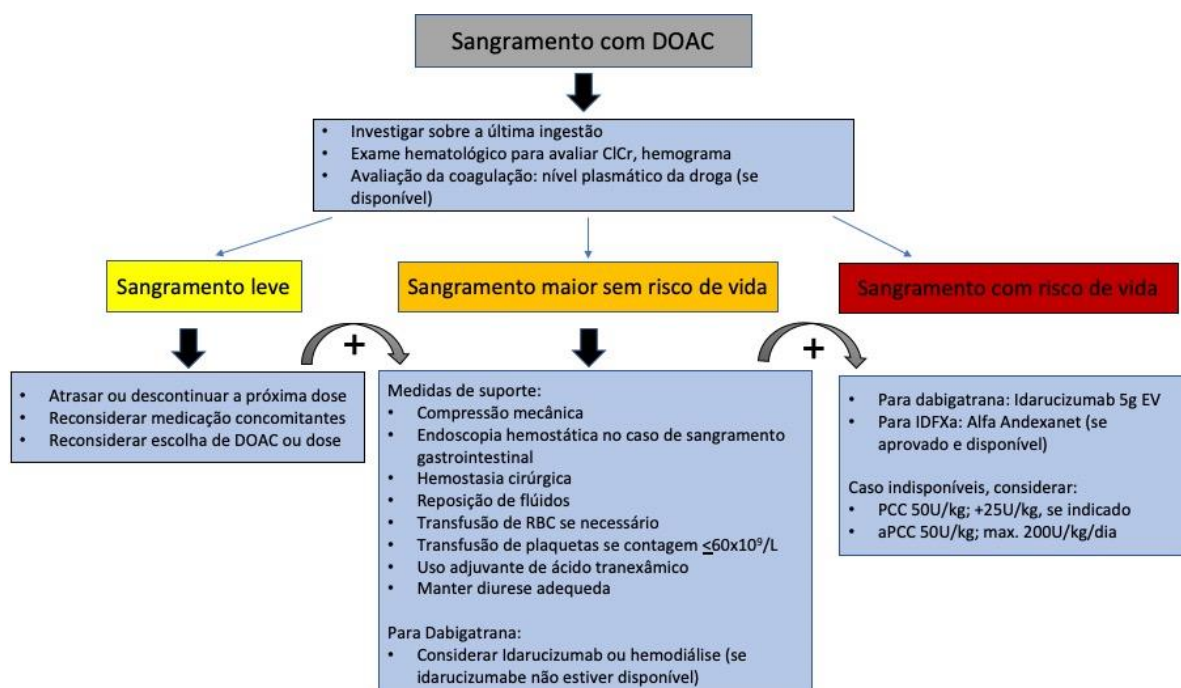
1.3.4 Antídotos

A dabigatrana foi o primeiro DOAC para o qual se desenvolveu um antídoto: o Idarucizumab (Praxbind®, Boehringer) aprovado pela FDA em 2015 e pela ANVISA em 2017. Dados clínicos mostram que o medicamento é capaz de reverter a atividade anticoagulante da dabigatrana (88 a 98%) em poucos minutos, com poucos efeitos colaterais^{5,14,43}.

Em 2018 foi aprovado pela FDA, o primeiro antídoto para os IFXa (somente para a rivaroxabana e apixabana), o Alfa Andexanet (Annexa®, Portola), uma proteína recombinante semelhante ao FXa e com forte afinidade aos IFXa. Ela liga-se aos IFXa e neutraliza sua ação anticoagulante. Baseando-se no seu

mecanismo de ação, espera-se que a Alfa Andexanet reduza a atividade de todos os inibidores diretos do fator Xa (apixabana, betrixabana, edoxabana e rivaroxabana) e indiretos (enoxaparina e fondaparinux). Foi aprovada para o uso após os estudos ANNEXA-A e ANNEXA-R evidenciarem redução da ação em 94% e 92% da apixabana e rivaroxabana, respectivamente, após 2 a 5 min do uso da Alfa Andexanet^{5,43,44}.

No entanto, devido à meia-vida curta dos DOAC, a descontinuidade da medicação geralmente é suficiente para gerir pequenos sangramentos^{17,18,45}. Outras opções incluem o uso de carvão ativado, hemodiálise, plasma fresco congelado, infusão de fator VIIa recombinante e concentrado de complexo protrombínico^{5,17,18,45,46}.



FONTE: Hindricks et al (2020)^{2,5}

Figura 2 – Manejo do sangramento em pacientes em uso dos DOAC

1.3.5 Limitações dos DOAC

Apesar de todas as vantagens enumeradas, existem limitações importantes dos DOAC, como a impossibilidade de seu uso em gestantes e lactantes, restrição posológica na insuficiência renal e hepática e custo elevado^{13,47}. Assim como não há exames laboratoriais que avaliem quantitativamente a atividade anticoagulante dos DOAC tão eficazes como o INR, no caso da varfarina^{16,20,45}.

Há poucos estudos sobre a eficiência dos DOAC em pacientes portadores de FA valvar (estenose mitral) e são contraindicados em portadores de insuficiência hepática ou renal avançada (ClCr<15 mL/min). Nestes casos a melhor opção é a varfarina^{1,4}.

1.3.6 Exames laboratoriais

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e o tempo de protrombina (TP) prolongados permitem uma avaliação qualitativa da atividade dos IFXa. O mesmo se verifica com o TTPa, TP, tempo de trombina e Tempo de Coagulação Ecarina para a dabigatrana, contudo, estes testes não são padronizados e devem ser interpretados com precaução^{18,20,46}.

Para os IFXa, alguns serviços usam testes específicos, como a atividade do anti-fator Xa (Neoplastin® CI Plus ou RecombiPlasTin) e para a dabigatrana,

o inibidor de trombina calibrado (Hemoclot®). Porém, são testes com alto custo e restritos a poucos laboratórios^{20,34,43}.

Devido à meia vida curta, o valor dos exames é proporcional à concentração da droga no plasma, sendo que para uma mesma dose, os resultados serão maiores após duas horas²⁰, decaindo após 8 a 12 horas da ingestão. O que não ocorre com a varfarina, visto que sua meia vida é longa (dias). Ainda, não há evidência científica da relação entre os valores encontrados nos testes laboratoriais e a ocorrência de hemorragia em pacientes em uso de DOAC⁴⁵.

Para auxiliar na avaliação do risco de sangramento, foi elaborado o escore HAS-BLED, que consiste na somatória de características clínicas dos pacientes (tabela 2)^{6,48,49}. Pontuação de 0 a 1 está relacionada com baixo risco de sangramento (1,1% de sangramentos por 100 doentes/ano), 2 com moderado risco (1,9% de sangramentos por 100 doentes/ano) e ≤ 3 implica risco elevado de sangramento (4,9% de sangramentos por 100 doentes/ano). No entanto, este escore não contra-indica o uso do anticoagulante, apenas alerta para o risco de sangramento²⁷.

Tabela 2 - Escore de risco para sangramentos HAS-BLED

Crítérios de risco de sangramento	Pontuação
HAS	1
Disfunção renal e/ou hepática	1 ou 2
AVC	1
Hemorragia prévia	1
INR lábil	1
Idoso (idade>65 anos)	2
Uso de Drogas e/ou álcool	1 ou 2

FONTE: Pisters et al (2010)⁴⁸

Legenda: AVC - acidente vascular cerebral, HAS - hipertensão arterial sistêmica

1.4 Manejo operatório odontológico

Pacientes anticoagulados com DOAC, que necessitam de atendimento odontológico são cada vez mais frequentes na prática clínica. Grande parte dos pacientes portadores de FANV são idosos, população com maior incidência de problemas odontológicos e com necessidade de intervenções cirúrgicas⁵⁰⁻⁵².

Para os AVK existem protocolos bem estabelecidos frente a procedimentos cirúrgicos dentários. A literatura recomenda a não suspensão da varfarina em procedimentos cirúrgicos com baixo risco de sangramento, quando o INR está abaixo de 3,5, visto que são raros sangramentos clinicamente significativos^{53,54,55}. Porém, para os DOAC não há protocolos bem

estabelecidos^{18,51,56,57}. Há características que exigem um diferente manejo pré-operatório em relação aos AVK. O pico de concentração máxima dos DOAC é muito mais rápido (cerca de 2 horas) e a meia-vida é mais curta^{52,60}.

Diretrizes de conduta internacionais e nacionais, propõem protocolos peri-operatórios que variam de acordo com a meia vida da droga, complexidade do procedimento, comorbidades do paciente e o risco de TE⁵⁶. Diversos autores defendem que o tempo sem anticoagulação deve ser minimizado quando o sangramento esperado for de baixa intensidade, localmente favorável ou facilmente controlado por hemostasia local, como é previsto em drenagem de abscesso, cirurgia periodontal e extração dentária. Deve-se considerar a manutenção do anticoagulante associando-se medidas hemostáticas locais (gelatina absorvível ou esponjas de celulose oxidada, sutura em massa, pressão local com compressas de gaze estéreis embebidas em solução salina, solução de ácido tranexâmico 5% ou ácido aminocapróico, selante de fibrina)^{18,32,39,45,47}. Recomenda-se também evitar intervenções no pico de concentração plasmática da droga, isto é, de 2 a 4 horas após ingestão³⁵.

Autores relatam que o risco de hemorragia relacionada aos DOAC é estatisticamente semelhante ao da varfarina, quando o INR encontra-se na faixa terapêutica (2,00 a 3,00)^{14,29,39,60,61}.

Já o Grupo de Trabalho em Hemostasia Perioperatória e o Grupo de estudo Francês em Trombose e Hemostasia⁶² determinam, para todos os DOAC, que a última administração deve ser realizada 24 horas antes do procedimento e reiniciada 24 horas após⁶².

Os fatores que aumentam a predisposição de sangramento são: o tipo de

dente extraído, número de dentes envolvidos na área operada, a superfície do tecido envolvido e o grau de inflamação periodontal^{21,63}.

Para procedimentos em que há grande probabilidade de sangramento clinicamente significativo ou o risco de hemorragia é inaceitável, alguns autores sugerem que a droga deve ser suspensa de 24^{26,28,32,39,64}, 48^{14,21,46,65}, 56⁶² ou 72 horas^{43,56} antes do procedimento e reintroduzida no mínimo 24 horas após^{32,62}. Outros autores propõem a suspensão prévia de 3 a 5 dias, de acordo com a função renal do paciente, associada à ponte de heparina de baixo peso molecular quando o risco de TE é alto^{16,56}. Entretanto, Beyer-Westendorf et al. (2013), Clemm et al. (2016) e Berton et al. (2018) não recomendam a ponte de heparina em pacientes em uso de DOACs, visto que há indícios de aumentar o risco de sangramento pós-operatório^{61,66,67}.

A diretriz da *American Heart Rhythm Society* recomenda para portadores de FANV em uso contínuo de DOAC a não suspensão antes de extrações de um a três dentes contíguos, na mesma sessão, realizadas no período de menor concentração plasmática do DOAC. Sugerem que a intervenção deve ser realizada o mais longe possível da última ingestão e mais próximo da próxima ingestão⁶⁸.

A maioria dos artigos relacionados com o manejo do paciente em uso dos DOAC considera nas propriedades farmacológicas e afirma que não há necessidade de monitorização e alteração da dose para exodontias simples, porém, até o momento não existem publicações com protocolos bem estabelecidos de como intervir com segurança em pacientes em uso crônico dos DOAC^{39,51,52,55,61,69,70} (Anexo B)

1.4.1 Métodos hemostáticos locais

A atividade fibrinolítica é particularmente alta na mucosa oral devido à ação fibrinolítica da saliva e à produção do ativador tecidual de plasminogênio que converte o plasminogênio em plasmina, responsável pela degradação da fibrina. Os agentes antifibrinolíticos atuam ligando-se reversivelmente ao plasminogênio e bloqueando a interação do plasminogênio com a fibrina, o que impede a degradação do coágulo fibroso. Portanto, o uso do agente antifibrinolítico previne a fibrinólise precoce do coágulo após procedimentos cirúrgicos na cavidade oral e, conseqüentemente, reduz o risco de sangramento pós-operatório^{15,71}.

Engelen et al. (2018) realizaram uma revisão sistemática sobre os métodos hemostáticos locais utilizados em paciente em anticoagulação oral (DOAC ou AVK) submetidos à procedimentos cirúrgicos odontológicos menores, na vigência da medicação. Não foram identificados ensaios clínicos sobre métodos hemostáticos locais para prevenção de sangramento oral em pacientes em uso contínuo dos DOACs. Para os AVK, foram encontrados 4 estudos clínicos randomizados. Dois que compararam o ácido tranexâmico (ATX) com placebo e outros dois que compararam o ATX e sutura vs. compressão com gaze seca e sutura. Em todos os estudos, os pacientes foram submetidos a procedimento cirúrgico odontológico com INR terapêutico e o ATX foi aplicado topicamente no local operado. No estudo que comparou o ATX com placebo, os autores observaram redução de 25% na taxa de sangramento no grupo do ATX. No entanto, não houve diferença estatística de sangramento nos pacientes tratados com ATX e compressão com gaze seca e sutura¹⁵. Os autores concluíram que há indícios de que o ATX aplicado localmente possui efeitos benéficos na

prevenção de sangramento oral em pacientes anticoagulados quando submetidos a cirurgias orais menores¹⁵.

De acordo com guidelines e ensaios clínicos, os agentes hemostáticos locais indicados são agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico e ácido épsilon-aminocapróico), sutura, esponja de celulose oxidada (Surgicel®) e esponja de colágeno liofilizado (Hemospon®). A terapia antifibrinolítica é uma terapia relativamente barata, segura e eficaz para prevenir complicações de sangramento em procedimentos cirúrgicos odontológicos^{15,72}.

1.4.2 Classificação do risco de sangramento

A severidade do risco de sangramento depende de fatores relacionados à medicação (como o grau de anticoagulação) e fatores relacionados à cirurgia (como o tamanho da ferida cirúrgica ou o número de raízes e dentes extraídos e inflamação do local operado), bem como fatores relacionados ao paciente (insuficiência renal crônica, discrasia sanguínea)^{15,43}.

Em geral, alguns autores citam como procedimentos odontológicos com baixo risco de sangramento a anestesia local infiltrativa; raspagem periodontal supragengival; exodontia simples unitária; biópsia de tecido mole ≤ 1 cm; profilaxia; colocação de dique de borracha; restauração; preparo coronário; endodontia; colocação e remoção de banda e brackets ortodôntico; Como médio risco de sangramento: bloqueio anestésico; exodontia simples múltipla (≤ 5

dentes); exodontia associada com retalho periodontal e osteotomia; biópsia de tecido mole entre 1 a 2,5 cm; implante dental unitário; raspagem periodontal com ultrassom de um a dois quadrantes (6 a 12 dentes); raspagem periodontal subgingival; cirurgia periodontal localizada ≤ 5 dentes²¹. E procedimentos com alto risco de sangramento exodontias múltiplas (>5 dentes); biópsia de tecido mole > 2,5 cm; biópsia de tecido ósseo; exérese de tórus; colocação de múltiplos implantes; raspagem periodontal subgingival profunda; cirurgia periodontal de > 5 dentes; cirurgia paraendodôntica^{21,43}. Heidbuchel et al. (2015) classificam como procedimentos odontológicos com baixo risco de sangramento a extração dentária de um a três dentes, cirurgia periodontal, drenagem de abscesso e inserção de implantes unitários⁴⁶.

1.4.3 Classificação de sangramento menor e maior

Não há um consenso em relação à classificação de sangramento menor e maior. Porém em grande parte dos artigos odontológicos sangramento menor foi considerado quando o sangramento é contido com compressão com gaze^{73,74}
52,61,75,76

Iwabuch et al. (2014) classificaram o sangramento pós-operatório menor em 5 graus: 0 - sem sangramento; 1 - coagulação excessiva do sangue no alvéolo, sem necessidade de tratamento; 2 - hemostasia com compressão da ferida por mais de 30 min; 2.2 – presença de coágulo mal-formado; 3 – sangramento exigia intervenção pelo profissional, além da compressão da ferida. Sangramentos menores classificados em 2.2 ou 3 eram considerados clinicamente relevante⁷⁷.

A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) classifica como sangramento maior: 1 - Sangramento fatal; 2 - Sangramento sintomático, que ocorre em órgão crítico (intracraniano, intraocular ou intramuscular); 3 - Sangramento no local extracirúrgico causando queda no nível de hemoglobina ≥ 2 g/dL (1,24 mmol/L) ou levando à transfusão de ≥ 2 unidades de sangue total ou hemácias; 4 - Sangramento no sítio cirúrgico que requer uma segunda intervenção ou hemartrose de tamanho suficiente para interferir na cicatrização da ferida, resultando em hospitalização prolongada ou infecção profunda da ferida⁷⁸.

Para a ISTH o sangramento menor é aquele que não pode ser considerado maior, que pode ser classificado em sangramento menor clinicamente relevante ou não⁷⁸.

Fakhri et al. (2013) em sua revisão de literatura encontraram várias definições de sangramento clinicamente importante relatada por diversos autores. Eles concluíram que a definição mais sensata foi definida por Lockhart (2003), em que define sangramento clinicamente importante como⁷⁹:

- 1) Continua por 12h após finalizado o procedimento cirúrgico
- 2) Leva o paciente a ligar ou retornar à clínica ou ao departamento de emergência hospitalar
- 3) Resulta no desenvolvimento de extenso hematoma ou equimose nos tecidos orais ou adjacentes.
- 4) Resulta na necessidade de transfusão sanguínea ou de hemoderivados.

1.4.4 Risco de sangramento x tromboembolismo

Ao considerar o manejo dos pacientes anticoagulados, é essencial ter em mente que a suspensão do DOAC aumenta o risco de eventos tromboembólicos que podem ocasionar sequelas permanentes e até a morte, enquanto o sangramento intraoral geralmente pode ser controlado e raramente é catastrófico^{15,26,47,50,72}.

Wahl et al. (2015) analisou 64 artigos relacionados com a suspensão da terapia anticoagulante com os AVK previamente a cirurgias odontológicas e relatou 22 complicações tromboembólicas relacionadas com a suspensão do anticoagulante, sendo que seis foram óbitos⁷².

Calcular o risco associado à suspensão do DOAC é um desafio, para isto devem-se avaliar características individuais de cada paciente. O Colégio Americano de Pneumologia considera situações de alto risco de eventos tromboembólicos com a interrupção dos anticoagulantes: TVP ou EP recente (menos de 3 meses); condição pró-trombótica alta (ex. deficiência da proteína C ou S); prótese valvar; FA com CHA₂DS₂-VASC 5 a 6; FA associada com doença reumática; AVC recente (menos de 6 meses) associado com FA ou valvulopatia cardíaca²¹.

Outro fator importante é o fato de os DOAC possuírem meia vida curta, o que significa que a suspensão de qualquer dose ocasionará um período sem anticoagulação efetiva⁴³. Vene et al. (2016) reportaram risco aumentado em 20 vezes de eventos tromboembólicos em curto prazo de tempo após descontinuar dabigatrana e rivaroxabana.

A literatura ainda não é consistente e unânime sobre a conduta frente a procedimentos cirúrgicos odontológicos em pacientes em uso dos DOAC. Não há publicações avaliando a segurança de protocolos cirúrgicos odontológicos, o que valoriza a proposta deste projeto^{43,51,66,68,69}.

OBJETIVOS

2.1 Primário

Avaliar a segurança hemostática de um protocolo que propõe a não interrupção dos DOACs em extrações dentárias, em comparação com a não interrupção da varfarina, em pacientes portadores de FANV.

2.2 Secundário

Analisar os fatores relacionados com a ocorrência de sangramento no pós-operatório.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, unicêntrico, cego e piloto. O estudo teve aprovação da Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SDC: 4468/16/134 – Apêndice). A pesquisa foi registrada no sítio eletrônico *Clinical Trials* (número de aprovação NCT03181386). A pesquisa foi elaborada de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki (1964).

3.1 População

Foram estudados pacientes portadores de fibrilação atrial não valvar, em uso contínuo de anticoagulantes orais (rivaroxabana, apixabana, dabigatrana ou varfarina), encaminhados pela Unidade Clínica de Arritmias Cardíacas à Unidade de Odontologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP), para extração dentária.

A indicação de anticoagulação baseou-se nos critérios pré-estabelecidos na literatura^{1,2,4}. Os pacientes deste estudo receberam os DOAC em substituição à varfarina na Unidade Clínica de Arritmias Cardíacas no ano de 2016, após registro do protocolo SDC 4379/16/045. A troca para os DOAC foi realizada devido ao não controle adequado da anticoagulação com varfarina, ao contrário do grupo controle, que apresentava boa resposta a essa droga, sem

complicações que justificassem sua troca. Os DOAC introduzidos foram de classes diferentes, baseando-se na disponibilização dos mesmos no momento da troca, levando-se em conta a dose indicada e eventuais contraindicações para uma ou outra classe. A edoxabana não foi ofertada para os pacientes no período da pesquisa, em virtude da sua não aprovação pela ANVISA na fase de execução do protocolo.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo, depois de esclarecidos verbalmente sobre os objetivos da pesquisa, sobre o protocolo cirúrgico preconizado e as orientações a serem seguidas no pós-operatório. Todos os pacientes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice).

3.1.1 Critérios de inclusão

3.1.1.1. Seleção de pacientes

Pacientes de ambos os gêneros, com idade acima de 18 anos, de qualquer etnia, portadores de FA não valvar em uso de dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou varfarina, sob tratamento médico ambulatorial ou na vigência de internação hospitalar.

3.1.1.2 Odontológicos

Pacientes com indicação de exodontia de, no mínimo, um dente permanente erupcionado, em maxila ou mandíbula, devido à cárie dental extensa, doença periodontal ou fratura dentária.

3.1.2 Critérios de exclusão

3.1.2.1 Clínicos

Pacientes em uso concomitante de antiagregantes plaquetários ou heparina, gestantes e lactantes, portadores de distúrbios da coagulação, renais crônicos graves ($\text{ClCr} \leq 30$), hepatopatas graves e comprovadamente alérgicos à lidocaína e/ou epinefrina.

3.1.2.2 Odontológicos

Indivíduos odonto-fóbicos, desdentados totais ou com dentes hígidos; dentes decíduos e dentes inclusos.

3.1.2.3 Quanto ao horário da ingestão da medicação

Pacientes em uso de rivaroxabana que rotineiramente ingeriam a medicação entre 5:00 e 16:00 horas (horário inviável para programação da cirurgia), que não aceitarem mudança de horário da ingestão sugerida pelo médico responsável.

3.2 Composição dos grupos

Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a farmacocinética da medicação anticoagulante utilizada:

Grupo (GR): pacientes em uso contínuo de rivaroxabana 1x/dia;

Grupo (GDA): pacientes em uso contínuo de dabigatrana ou apixabana 2x/dia;

Grupo controle (GV): pacientes em uso contínuo de varfarina, com o INR de 2,0 a 3,0.

A coleta de dados teve início em maio de 2017 e foi finalizada em novembro de 2020. Cinquenta e oito pacientes consecutivos foram incluídos.

3.3 Avaliação clínica inicial

3.3.1 Avaliação clínica e radiográfica odontológica

Em uma consulta inicial foi realizado exame clínico e preenchimento de

ficha odontológica, contendo dados pessoais do paciente, anamnese, cálculo dos escores de CHA₂DS₂-VASC e HAS-BLED, odontograma e ficha do trauma cirúrgico (apêndice). Solicitou-se radiografia panorâmica para investigação de focos infecciosos. O pesquisador executante selecionou o(s) dente(s) com indicação de extração e realizou radiografia periapical do elemento.

Para os pacientes que utilizavam varfarina, foi avaliado o último INR e solicitado um novo INR, que deveria ser dosado no máximo 24 horas antes da cirurgia. Nos casos em que o valor fosse inferior ou superior ao terapêutico, estabelecido entre 2.0 e 3.0, o paciente era encaminhado ao médico responsável, que alterava a dose e solicitava um novo INR, seguindo a rotina do serviço, até atingir o valor ideal.

3.3.2 Risco de sangramento pós-operatório

O risco de sangramento de todos os pacientes foi baseado na classificação HAS-BLED. A escala HAS-BLED classifica o risco de sangramento em baixo (0-1 ponto), moderado (2 pontos) e alto (≥ 3 pontos).

Para avaliação do grupo controle também foi utilizado o TP/INR.

Tabela 3 - Valores de referência do TP/INR

Exames laboratoriais	Valores de referência	
	Nível normal	Nível terapêutico
TP	até 11 seg (70 a 110%)	--
INR	0,90 a 1,20	2,0 a 3,0

FONTE: InCor - HCFMUSP

3.3.3 Avaliação da condição periodontal

Para determinar o trauma cirúrgico, o dente foi classificado de acordo com a sua saúde periodontal levado em consideração:

- O grau de mobilidade (tabela 4)
- O índice de sangramento à sondagem (ISS), em porcentagem
- A perda do nível clínico de inserção (NCI), em milímetros.

Tabela 4 - Classificação de mobilidade dental

Classificação	Descrição
Grau 0 (normal)	0,05 a 0,10 mm (Imperceptível)
Grau 1	Levemente maior que o normal (0,2 a 1 mm), somente horizontal
Grau 2	Maior que o normal (maior que 1 mm), somente deslocamento horizontal
Grau 3	Mobilidade severa horizontal e vertical

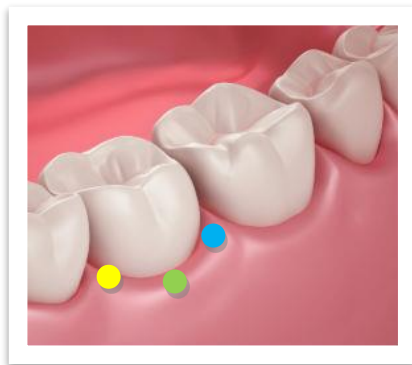
FONTE: Carranza. Periodontia Clínica (2012)⁸⁰

Para calcular a profundidade clínica de sondagem, o índice de sangramento à sondagem e a perda do nível clínico de inserção, foi necessário realizar a sondagem de seis pontos ao redor do dente (mesiovestibular, vestibular, distovestibular, mesiolingual, lingual e distolingual) (figura 3) com a sonda periodontal (modelo Carolina do Norte nº15).

A profundidade clínica de sondagem é calculada pela distância, em milímetros, do fundo da bolsa periodontal até margem gengival livre (figura 4). A PCS foi calculada pela média dos seis pontos sondados (figura 3).

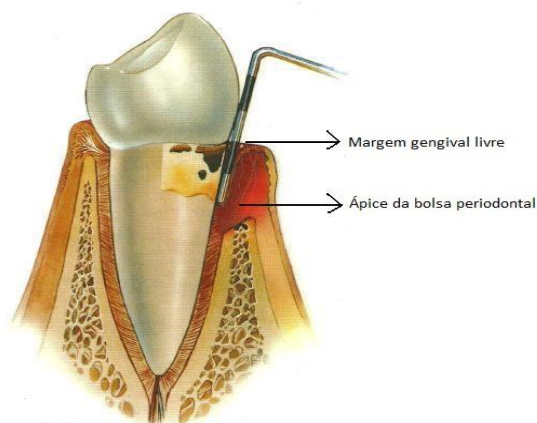
A PCS considerada saudável é de aproximadamente 3 mm. Profundidades superiores a 3 mm estão associadas com perda de inserção do dente ao osso alveolar, características da doença periodontal.

Para calcular o ISS, foi observado os seis pontos sondados, considerava-se positivo quando, após 10 segundos, a região sondada apresentava sangramento. Na ausência de sangramento era considerado negativo. O percentual de sangramento foi aferido pela soma das superfícies sangrantes, dividida pelo número de superfícies avaliadas (seis superfícies).



Ponto azul	Mesial
Ponto verde	Vestibular/Lingual
Ponto amarelo	Distal

Figura 3 - Pontos para medição de sangramento à sondagem e profundidade de sondagem



FONTE: <https://rsaude.com.br>

Figura 4 - Profundidade clínica de sondagem: distância entre a margem gengival livre e o fundo da bolsa periodontal.

A perda do NCI é a somatória da profundidade clínica de sondagem (PCS) com a distância da junção cimento-esmalte (JCE) até a margem gengival livre (MG), em milímetros. A distância entre a MG e a JCE foi medida utilizando a mesma sonda periodontal, nos mesmos seis pontos ao redor do dente (Figura 5).

A perda NCI foi classificada de acordo com a classificação de Armitage et al. (1999)⁸¹ em:

- Leve: 1 a 2 mm
- Moderada: 3 a 4 mm
- Severa: ≥ 5 mm

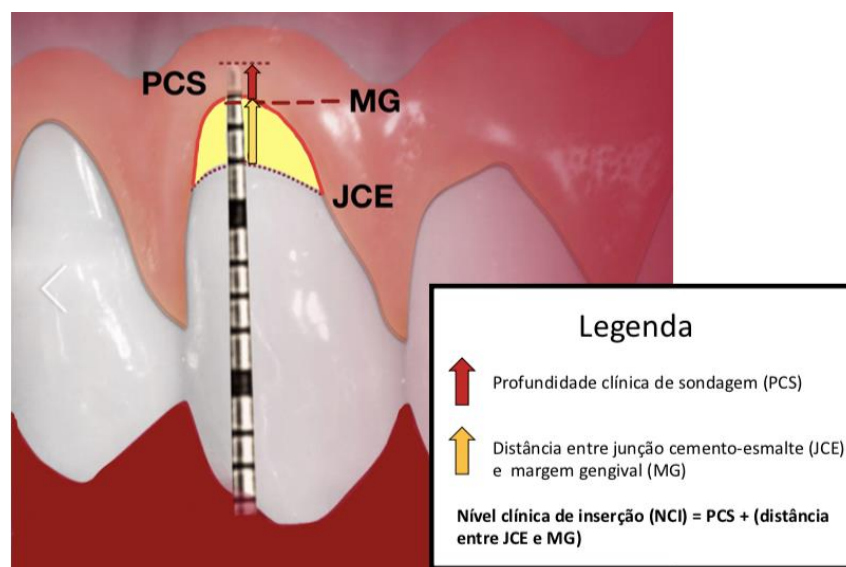


Figura 5 - Cálculo para mensurar a perda clínica de inserção

3.4 Procedimento cirúrgico

A cirurgia foi realizada unicamente pelo pesquisador executante. O anestésico utilizado foi a lidocaína 2% com 1:100.000 de epinefrina, aplicando-se no máximo dois cartuchos (3,6 mL). Nos casos em que foi necessária complementação anestésica, utilizou-se lidocaína 2% sem vasoconstritor, respeitando-se a dose máxima de acordo com o peso do paciente.

Foram realizadas exodontias de um a três dentes contíguos, via alveolar e, se necessário, não alveolar (com osteotomia e odontosecção), seguindo a cadeia de antissepsia e assepsia e com o menor trauma cirúrgico possível. Para luxação dos dentes foram utilizados elevadores e fórceps, após a avulsão dental, foi realizada a curetagem do alvéolo e irrigação com soro fisiológico 0,9% estéril, seguido do protocolo de medidas hemostáticas locais.

Por se tratar de exodontias simples, isto é, dentes erupcionados e considerados de fácil execução, complicações referentes ao ato cirúrgico, como necessidade de odontosecção ou osteotomia, não constituirão critérios de exclusão do paciente.

No dia do procedimento cirúrgico foi preenchida a transcrição do ato operatório contendo: dia da cirurgia; hora da última ingestão do DOAC; hora da próxima ingestão do DOAC; hora do início da cirurgia; hora do término da cirurgia; duração da cirurgia e medicação pós-operatória. (apêndice)

Com o objetivo de realizar a exodontia com baixo risco de sangramento pós-operatório, foi estabelecido o melhor momento da intervenção cirúrgica levando-se em conta a farmacocinética dos DOAC e o embasamento científico no caso do grupo controle.

3.4.1 Protocolo cirúrgico do Grupo Rivaroxabana (GR)

A cirurgia foi realizada no vale da concentração plasmática da medicação, entre os dois picos de concentração máxima do fármaco. Para a rivaroxabana que é ingerida 1x/dia, o intervalo entre um pico e outro é de 24 horas. Sabendo-se que o pico de concentração ocorre em média duas horas após a ingestão. Considerando as duas primeiras horas para alcançar o pico de concentração, somada à metade das horas entre os dois picos (2 horas + 12 horas = 14 horas), o procedimento cirúrgico era programado 14 horas (podendo variar até ± 1 hora) após a última ingestão da medicação, sem a suspensão da próxima dose. (figura 6 e 7).

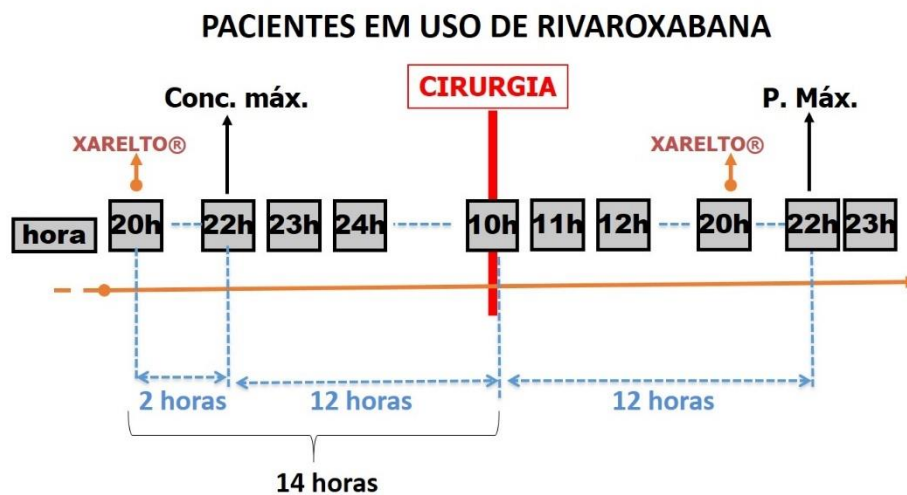


Figura 6 - Exemplo do horário de intervenção em pacientes que fazem uso de rivaroxabana no período noturno

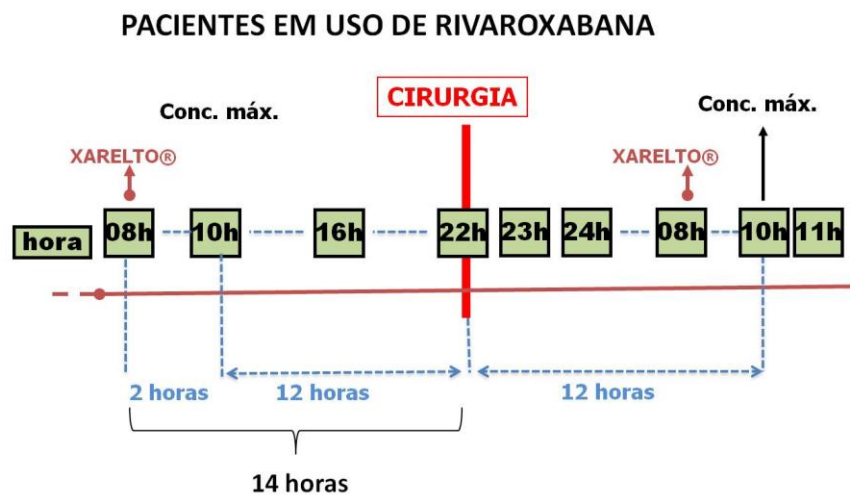


Figura 7 - Exemplo do horário de intervenção em pacientes que fazem uso de rivaroxabana no período matutino, que necessitam de mudança no horário da ingestão da medicação

Considerando o mundo real, a maioria dos pacientes faz uso da rivaroxabana no período noturno e, associado ao fato do ambulatório da Unidade de Odontologia do InCor atuar das 07:00 às 19:00 horas, padronizamos horários viáveis para o paciente ingerir a medicação e realizar a exodontia (tabela 5):

- Horário de ingestão da rivaroxabana: das 18:00 às 22:00
- Horário para execução da cirurgia: das 8:00 às 12:00

Caso o paciente não utilize a medicação no período padronizado, o médico responsável adequava o horário da ingestão da rivaroxabana previamente ao procedimento sem interferir no protocolo e não gerar risco ao paciente (tabela 5)

Tabela 5- Padronização do horário de ingestão da rivaroxabana para programação cirúrgica

Grupo 1: Rivaroxabana (GR)	
Horário da ingestão	Horário programado para cirurgia
18:00	08:00
19:00	09:00
20:00	10:00
21:00	11:00
22:00	12:00

3.4.2 Protocolo cirúrgico do Grupo Dabigatrana e Apixabana (GDA)

A cirurgia foi programada entre os dois picos de concentração máxima do fármaco, na concentração de vale da medicação. Como a dabigatrana e a apixabana são tomadas 2x/dia, o intervalo entre os dois picos é de 12 horas. Levando-se em conta as duas primeiras horas do pico de concentração do fármaco e a metade do intervalo entre os dois picos (2 horas + 6 horas = 8 horas), o procedimento cirúrgico era programado oito horas (podendo variar até ± 1 hora) após a última ingestão do DOAC, sem a suspensão da próxima dose (figura 8).

PACIENTES EM USO DE DABIGATRANA e APIXABANA

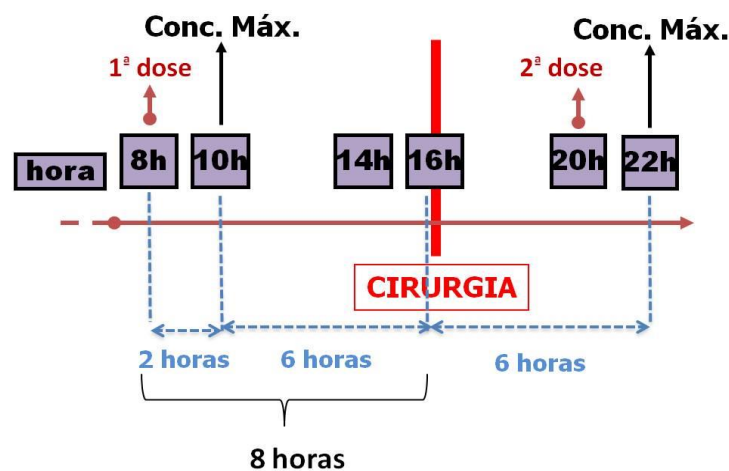


Figura 8 - Exemplo do horário de intervenção em pacientes que fazem uso de dabigatrana ou apixabana.

Considerando o mundo real, a maioria dos pacientes faz uso da dabigatrana e apixabana no período diurno e, associado ao fato do ambulatório da Unidade de Odontologia do InCor atuar das 07:00 às 19:00 horas, padronizamos um período viável para o paciente ingerir a medicação e realizar a exodontia (tabela 6):

- Horário de ingestão da dabigatrana ou apixabana: das 6:00 às 22:00
- Horário para execução da cirurgia: das 14:00 às 18:00

Caso o paciente não utilize a medicação no período padronizado, o médico responsável adequava o horário da ingestão da dabigatrana e apixabana previamente ao procedimento sem interferir no protocolo e não gerar risco ao paciente.

Tabela 6 - Programação cirúrgica de acordo com o horário de ingestão do DOAC ingerido 2x/dia

Grupo 2: Dabigatrana e Apixabana (DA)			
Horário da ingestão		Horário programado para cirurgia	
1ª ingestão	2ª ingestão	1ª ingestão	2ª ingestão
06:00*	18:00	14:00**	02:00
07:00*	19:00	15:00**	03:00
08:00*	20:00	16:00**	04:00
09:00*	21:00	17:00**	05:00
10:00*	22:00	18:00**	06:00

*Horário de escolha como última ingestão levando-se em consideração o momento mais adequado para a cirurgia

** Horário programado para o procedimento cirúrgico levando-se em consideração a última ingestão

3.4.3 Protocolo cirúrgico do Grupo Controle (GC)

A cirurgia foi realizada tanto no período da manhã como no da tarde, desde que o paciente apresente valor de INR terapêutico, entre 2,0 e 3,0 em exame realizado até 24 horas antes da cirurgia (figura 9).

3.4.4 Protocolo padrão para os três grupos

O protocolo das manobras hemostáticas locais foi realizado por meio de compressão do alvéolo com gaze seca, inserção de pasta de ácido tranexâmico intra-alveolar (comprimido de ácido tranexâmico 250mg mascerado e misturado

com soro fisiológico 0,9% ou anestésico local) e sutura em massa com fio de seda 4-0.

O paciente era orientado a morder gaze embebida em ácido tranexâmico 5% líquido no local operado e permanecer no ambulatório por, no mínimo, 30 min após a cirurgia. Após este período a hemostasia inicial era avaliada e caso o sangramento estivesse controlado, o paciente era liberado para retornar ao domicílio. As recomendações pós-operatórias foram padronizadas e orientadas verbalmente e entregues por escrito (apêndice).

A prescrição de profilaxia antibiótica seguiu as recomendações da AHA (2g de amoxicilina ou 600mg de Clindamicina [alérgicos à penicilina] 1 hora antes do procedimento)⁸². Para analgesia foi prescrito dipirona, 500 mg, de 6/6 horas por 48 horas e, em casos de osteotomia, infecção local ou imunossupressão, a terapia antibiótica com amoxicilina, 500 mg, a cada oito horas por sete dias foi recomendada.

3.4.5 Critérios de segurança do procedimento

O procedimento odontológico era interrompido na presença de instabilidade hemodinâmica ou por sintomatologia do paciente que o impedia de dar seguimento à intervenção odontológica (crise de ansiedade, pânico, etc.).

Após o procedimento, o paciente era orientado a contatar o pesquisador executante a qualquer momento caso ocorresse sangramento de difícil controle, nas quais as medidas hemostáticas locais (compressão local com gaze seca por

15 minutos e aplicação externa da região com bolsa de gelo por 30 minutos) não fossem suficientes para controlá-lo.

3.5 Avaliação da efetividade do protocolo

Para avaliar a efetividade e segurança do protocolo proposto, foram considerados a ocorrência e magnitude (maior ou menor) de sangramento pós-operatório e os fatores de risco de sangramento (locais e gerais).

3.5.1 Fatores relacionados ao risco de sangramento

Fatores de risco de sangramento locais: duração do procedimento (min) e trauma cirúrgico (número de dentes extraídos; perda do NCI, índice de inflamação gengival, mobilidade dentária; técnica cirúrgica utilizada - via alveolar, osteotomia e/ou odontosecção).

Fator de risco sistêmico: escore HAS-BLED.

3.5.2 Avaliação de sangramento pós-operatório precoce

Para avaliar a presença de sangramento pós-operatório precoce, o pesquisador executante entrou em contato telefônico com o paciente após

quatro a oito horas da cirurgia, questionando-o com perguntas padronizadas (Figura 9):

- 1) Houve sangramento após deixar o ambulatório? (sim/não)
- 2) O local da extração está sangrando no momento? (sim/não)

3.5.3 Avaliação de sangramento pós-operatório tardio

O paciente retornava 24 horas após a cirurgia para reavaliação presencial do sangramento (Apêndice). A reavaliação era realizada por um dos assistentes da Unidade de Odontologia do InCor que não sabia qual anticoagulante o paciente utilizava (figura 9). O avaliador cego classificava o local operado de acordo com a Tabela 7 e a qualidade da sutura do local operado (suficiente ou insuficiente).

Tabela 7 - Avaliação presencial do sangramento tardio.

Avaliação do local cirúrgico	Classificação do sangramento
Sem sangramento	0
Presença de sangramento leve, contido por compressão com gaze por 30 min	1*
Presença de coágulo malformado, com necessidade de intervenção local	2*
Presença de sangramento que necessita de internação	3**

FONTE: Adaptado de Iwabuchi H, et al. 2014⁷⁷

*Sangramento menor; **Sangramento maior

Sangramento menor foi considerado como aqueles que foram controlados com medidas hemostáticas locais (Classificação de sangramento tardio grau 1 e 2), sem necessidade de hospitalização (tabela 7).

Sangramento maior foi categorizado seguindo as definições de Lockhart et al. (2003)⁷⁹ e da SITH⁷⁸:

- 1) Classificação do sangramento tardio em grau 3 (tabela 7);
- 2) Induzir o paciente a retornar à clínica odontológica ou ao departamento de emergência;
- 3) Resultar no desenvolvimento de hematoma ou equimose extensa, próxima ao local operado;
- 4) Redução >2g/L do nível de hemoglobina;
- 5) Necessitar de transfusão sanguínea.

O paciente foi orientado a contatar o pesquisador executante a qualquer momento caso apresente sangramento de difícil controle, nas quais as medidas hemostáticas locais não foram suficientes para controlá-lo. Não havendo intercorrência, o paciente retornou após sete dias da cirurgia para remoção da sutura.

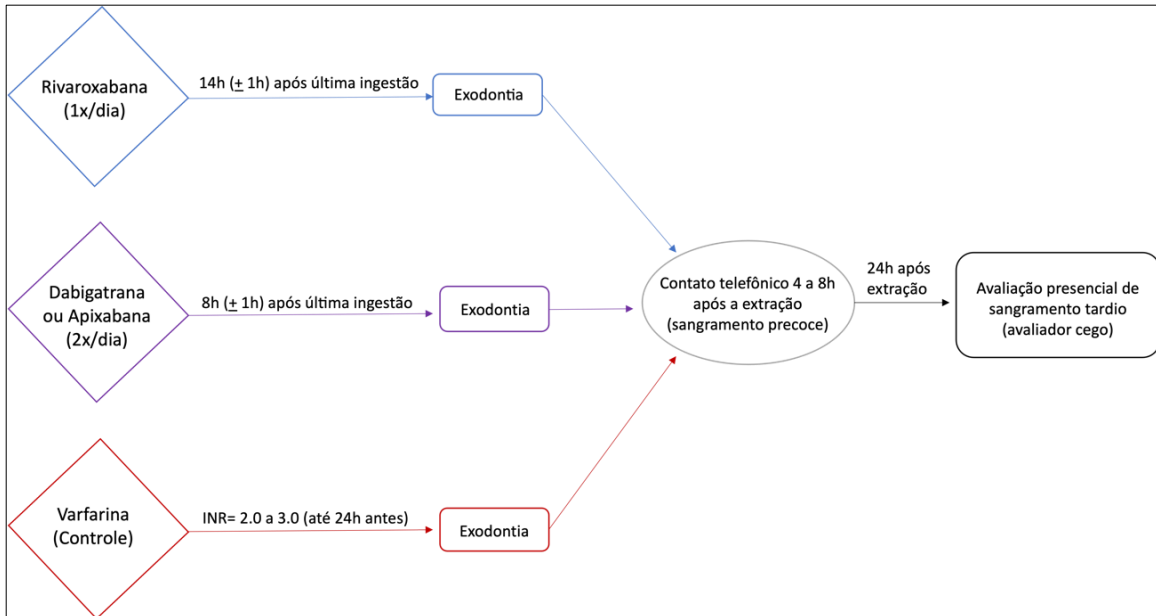


Figura 9 - Esquema dos métodos utilizados nos grupos e avaliação do sangramento pós-operatório.

3.6 Análise estatística

3.6.1 Tamanho amostral

Por se tratar de um estudo exploratório (piloto), não foi realizado cálculo amostral. Porém, estimamos a inclusão de 20 pacientes em cada grupo, de acordo com o número de pacientes em uso de DOAC da Unidade Clínica de Arritmias Cardíacas do InCor – HCFMUSP, associado aos critérios de inclusão e exclusão e o tempo hábil para a coleta de dados.

3.6.2 Análise dos resultados

As características qualitativas foram descritas segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas e verificada as associações dessas características entre os grupos com uso de testes qui-quadrado ou testes da razão de verossimilhanças⁸³.

As características ordinais, foram descritas segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas e comparadas entre os grupos com uso de testes Kruskal-Wallis⁸³.

As características quantitativas foram descritas segundo grupos com uso de mediana, mínimo e máximo e comparadas entre os grupos com uso de testes Kruskal-Wallis⁸³.

Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 20.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

4.1 Características da amostra estudada

Foi realizada busca ativa, por contato telefônico e pessoalmente, no ambulatório de Arritmias Cardíacas do InCor – HCFMUSP, dos pacientes em uso de anticoagulantes orais diretos. Trezentos e setenta e dois pacientes foram avaliados. Destes, 279 pacientes foram contatados por telefone e 93 pacientes foram avaliados pessoalmente durante a consulta no ambulatório de Arritmias. Do total de 372 pacientes em uso de DOACs avaliados, apenas 38 pacientes cumpriram os critérios de inclusão (apêndice). Destes, vinte estavam em uso contínuo de rivaroxabana (15mg ou 20mg 1x/dia), dez em uso de dabigatrana (110mg ou 150mg 2x/dia) e oito em uso de apixabana (5mg 2x/dia) (figura 10 e tabela 8).

Os pacientes do grupo controle, em uso contínuo de varfarina, foram captados da rotina do ambulatório de Odontologia do InCor – HCFMUSP, totalizando 20 pacientes em anticoagulação oral com a varfarina na faixa terapêutica (INR = 2.0 a 3.0). (figura 10 e tabela 8).

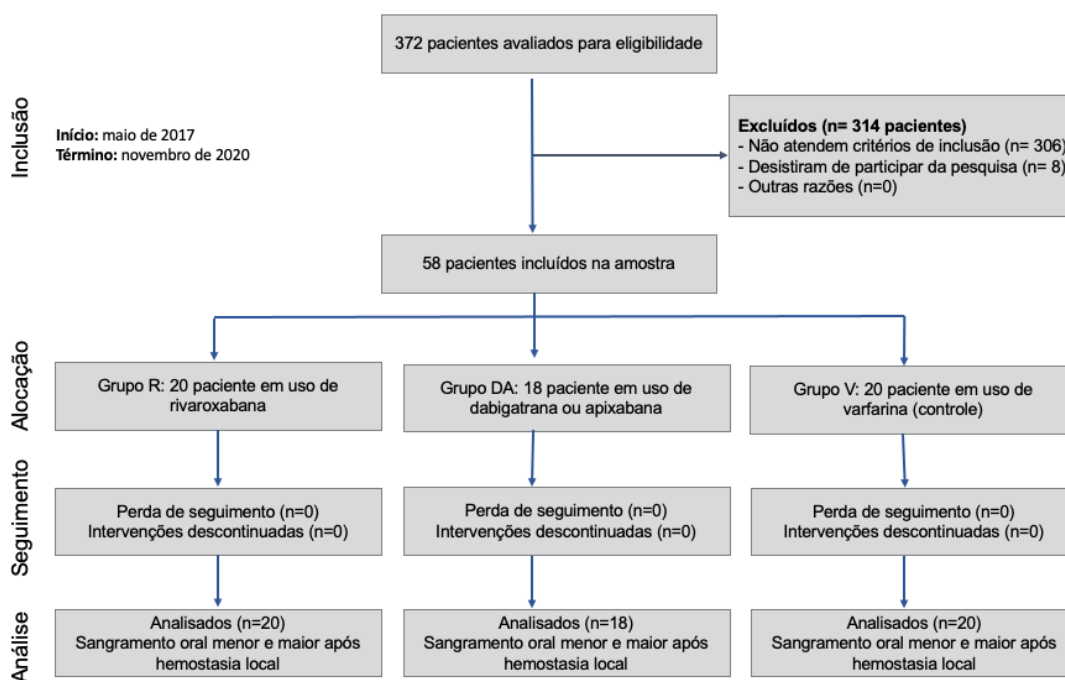


Figura 10 – Fluxograma CONSORT 2010

Tabela 8 – Distribuição dos grupos de estudo de acordo com a farmacocinética do anticoagulante oral

Grupo	Anticoagulante	nº pacientes
1 (GR)	rivaroxabana	20
2 (GDA)	dabigatrana ou apixabana	18
3 (GV)	varfarina	20

A Tabela nove mostra que a distribuição de sexos entre os grupos não foi estatisticamente a mesma ($p = 0,024$), sendo que a frequência de pacientes do gênero masculino foi um pouco superior no grupo de DA e menor no grupo R. A mediana de idade foi semelhante entre os grupos do estudo: variou de 63,5 a 65,5 anos.

Tabela 9 - Descrição das características pessoais segundo grupos e resultado dos testes estatísticos.

Variável	Grupo			p
	Rivaroxabana (N = 20)	Dabigatrana ou Apixabana (N = 18)	Varfarina (N = 20)	
Sexo (masculino), n (%)	8 (40)	15 (83,3)	12 (60)	0,024*
Idade (anos), mediana (mín.; máx.)	63,5 (33; 82)	66 (38; 81)	65,5 (46; 84)	0,696**
Fumante, n (%)	0 (0)	1 (5,6)	2 (10)	0,236
CHA2DS2-VASC, n (%)				0,332**
Baixo	1 (5)	0 (0)	0 (0)	
Moderado	3 (15)	2 (11,1)	1 (5)	
Alto	16 (80)	16 (88,9)	19 (95)	
HAS-BLED, n (%)				0,112**
Baixo	10 (50)	6 (33,3)	2 (10)	
Moderado	7 (35)	7 (38,9)	14 (70)	
Alto	3 (15)	5 (27,8)	4 (20)	

Teste da razão de verossimilhanças; * Teste qui-quadrado; ** Teste Kruskal-Wallis

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao fumo, escore de risco de evento tromboembólico CHA2DS2-VASC e o risco de sangramento HAS-BLED (tabela 9)

O escore CHA2DS2-VASC alto foi o mais prevalente nos três grupos: 80% dos pacientes no grupo R, 88,9% no grupo DA e 95% no grupo controle.

Em relação ao HAS-BLED, no grupo R o HAS-BLED de baixo risco de sangramento foi o mais encontrado (50% dos pacientes), já no grupo DA e grupo controle o mais prevalente foi o HAS-BLED de risco moderado, com 38,9% e 70% dos pacientes respectivamente (tabela 9).

Além da fibrilação atrial não valvar, os pacientes eram portadores de outras comorbidades, as quais estão relacionadas à maior ocorrência desta arritmia na população em geral. Nos três grupos a patologia mais prevalente foi a HAS, seguida de DM e DLP. Oito pacientes sofreram AVC prévio e cinco pacientes apresentaram IAM previamente. (tabela 10).

A Tabela 10 mostra que os grupos eram semelhantes entre si em relação ao tipo de FA, comorbidades associadas e medicações utilizadas. Apenas houve

diferença estatisticamente significativa entre os grupos para insuficiência aórtica, insuficiência mitral, IRC, uso de diuréticos e uso de IECA/BRA ($p < 0,05$), sendo a insuficiência aórtica e IRC mais frequentes nos pacientes do grupo varfarina. A insuficiência mitral também apresentou maior frequência nesse grupo, com menor frequência no grupo DA. O uso de diuréticos foi menor no grupo DA, enquanto o uso de IECA/BRA apresentou menor frequência no grupo R.

Tabela 10 - Descrição das características clínicas segundo grupos e resultado dos testes estatísticos

Variável	Grupo			p
	Rivaroxabana (N = 20)	Dabigatрана ou Apixabana (N = 18)	Varfarina (N = 20)	
FA, n (%)				0,181
Paroxística	8 (40)	3 (16,7)	5 (25)	
Persistente	8 (40)	5 (27,8)	9 (45)	
Permanente	4 (20)	10 (55,6)	6 (30)	
ICC, n (%)	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0,212
IAM, n (%)	3 (15)	2 (11,1)	1 (5)	0,556
DAC, n (%)	1 (5)	1 (5,6)	1 (5)	0,996
Marcapasso, n (%)	1 (5)	1 (5,6)	5 (25)	0,102
Miocardíopatia dilatada, n (%)	2 (10)	2 (11,1)	4 (20)	0,619
Hipertensão Pulmonar, n (%)	2 (10)	0 (0)	3 (15)	0,125
Insuficiência Tricúspede, n (%)	5 (25)	3 (16,7)	4 (20)	0,815
Insuficiência Aórtica, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	0,035
Insuficiência Mitral, n (%)	4 (20)	1 (5,6)	9 (45)	0,012
IRC, n (%)	0 (0)	1 (5,6)	4 (20)	0,042
Hipotireoidismo, n (%)	7 (35)	2 (11,1)	2 (10)	0,087
HAS, n (%)	19 (95)	17 (94,4)	19 (95)	0,996
AVC, n (%)	2 (10)	7 (38,9)	5 (25)	0,103
SAOS, n (%)	4 (20)	2 (11,1)	3 (15)	0,748
Obesidade, n (%)	4 (20)	4 (22,2)	1 (5)	0,219
DLP, n (%)	7 (35)	8 (44,4)	2 (10)	0,052*
DM, n (%)	6 (30)	8 (44,4)	6 (30)	0,564*
Beta bloqueadores, n (%)	13 (65)	15 (83,3)	14 (70)	0,412
Diuréticos, n (%)	10 (50)	5 (27,8)	15 (75)	0,014*
Vasodilatador, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0,111
IECA/BRA, n (%)	1 (5)	6 (33,3)	8 (40)	0,014
Bloqueador canais de cálcio, n (%)	3 (15)	6 (33,3)	1 (5)	0,062
Digital, n (%)	2 (10)	2 (11,1)	5 (25)	0,366
Antiarrítmicos, n (%)	9 (45)	5 (27,8)	5 (25)	0,348*
Estatinas, n (%)	9 (45)	9 (50)	14 (70)	0,245*
Ansiolíticos e Antidepressivos, n (%)	7 (35)	3 (16,7)	4 (20)	0,373
Hormônio tireoidiano, n (%)	6 (30)	3 (16,7)	2 (10)	0,261
Protetor gástrico, n (%)	9 (45)	11 (61,1)	10 (50)	0,600*
Insulina, n (%)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)	0,304
Hipoglicemiantes, n (%)	6 (30)	7 (38,9)	4 (20)	0,441*

Teste da razão de verossimilhanças; * Teste qui-quadrado

Legenda: AVC – acidente vascular cerebral; DAC – doença arterial coronariana; DLP – dislipidemia; DM – diabetes *mellitus*; IAM – infarto agudo do miocárdio; IC – insuficiência cardíaca; IECA/BRA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina/Bloqueador de Receptor de Angiotensina; SAOS – síndrome da apneia obstrutiva do sono

Tabela 11 - Descrição das doses dos DOAC em porcentagem e a mediana do INR no grupo controle

Grupo	Dose	Descrição
Rivaroxabana	15 mg	3 (15%)
	20 mg	17 (85%)
Apixabana	2,5 mg	0
	5,0 mg	8 (100%)
Dabigatрана	110 mg	2 (20%)
	150 mg	8 (80%)
Varfarina	INR, mediana (mín.; máx.)	2,5 (2; 3)

Dose expressa como n (%)

A tabela 11 mostra a dose dos DOAC utilizadas: 85% dos pacientes no grupo R utilizavam a dose de 20mg. No grupo DA, que engloba a dabigatrana e apixabana, 80% dos pacientes que utilizavam a dabigatrana eram na dose de 150mg. Todos os pacientes que utilizavam apixabana eram na dose de 5mg. A mediana do valor de INR no grupo da varfarina foi de 2,5.

4.2 Condições clínicas odontológicas e do procedimento cirúrgico

Foram realizadas 58 sessões de exodontias de até três elementos dentários adjacentes, totalizando 84 dentes extraídos. Nos três grupos houve maior incidência de extração de um elemento dental. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao número de dentes extraídos ($p=0,348$).

O principal motivo para indicar a extração dental nos três grupos foi a cárie dentária extensa. A Tabela 12 mostra que os grupos foram estatisticamente semelhantes quanto às características odontológicas, procedimento e medicação pós-operatória ($p > 0,05$).

Tabela 12 - Descrição das características odontológicas e do procedimento cirúrgico segundo grupos e resultado dos testes estatísticos

Variável	Grupo			p
	Rivaroxabana (N = 20)	Dabigatrana ou Apixabana (N = 18)	Varfarina (N = 20)	
Nº de dentes extraídos, n (%)				0,348**
1	15 (75)	10 (55,6)	14 (70)	
2	3 (15)	4 (22,2)	5 (25)	
3	2 (10)	4 (22,2)	1 (5)	
Motivo da extração, n (%)				0,131*
Cárie extensa	17 (85)	10 (55,6)	13 (65)	
Doença periodontal	3 (15)	8 (44,4)	7 (35)	
Mobilidade, n (%)				0,246**
0	13 (65)	8 (44,4)	10 (50)	
1	4 (20)	2 (11,1)	6 (30)	
2	2 (10)	5 (27,8)	2 (10)	
3	1 (5)	3 (16,7)	2 (10)	
Odontosecção, n (%)	2 (10)	1 (5,6)	0 (0)	0,236
Retalho mucoperiosteal, n (%)	4 (20)	3 (16,7)	1 (5)	0,307
Osteotomia, n (%)	5 (25)	3 (16,7)	1 (5)	0,182
Duração da cirurgia (minutos), mediana (mín.; máx.)	25 (12; 75)	21 (13; 55)	17 (8; 45)	0,071**
ISS, mediana (mín.; máx.)	0,5 (0; 1)	0,5 (0; 1)	0,83 (0,5; 1)	0,355**
PCI, mediana (mín.; máx.)	2,5 (1; 6,5)	3,8 (1; 11)	3,4 (1; 9)	0,079**
Medicação pós-operatória, n (%)				0,053
Amoxicilina e Dipirona	5 (25)	3 (16,7)	0 (0)	
Dipirona	14 (70)	15 (83,3)	19 (95)	
Paracetamol	1 (5)	0 (0)	1 (5)	

Teste da razão de verossimilhanças; * Teste qui-quadrado; ** Teste Kruskal-Wallis

Em relação à condição periodontal, a maioria dos pacientes nos três grupos não apresentava mobilidade dentária, seguido de mobilidade grau 1, dados que corroboram com o motivo da extração, visto que a grande parte dos indivíduos não apresentava problemas periodontais severos, mas sim cárie dentária extensa.

A mediana do índice de sangramento à sondagem (ISS) variou em 50% nos grupos R e DA e 83% no grupo controle, evidenciando a presença de inflamação gengival nos dentes extraídos. A mediana da perda de NCI foi leve no grupo R e moderada nos grupos DA e controle. Não houve diferença estatísticas nas características periodontais entre os grupos.

A mediana da duração das exodontias variou de 17 a 25 minutos. Para todos os pacientes foi suficiente a quantia de dois cartuchos de anestésicos

(lidocaína 2% com 1:100.000 de adrenalina) para realizar a cirurgia e nenhum necessitou de complementação anestésica.

Em relação ao trauma cirúrgico intra-operatório, os grupos foram semelhantes e poucos pacientes necessitaram de odontosecção, retalho mucoperiosteal e/ou osteotomia da extração dentária (tabela 12).

Não houve intercorrência durante o ato cirúrgico, que levasse à necessidade de suspensão e/ou alteração do planejamento inicial proposto.

Para analgesia pós-operatória, foi padronizada a prescrição de dipirona na dose de 500mg. Apenas um paciente relatou histórico de hipersensibilidade e efeitos colaterais à dipirona, substituindo-se sua prescrição para o paracetamol 500mg. A prescrição de amoxicilina 500mg por sete dias foi indicada quando necessário realizar a osteotomia, totalizando 8 pacientes (tabela 12).

4.3 Desfecho principal

Para avaliar a segurança do protocolo proposto analisamos como desfecho principal o sangramento pós-operatório, este classificado em precoce ou tardio e menor ou maior (tabela 13 e tabela 14).

4.3.1 Sangramento pós-operatório precoce

Nenhum paciente do grupo R apresentou sangramento precoce. Dois pacientes do grupo DA e dois do grupo controle relataram sangramento precoce menor no contato telefônico, controlados com compressa de gaze, sem necessidade de retornar ao hospital.

A tabela 13 evidencia que a frequência de sangramento precoce não apresentou diferença estatística entre os grupos ($p = 0,170$).

Tabela 13 - Descrição do sangramento precoce e suas características segundo grupos e resultado dos testes estatísticos

Variável	Grupo			p
	Rivaroxabana (N = 20)	Dabigatrana ou Apixabana (N = 18)	Varfarina (N = 20)	
Houve sangramento após deixar o ambulatório, n (%)	0 (0)	2 (11,1)	2 (10)	0,170
O local da extração está sangrando no momento, n (%)	0 (0)	1 (5,6)	1 (5)	0,420

Teste da razão de verossimilhanças;

4.3.2 Sangramento pós-operatório tardio

Nenhum paciente do grupo R apresentou sangramento pós-operatório, menor ou maior.

Dois pacientes do grupo DA apresentaram sangramento menor tardio. Um deles exibiu sangramento classificado em grau 1 e um paciente com sangramento classificado em grau 2 (tabela 14). Em ambos os pacientes o sangramento foi facilmente controlado com medidas hemostáticas locais, sendo

que o paciente com sangramento grau 1 apenas compressão com gaze embebida com ácido tranexâmico 5% no local operado cessou o sangramento. No paciente com sangramento grau 2 foi necessário realizar a limpeza cirúrgica do coágulo mal-formado e novas manobras hemostáticas locais. Nenhum paciente apresentou recidiva de sangramento após a reintervenção.

No grupo controle dois pacientes apresentaram sangramento menor tardio, ambos classificados como grau 1, em que a compressão com gaze embebida com ácido tranexâmico 5% no local operado foi suficiente para controlar o sangramento.

Nenhum paciente, nos três grupos, apresentou sangramento maior (tabela 14).

Tabela 14 - Descrição dos desfechos tardios após o procedimento segundo grupos e resultado dos testes estatísticos.

Variável	Grupo			p
	Rivaroxabana (N = 20)	Dabigatрана ou Apixabana (N = 18)	Varfarin a (N = 20)	
Classificação do sangramento tardio, n (%)				0,324
0	20 (100)	16 (88,9)	18 (90)	
1	0 (0)	1 (5,6)	2 (10)	
2	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)	
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Sangramento maior	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Teste Kruskal-Wallis

A Tabela 14 mostra que os desfechos tardios avaliados foram estatisticamente semelhantes entre os grupos ($p>0,05$), sendo que a incidência de sangramento nos grupos dos DOAC foi de 5,26% (IC (95%): 0 a 12,4%).

4.4 Variáveis pós-operatórias relacionadas ao desfecho principal

Com intuito de reduzir variáveis pós-operatórias que interferissem na ocorrência do desfecho principal, foram avaliados: o comportamento do paciente frente às orientações pós-operatórias e a qualidade da sutura na avaliação de sangramento tardio (24 horas após a exodontia) por um avaliador cego para qual grupo o paciente pertencia (tabela 15).

Todos os pacientes do grupo R seguiram as recomendações pós-operatórias e apresentaram sutura adequada.

Todos os pacientes do grupo DA seguiram as recomendações pós-operatórias. Um paciente do grupo DA apresentou sutura insuficiente, o mesmo que evoluiu com sangramento grau II (coágulo mal-formado).

Um paciente do grupo varfarina não seguiu as recomendações pós-operatórias propostas e um retornou para avaliação do sangramento tardio sem as suturas, porém não apresentaram sangramento pós-operatório.

Tabela 15 - Descrição das variáveis pós-operatórias relacionadas ao desfecho principal segundo grupos e resultado dos testes estatísticos

Variável	Grupo			p
	Rivaroxabana (N = 20)	Dabigatrana ou Apixabana (N = 18)	Varfarina (N = 20)	
Seguiu recomendações PO, n (%)	20 (100)	18 (100)	19 (95)	0,339
Sutura, n (%)				0,342
Adequada	20 (100)	17 (94,4)	19 (95)	
Insuficiente	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)	
Soltou	0 (0)	0 (0)	1 (5)	

Teste da razão de verossimilhanças;

A Tabela 15 mostra que as variáveis pós-operatórias entre os grupos foram estatisticamente semelhantes ($p > 0,05$).

4.5 Características locais e sistêmicas dos pacientes que apresentaram sangramento pós-operatório tardio

Não foi possível analisar os fatores relacionados com a ocorrência de sangramento pós-operatório, visto que o número de pacientes que apresentaram sangramento foi baixo. A tabela 18 lista as características dos pacientes que apresentaram sangramento pós-operatório.

Analisando isoladamente os pacientes que apresentaram sangramento, ambos os pacientes do grupo DA utilizavam apixabana 5 mg. O paciente que apresentou sangramento grau 2 foi classificado com escore HAS-BLED alto, o dente extraído foi um molar superior devido à cárie extensa, com inflamação

gengival associada (ISS de 50%) e a cirurgia necessitou de retalho mucoperiosteal e osteotomia. O outro paciente que apresentou sangramento menor grau 1 foi classificado com escore HAS-BLED moderado, o dente extraído foi um molar inferior devido cárie extensa e apresentava inflamação gengival associada (ISS de 50%).

Dois pacientes em uso de varfarina apresentaram sangramento menor grau 1, ambos extraíram o canino superior, apresentaram HAS-BLED moderado, ISS de 100%. Um deles apresentava INR de 2.5 e outro INR de 2.6. O motivo da extração de um era por cárie extensa e o outro por doença periodontal.

Tabela 16 – Características sistêmicas e odontológicas dos pacientes com sangramento pós-operatório

Grupo	Gênero	Idade	Droga	HAS-BLED	CICr	Contagem plaquetas	Nº/Dente extraído	Mobilidade	ISS	Perda NCI	Tipo cirurgia	Duração da cirurgia	Sangramento
DA	Masc	38	Apixaban 5mg	3	110,68 mL/min	204.000	1 Molar	0	50%	Leve	Simples	25 min	Grau 1
DA	Masc	69	Apixaban 5mg	2	102,95 mL/min	150.000	1 Molar	1	50%	Moderada	Retalho + osteotomia	38 min	Grau 2
Varfarina	Masc	63	Varfarin (INR=2.6)	2	71 mL/min	160.000	1 Canino	1	100%	Severa	Simples	16 min	Grau 1
Varfarina	Masc	55	Varfarin (INR=2.5)	2	88,54 mL/min	178.000	1 Canino	1	100%	Moderada	Simples	16 min	Grau 1

DISCUSSÃO

Analisando o cenário atual, encontramos revisões sistemáticas, ensaios clínicos não randomizados e estudos retrospectivos. A tabela 20 apresenta o histórico dos estudos encontrados na literatura relacionados com procedimentos cirúrgicos odontológicos em pacientes em uso crônico dos DOAC. Podemos observar que as primeiras publicações, a partir de 2010, são revisões da literatura e relatos de casos sem consenso sobre a suspensão ou não dos DOAC em procedimentos cirúrgicos odontológicos. Inicialmente encontramos artigos indicando a suspensão dos DOAC variando de 24 horas^{21,84}, 48 horas⁵⁶ e 2 a 5 dias^{85,86} antes do procedimento cirúrgico com baixo risco de sangramento.

Porém, em estudos recentes, os autores são unânimes em indicar a não suspensão do anticoagulante em procedimentos com baixo risco de sangramento (extrações de 1 a 3 dentes, raspagem periodontal, inserção de 1 a 2 implantes, biópsias de tecido mole ≤ 1 cm)^{52,61,68,70,74,76,87-89}. Os especialistas da *European Heart Rhythm Association* (EHRA) também sugerem a não suspensão da terapia com DOAC em cirurgias com baixo risco de sangramento e realizar as intervenções no nível plasmático mínimo (≥ 12 após a última ingestão)^{5,90}

Apenas dois estudos prospectivo sugerem a suspensão dos DOACs 24 horas antes das exodontias^{84,91}. No estudo de Patel et al. (2017) foi observado sangramento menor em 13,5% dos pacientes⁸⁴ e no estudo de Miclotte et al. (2017), 46,1% dos pacientes apresentaram sangramento menor⁹¹. No entanto,

apesar da suspensão, os resultados demonstraram que as taxas de sangramento pós-operatórios foram semelhantes ou maiores quando comparadas aos estudos nos quais a medicação foi mantida (36%⁷⁶; 29,6%⁸⁸; 16,2%⁷⁴; 18,4%⁹⁵; 9,7%⁸⁷; 7,6%⁶¹; 7,5%¹²; 6,9%⁷⁰; 3,1%⁵²).

Não há evidência de que haja relação entre os parâmetros de coagulograma obtidos em exames laboratoriais e a ocorrência de hemorragia em pacientes medicados com DOAC⁴⁵. O estudo de Brenan et al (2020), dosou o nível plasmático dos DOACs antes das extrações dentárias e não foi possível determinar um valor abaixo do qual as cirurgias pudessem ser realizadas com segurança, visando prevenção de sangramentos. Assim, os autores não recomendam sua dosagem plasmática prévia ao procedimento, com o objetivo de prever o risco de sangramento. Eles apoiam a prática de padronizar medidas preventivas com base na farmacocinética dos DOACs⁷⁶.

Para os AVK já é bem estabelecido sobre a não suspensão da varfarina em procedimentos cirúrgicos com baixo risco de sangramento, quando o INR está abaixo de 3.5^{53,54,55,77}. Entretanto para os DOAC ainda não há um consenso quanto ao manejo frente a cirurgias odontológicas^{18,51,56,57}. Uma pesquisa recente demonstrou que 94% dos dentistas mantêm a varfarina em extrações dentárias, mas 62% deles interrompem a terapia com os DOAC⁹².

O protocolo proposto em nosso estudo baseou-se nas características inerentes aos DOAC, como a farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis e no fato de apresentarem taxas de sangramentos semelhantes à varfarina, evidenciado em ensaios clínicos prévios^{52,61,74,76,95}.

Em um meta-análise publicada em 2016, em pacientes anticoagulados com AVK submetidos a extrações dentárias, a incidência de sangramento no pós-operatório foi de 11%⁵⁸. E quando presentes, os sangramentos foram facilmente controlados com medidas hemostáticas locais⁵⁹. Wahl et al. (2015), em sua revisão da literatura mostraram que dos 11,381 procedimentos cirúrgicos odontológicos realizados sem a suspensão dos AVK, 99% dos pacientes que apresentaram sangramento pós-operatório foram controlados com medidas hemostáticas locais⁵⁹. Com isso, esperou-se uma hemostasia satisfatória e, caso o paciente apresentasse sangramento pós-operatório, este seria controlável por manobras hemostáticas locais.

Os DOACs apresentam farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis e, portanto, seu efeito anticoagulante está diretamente relacionado às concentrações plasmáticas. A máxima concentração é atingida em torno de duas horas após a ingestão^{8,20} e a eliminação é bi-exponencial, ou seja, grande quantidade é metabolizada em uma primeira passagem, gerando queda significativa da concentração plasmática posteriormente. Em seguida há uma fase de eliminação lenta^{10,8}. Assim, nossa proposta foi de realizar a cirurgia no período de menor concentração plasmática: cerca de oito horas ($\pm 1h$) após a última ingestão da dabigatrana e apixabana e 14 horas ($\pm 1h$) da rivaroxabana, proporcionando também tempo suficiente para a formação de um coágulo organizado e estável até o pico de ação da dose subsequente.

Além disso, deve-se ter a consciência que a suspensão dos DOAC aumenta o risco de eventos tromboembólicos, que podem ocasionar sequelas permanentes e até a morte, enquanto o sangramento intraoral é passível de

reconhecimento precoce e controle com medidas hemostáticas locais^{15,26,47,50}. A amostra avaliada nesse estudo, apresentava escore CHA₂DS₂-VASC alto em 80% dos pacientes no grupo R, 88,9% no grupo DA e 95% do grupo controle, o que supõe um elevado risco eventos TE em caso de suspensão do anticoagulante.

Intervenções em múltiplos dentes em uma mesma sessão aumentam o risco de sangramento. Geralmente extrações que envolvem mais de quatro elementos dentários aumentam o risco de sangramento pós-operatório^{68,89,93}. Abayon et al. (2016) relatou um sangramento significativo um dia após a extração de nove dentes simultâneos em um paciente em uso de rivaroxabana⁹³. Breik et al. (2014) apresentou um caso de sangramento importante após extrair 18 dentes em uma única sessão de um paciente que tomava dabigatrana²⁶.

Estudo recente de Buchbender et al. (2021) avaliou a correlação de eventos hemorrágicos com os procedimentos cirúrgicos (extração unitária, extrações de ≤ 3 dentes ou extrações de >3 dentes) em pacientes em uso de AVK, DOAC ou antiplaquetários em comparação com indivíduos não anticoagulados. Foi observado diferença estatisticamente significativa de sangramento pós-operatório em extrações de >3 dentes ($p=0,013$) e entre o grupo de pacientes anticoagulados em relação ao grupo controle ($p=0,000$). Por isso preconizamos a extração de até três dentes adjacentes. Caso necessário a extração de mais dentes, estas devem ser planejadas em outras sessões.

Todos os estudos clínicos encontrados na literatura indicaram o uso de medidas hemostáticas locais em cirurgias de pacientes anticoagulados. As técnicas mais recomendadas são esponja de gelatina^{12,52,74,93}, celulose^{12,26,61,65,73,76,94,95}, e ácido tranexâmico^{61,65,70,88}. Em nosso estudo,

utilizamos o ácido tranexâmico devido à facilidade de manuseio, custo e eficácia do método.

Cinco ensaios clínicos não randomizados avaliaram o sangramento pós-operatório em extrações simples ou múltiplas em pacientes em uso de DOAC vs. AVK. Todos recomendaram a não suspensão do anticoagulante, tanto os DOAC como os AVK, em situações de baixo risco de sangramento^{52,61,74,76,95}. Em todos os estudos não houve diferença estatística no sangramento pós-operatório entre os grupos DOAC e AVK ($p < 0,05$), assim como encontrado em nosso estudo ($p = 0,324$).

Hua et al. (2021) realizaram uma meta-análise dos artigos que avaliaram o sangramento após extrações dentárias em pacientes com DOAC x AVK e não encontraram diferença significativa entre os diferentes tipos de DOACs e a varfarina⁵⁷.

A incidência de sangramento no grupo da varfarina em nosso estudo foi de 10%, corroborando com a literatura, que descreve uma média de 8,8% a 43% de sangramento após exodontias^{54,61,74,76,96}.

Não há um consenso na definição de sangramento maior e menor em odontologia. Morimoto et al. (2016) e Mauriprivez et al. (2016) definiram sangramento pós-operatório como aquele que não é contido após compressão com gaze^{73,74}, já Hanken et al. (2016), Yoshikawa et al. (2019), Berton et al. (2019) e Brennan et al. (2020) definem como sangramento aquele que necessite de intervenção pelo profissional^{52,61,75,76}. Em nosso estudo adotamos a classificação de sangramento maior de Lockhart et al. (2003)⁷⁹ e da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia⁷⁸ e, para sangramento menor, a proposta por Iwabuchi et al. (2014)⁷⁷, adaptado pela nossa equipe.

Para tornar a avaliação do sangramento pós-operatório mais fidedigna, além de o avaliador ser cego para qual anticoagulante o paciente utilizava, todos pacientes compareceram ao serviço para a avaliação presencial 24 horas após a cirurgia. Ao contrário dos estudos de Mauprivez et al. (2016), Brennan et al. (2020), Yoshikawa et al. (2019) e Buchbender et al. (2021), em que a presença ou ausência do sangramento era relatada pelo paciente por telefone ou eventualmente, quando o paciente procurava o ambulatório devido ao sangramento ou no pós operatório de sete a 10 dias^{52,74,76,88}.

No planejamento da exodontia é importante considerar o horário da ingestão do DOAC, o horário que a cirurgia será realizada e o horário da ingestão do anticoagulante após o procedimento cirúrgico^{52,74}. Entretanto, os estudos clínicos encontrados na literatura demonstram apenas os resultados dos desfechos e não um protocolo bem estabelecido de como intervir com segurança. Apenas Yoshikawa et al. (2019) sugeriu realizar os procedimentos após 6 horas da última ingestão dos DOACs, período em que o DOAC se encontra em menor concentração na corrente sanguínea^{52,97}, raciocínio semelhante ao praticado no protocolo proposto.

Mauprivez et al. (2016) observaram que o sangramento ocorreu nos pacientes em que a cirurgia foi realizada em menos de três horas da última ingestão do DOAC, por isso eles indicam realizar as exodontias após quatro a seis horas da última ingestão do DOAC⁷⁴. Apesar de apresentar métodos semelhante ao nosso estudo, os autores não estipularam um horário para realizar a cirurgia e não avaliaram a condição periodontal do dente extraído.

Caliskan et al. (2017) comparou o sangramento pós-operatório em pacientes em uso de DOAC ou AVK, na vigência da anticoagulação, após

exodontias unitárias. Os autores excluíram os pacientes que apresentavam infecção ou inflamação no dente a ser extraído, dentes que apresentavam condições que poderiam complicar a extração (raízes dilaceradas, cáries ou restaurações extensas, anquilose ou hipercementose). O método de classificação de sangramento foi semelhante ao apresentado em nosso estudo: sem sangramento, sangramento leve contido com gaze, sangramento moderado controlado com agentes hemostáticos e sangramento severo com necessidade de hospitalização⁹⁵. Apesar de tornar o estudo mais homogêneo, ele não mostra a prática do mundo real. Em nossa pesquisa realizamos a exodontia de todos os dentes com indicação de extração, com exceção de dentes inclusos ou decíduos, e caracterizamos os fatores de risco para o sangramento: inflamação nos tecidos de suporte dentário (perda de NCI, ISS, mobilidade dentária), duração da cirurgia, número de dentes extraídos e sua nomenclatura (incisivo, canino, pré-molar ou molar) e a necessidade de osteotomia e/ou retalho mucoperiosteal.

Outro estudo prospectivo que limita o que ocorre no mundo real comparou o sangramento pós-operatório de pacientes em uso de DOAC (n=65) vs. AVK (n=65) apenas em exodontia unitária. Apresentavam dois critérios de exclusão difíceis de serem manejados na prática clínica: pacientes em que o tempo operatório ultrapassasse 15 minutos ou houvesse necessidade de retalho mucoperiosteal e/ou osteotomia⁶¹. Fatores difíceis de serem controlados no mundo real, visto que dependem da aptidão do cirurgião, cooperação do paciente e dificuldade operatória. Em nosso estudo, a mediana do tempo operatório variou de 17 a 25 minutos, além disso, foi necessário osteotomia e/ou retalho mucoperiosteal em 15,5% dos pacientes.

A maioria dos estudos não reportaram o HAS-BLED dos grupos, dado importante para análise da amostra estudada⁵⁷. Estudo retrospectivo recente de Iwata et al. (2022), investigou fatores de risco relacionados com o sangramento pós-operatório após extrações dentárias em pacientes anticoagulados com varfarina ou DOAC. Os autores verificaram que extrações múltiplas e escore de HAS-BLED > 3 pontos foram os fatores estatisticamente significativos relacionados com sangramento pós-operatório⁹⁸.

Yoshikawa et al. (2019), avaliaram o sangramento pós-operatório em pacientes em uso de DOAC em comparação com a varfarina e os fatores de risco relacionados ao sangramento. Observaram sangramento pós-operatório em quatro pacientes em uso de DOAC (3,1%). Entretanto, somente era considerado sangramento pós-operatório quando o paciente relatava ao pesquisador e era necessário a intervenção profissional para hemostasia⁵², o que seria considerado sangramento grau II pelo nosso estudo. Assim como em nosso estudo, os autores basearam-se na farmacocinética dos DOAC para realizar o procedimento no momento mais seguro, no entanto, não diferenciaram os diversos DOAC, como também não avaliaram o grau de inflamação e perda óssea dos dentes extraídos. Outro fator relevante foi o fato de que os autores não excluíram pacientes em uso concomitante de medicações que interferiam na hemostasia (antiagregantes plaquetários)⁵², o que limitou a análise do sangramento relacionado com os DOAC.

O uso concomitante de antiplaquetários também não foi excluído nos estudos de Yagyu et al. (2017)⁸⁷, Lababidi et al. (2018)¹², Brennan et al. (2020)⁷⁶, Inokoshi et al. (2021)⁹⁶ e Buchbender et al. (2021)⁸⁸. Para eliminar fatores que pudessem interferir na taxa de sangramento excluímos os pacientes

em uso concomitante de antiagregantes plaquetários ou heparina, portadores de distúrbios da coagulação, renais crônicos graves ($\text{ClCr} \leq 30$) e hepatopatas graves.

Assim como em nosso estudo, Yoshikawa et al. (2019) e Brennan et al. (2019) diferenciaram as exodontias em simples (quando se utilizou apenas elevadores ou fórceps para extração dental) ou cirúrgica (nas quais houve necessidade de osteotomia e/ou retalho mucoperiosteal)^{52,76}. Brennan et al. (2020) também analisou o número de dentes extraídos, a presença de inflamação gengival, doença periodontal e se o dente era localizado na região posterior ou anterior. Esses são importantes dados a serem avaliados, já que o maior traumatismo cirúrgico, a inflamação do local operado e o tamanho da área cirúrgica interferem no risco de sangramento pós-operatório^{68,76}. Em nossa pesquisa utilizamos uma classificação periodontal cientificamente padronizada. O anestésico de escolha de ambos os autores foi a lidocaína 2% com 1:80.000 de epinefrina. Optamos pela lidocaína 2% com 1:100.00 de epinefrina devido ao baixo risco de toxicidade e por ser comprovadamente segura em pacientes cardiopatas⁹⁹⁻¹⁰³.

A maioria das publicações não classificou o grau de doença periodontal e de inflamação gengival dos dentes extraídos, uma informação relevante quando se avalia sangramento após exodontias, de acordo com Soares et al. (2015), Blinder et al. (2001) e Carter e Goss (2003). Esses autores observaram maior taxa de sangramentos pós-operatórios após extrações dentárias devido fatores periodontais. O alto grau de inflamação e a quantidade de tecido de granulação no local operado podem explicar esses achados^{63,104,105}. Dos quatro pacientes da nossa casuística que apresentaram sangramento, três apresentavam doença

periodontal. Dois deles apresentaram sangramento na sondagem em 100% dos pontos avaliados e dois em 50% dos pontos. Nenhum possuía dentes com mobilidade significativa.

Manfredi et al. (2019) realizaram uma meta-análise para avaliar a taxa de sangramento em pacientes anticoagulados após procedimentos odontológicos cirúrgicos. Incluíram 21 estudos: dez ensaios clínicos, oito estudos retrospectivos e três séries de casos. Havia uma grande heterogeneidade entre os estudos em relação aos métodos utilizados: descontinuidade ou não do anticoagulante, tempo para o início da cirurgia após a ingestão do medicamento, tipo de procedimento cirúrgico, método de hemostasia local, classificação do tipo de sangramento (maior e menor). Essas diferenças dificultam a comparação entre os estudos, além de não haver estudos randomizados incluídos na metanálise. Os estudos analisados apresentaram uma taxa de 11,8% (59/497) de sangramentos pós-operatórios em pacientes nos quais não suspenderam os DOAC e 13,5% (27/200) de sangramentos em pacientes nos quais descontinuaram. Todos os sangramentos foram contidos com medidas hemostáticas locais⁵¹. A incidência de sangramento dos pacientes em uso de DOACS em nosso estudo foi menor do que a encontrada na literatura (5,26%). Devido à pequena incidência de sangramento pós-operatório no estudo, não foi possível calcular a associação entre eventos hemorrágicos e fatores locais ou sistêmicos.

Analisando os quatro pacientes com sangramentos, dois utilizavam apixabana 5mg e dois varfarina. Três pacientes apresentavam escore HAS-BLED moderado e um severo. Os dentes extraídos foram molares ou caninos, com boa implantação óssea e inflamação gengival. No paciente que apresentou

coágulo mal-formado (sangramento grau 2) foi necessário realizar retalho mucoperiosteal e osteotomia no transoperatório, o procedimento teve duração de 38 min, o que ocasionou maior trauma cirúrgico. Além disso, na avaliação pós-operatória, o profissional classificou a sutura como insuficiente.

Extração de dentes posteriores com necessidade de retalho mucogengival e osteotomia exigem técnicas mais complexas e causam maior injúria tecidual⁷⁶. Sangramentos tendem a ocorrer após cirurgias mais traumáticas, como extrações de dentes mais inseridos no alvéolo, com inflamação gengival e quando há necessidade de retalho mucogengival e osteotomia no transoperatório. Brennan et al. (2020) também reportaram que a extração de dentes posteriores envolvendo maior superfície de osso alveolar e cirurgias com retalho mucogengival e osteotomia, são procedimentos tecnicamente mais difíceis, e causam maiores danos teciduais, o que predispõe a um maior risco de sangramento⁷⁶.

O grupo R não apresentou sangramento (menor ou maior), um dado que corrobora com o estudo de Yoshikawa et al. (2019)⁵². Essa observação pode ser justificada pelo fato da rivaroxabana ser ingerida uma vez ao dia, o que possibilita maior tempo para formação do coágulo após a exodontia, até o próximo pico de concentração plasmática da medicação.

Os resultados desse estudo preliminar demonstram que o protocolo proposto de tratamento odontológico nos pacientes em uso ininterrupto de DOACs é factível e aparentemente seguro, desde que sejam respeitados os vales e picos de ação destes fármacos. Estes animadores resultados iniciais precisam ser estendidos a um maior número de pacientes.

SEGUIMENTO DO PACIENTE

Após a coleta de dados, os pacientes seguiram com o tratamento odontológico planejado na Unidade de Odontologia do InCor até a alta odontológica, quando necessário.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo não pôde ser randomizado, pois os pacientes selecionados já estavam anticoagulados com DOAC ou varfarina previamente à sua inclusão.

Pelo fato de a pesquisa ser realizada em um hospital público e durante a pandemia do COVID-19, não foi possível completar o número da amostra esperada no seu planejamento (n=60), optando-se por finalizá-la com 58 pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nenhum paciente apresentou hemorragia maior e poucos pacientes apresentaram sangramento menor após serem submetidos à exodontia sem suspensão do DOAC, seguindo o protocolo proposto. Assim como todos os sangramentos foram facilmente controlados com medidas hemostáticas locais. O que sugere que o protocolo proposto é reprodutível, parece ser seguro na prática clínica e passível de ser estendido para um maior número de pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1 Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Kuniyoshi R, Teixeira R. *II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial*. Arq Bras Cardiol. 2016;106(2):1-22.
- 2 Hindricks G, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal, ehaa612. 29 August 2020.
- 3 Camm AJ, Al-Khatib SM, Calkins H, Halperin JL, Kirchhof P, Lip GY, Nattel S, Ruskin J, Banerjee A, Blendea D, Guasch E, Needleman M, Savelieva I, Viles-Gonzalez J, Williams ES. *A proposal for new clinical concepts in the management of atrial fibrillation*. Am Heart J. 2012;164(3):292-302 e1.
- 4 January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 9;74(1):104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011. Epub 2019 Jan 28. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 30;74(4):599. PMID: 30703431.
- 5 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H, Group ESCSD. *The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation*. European heart journal. 2018;39(16):1330-93.
- 6 Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzyllo W, Thomas L, Wallentin L. *Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial*. Eur Heart J. 2014;35(28):1864-72.
- 7 Tendra M, Syzdol M, Parma Z. *ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation?* Cardiol J. 2012;19(1):4-10.
- 8 Gong IY, Kim RB. *Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban*. Can J Cardiol. 2013;29(7 Suppl):S24-33.
- 9 Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the*

- special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33(21):2719-47.*
- 10 Filho M, Dalmo A, Moreira R, Lorga A, Sosa E, Atié J, Pimenta J, Andrade S, Fagundes M, Kuniyoshi R. *Diretriz de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol. 2003;81:1-24.*
- 11 Choi SY, Kim MH, Lee KM, Cho YR, Park JS, Kim SW, Kim JK, Chung M, Yun SC, Lip GYH. *Anticoagulant Therapy in Initially Low-Risk Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Develop Risk Factors. J Am Heart Assoc. 2020;9(16):e016271.*
- 12 Lababidi E, Breik O, Savage J, Engelbrecht H, Kumar R, Crossley CW. *Assessing an oral surgery specific protocol for patients on direct oral anticoagulants: a retrospective controlled cohort study. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2018;47(7):940-6.*
- 13 Silvestre L, Ministro A, Evangelista A, Pedro LM. *Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilação auricular. . Angiol Cir Vasc. 2012;8(1):6-11.*
- 14 Curto A, Albaladejo A, Alvarado A. *Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): Dabigatran. Journal of clinical and experimental dentistry. 2017;9(2):e289-e93.*
- 15 Engelen ET, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, van Galen KP. *Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;7:CD012293.*
- 16 Ferrandis R, Castillo J, Andrés J, Gomar C, Luque AG, Hidalgo F, Llau JV, Sierra P, Torres LM. *The perioperative management of new direct oral anticoagulants: a question without answers. Thrombosis and Haemostasis. 2013;110(3):515-22.*
- 17 Little JW. *New oral anticoagulants: will they replace warfarin? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;113(5):575-80.*
- 18 Firriolo FJ, Hupp WS. *Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;113(4):431-41.*
- 19 Marques MA. *Os novos anticoagulantes orais no Brasil. Jornal Vascular Brasileiro. 2013;12:185-6.*
- 20 Silva VM, Scanavacca M, Darrieux F, Cavalheiro C, Strunz CC. *Routine Coagulation Tests in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Under Dabigatran and Rivaroxaban Therapy: An Affordable and Reliable Strategy? Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2019;25:1076029619835053.*
- 21 Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, Connolly G. *Novel anticoagulants: general overview and practical considerations for dental practitioners. Oral Dis. 2015.*
- 22 Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S, Subcommittee on the Control of Anticoagulation of the International Society on T, Haemostasis. *Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2015;13(6):1154-6.*

- 23 Johnston S. *An evidence summary of the management of the care of patients taking novel oral antiplatelet drugs undergoing dental surgery.* Journal of the American Dental Association. 2016;147(4):271-7.
- 24 Ryn JV, Stangier J, Sebastian H, Liesenfeld KH, Wolfgang W, Feuring M. *Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity.* Thrombosis and Haemostasis. 2010;103(6):1116-27.
- 25 Curto A, Albaladejo A. *Implications of apixaban for dental treatments.* Journal of clinical and experimental dentistry. 2016;8(5):e611-e4.
- 26 Breik O, Cheng A, Sambrook P, Goss A. *Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran.* Aust Dent J. 2014;59(3):296-301; quiz 401.
- 27 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).* Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429.
- 28 Romond KK, Miller CS, Henry RG. *Dental management considerations for a patient taking dabigatran etexilate: a case report.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013;116(3):e191-5.
- 29 Davis C, Robertson C, Shivakumar S, Lee M. *Implications of Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice.* J Can Dent Assoc. 2013;79:d74.
- 30 Baglin T, Keeling D, Kitchen S. *Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology.* British Journal of Haematology. 2012;159:427–9.
- 31 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.
- 32 Hong C, Intekhab I. *Anti-Thrombotic Therapy: Implications for Invasive Outpatient Procedures in Dentistry.* J Blood Disorders Transfusion. 2013;4(6):1-7.
- 33 em: AAndvsD. www.portal.anvisa.gov.br. 2013.
- 34 Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. *Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban.* Clin Pharmacokinet. 2014;53(1):1-16.
- 35 Turpie AGG, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Haas S. *Management consensus guidance for the use of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor.* Thrombosis and Haemostasis. 2012;108(5):801-1007.
- 36 Weinz C, Schwarz T, Kubitza D, Mueck W, Lang D. *Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans.* Drug Metab Dispos. 2009;37(5):1056-64.

- 37 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med. 2011;365:883–91.
- 38 Haas S, Bode C, Norrving B, Turpie A. *Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk*. Vascular Health and Risk Management. 2014;10:101–14.
- 39 Costantinides F, Rizzo R, Pascazio L, Maglione M. *Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications*. BMC Oral Health. 2016;16(1):5.
- 40 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92.
- 41 Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, Nordio F, Murphy SA, Kimura T, Jin J, Lanz H, Mercuri M, Braunwald E, Antman EM. *Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial*. J Am Heart Assoc. 2016;5(5).
- 42 Nicolau AM, Corbalan R, Nicolau JC, Ruff CT, Zierhut W, Kerschnitzki M, Duris T, Juul-Möller S, Voitk J, Trevisan M, Nordio F, Antman EM, Giugliano RP. *Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin according to the burden of diseases in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial*. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020;6(3):167-75.
- 43 Lim HY, Ho P. *Direct Oral Anticoagulants in Dental Patients Including the Frail Elderly Population*. Dent J (Basel). 2016;4(1).
- 44 Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. *Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity*. The New England journal of medicine. 2015;373(25):2413-24.
- 45 Thean D, Alberghini M. *Anticoagulant therapy and its impact on dental patients: a review*. Aust Dent J. 2015.
- 46 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. *European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Europace. 2013;15(5):625-51.
- 47 Scott A, Gibson J, Crighton A. *The management of dental patients taking new generation oral anticoagulants*. Prim Dent J. 2014;3(4):54-8.
- 48 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. *A novel user-friendly score (has-bled) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey*. Chest. 2010;138(5):1093-100.
- 49 Oliveira R, Griloa S, Moreira C, Santosa J, Feitor R, Moreira R, Rocha M. *Um estudo de qualidade numa unidade de saúde familiar para a melhoria da qualidade da terapêutica profilática antitrombótica prescrita a doentes com fibrilhação auricular*. Rev Port Cardiol. 2014;32(2):89-94.

- 50 Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwyed A, Alabdulaaly A, Ciancio S. *Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction*. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2006;4(3):689-91.
- 51 Manfredi M, Dave B, Percudani D, Christoforou J, Karasneh J, Diz Dios P, Glick M, Kumar N, Lockhart PB, Patton LL. *World workshop on oral medicine VII: Direct anticoagulant agents management for invasive oral procedures: A systematic review and meta-analysis*. Oral Dis. 2019;25 Suppl 1:157-73.
- 52 Yoshikawa H, Yoshida M, Yasaka M, Yoshida H, Murasato Y, Fukunaga D, Shintani A, Okada Y. *Safety of tooth extraction in patients receiving direct oral anticoagulant treatment versus warfarin: a prospective observation study*. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2019.
- 53 Hong C, Napenas JJ, Brennan M, Furney S, Lockhart P. *Risk of postoperative bleeding after dental procedures in patients on warfarin: a retrospective study*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;114(4):464-8.
- 54 Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. *Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial*. Br J Oral Maxillofac Surg. 2002;40(3):248-52.
- 55 Sivoletta S, De Biagi M, Brunello G, Berengo M, Pengo V. *Managing dentoalveolar surgical procedures in patients taking new oral anticoagulants*. Odontology. 2015;103(3):258-63.
- 56 Fakhri HR, Janket SJ, Jackson EA, Baird AE, Dinnocenzo R, Meurman JH. *Tutorial in oral antithrombotic therapy: biology and dental implications*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013;18(3):e461-72.
- 57 Hua W, Huang Z. *Bleeding Outcomes After Dental Extraction in Patients Under Direct-Acting Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Pharmacol. 2021;12:702057.
- 58 Yang S, Shi Q, Liu J, Li J, Xu J. *Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis*. BMC Oral Health. 2016;16(1):81.
- 59 Wahl MJ. *Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy*. Journal of the American Dental Association. 2000;131(1):77-81.
- 60 Fontana P, Robert-Ebadi H, Bounameaux H, Boehlen F, Righini M. *Direct oral anticoagulants: a guide for daily practice*. Swiss Med Wkly. 2016;146:w14286.
- 61 Berton F, Costantinides F, Rizzo R, Franco A, Contarin J, Stacchi C, Maglione M, Visintini E, Di Lenarda A, Di Lenarda R. *Should we fear direct oral anticoagulants more than vitamin K antagonists in simple single tooth extraction? A prospective comparative study*. Clinical oral investigations. 2018.
- 62 Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. *Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study*

- Group on Thrombosis and Haemostasis. Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(12):669-76.
- 63 Soares EC, Costa FW, Bezerra TP, Nogueira CB, de Barros Silva PG, Batista SH, Sousa FB, Sá Roriz Fonteles C. *Postoperative hemostatic efficacy of gauze soaked in tranexamic acid, fibrin sponge, and dry gauze compression following dental extractions in anticoagulated patients with cardiovascular disease: a prospective, randomized study.* Oral Maxillofac Surg. 2015;19(2):209-16.
- 64 Kwak EJ, Nam S, Park KM, Kim SY, Huh J, Park W. *Bleeding related to dental treatment in patients taking novel oral anticoagulants (NOACs): a retrospective study.* Clinical oral investigations. 2018.
- 65 Hassona Y, Malamos D, Shaqman M, Baqain Z, Scully C. *Management of dental patients taking direct oral anticoagulants: Dabigatran.* Oral Diseases. 2017;24:228-32.
- 66 Clemm R, Neukam FW, Rusche B, Bauersachs A, Musazada S, Schmitt CM. *Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study.* Clin Oral Implants Res. 2015.
- 67 Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. *Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry.* European heart journal. 2014;35(28):1888-96.
- 68 Cocero N, Basso M, Grosso S, Carossa S. *Direct Oral Anticoagulants and Medical Comorbidities in Patients Needing Dental Extractions: Management of the Risk of Bleeding.* Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2019;77(3):463-70.
- 69 Lanau N, Mareque J, Giner L, Zabalza M. *Direct oral anticoagulants and its implications in dentistry. A review of literature.* Journal of clinical and experimental dentistry. 2017;9(11):e1346-e54.
- 70 Gómez-Moreno G, Fernandez-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, de Carlos F, Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. *Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran.* Clinical Oral Implants Research. 2018;29:644-8.
- 71 Sindet-Pedersen S, Gram J, Jespersen J. *The possible role of oral epithelial cells in tissue-type plasminogen activator-related fibrinolysis in human saliva.* Journal of dental research. 1990;69(6):1283-6.
- 72 Wahl MJ, Pinto A, Kilham J, Lalla RV. *Dental surgery in anticoagulated patients--stop the interruption.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119(2):136-57.
- 73 Morimoto Y, Yokoe C, Imai Y, Sugihara M, Futatsuki T. *Tooth extraction in patients taking nonvitamin K antagonist oral anticoagulants.* Journal of dental sciences. 2016;11(1):59-64.
- 74 Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, Goudot P, Lesclous P, Descroix V. *Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016;122(5):e146-e55.
- 75 Hanken H, Grobe A, Heiland M, Smeets R, Kluwe L, Wikner J, Koehnke R, Al-Dam A, Eichhorn W. *Postoperative bleeding risk for oral surgery*

- under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. Clinical oral investigations.* 2016;20(6):1279-82.
- 76 Brennan Y, Gu Y, Schifter M, Crowther H, Favaloro EJ, Curnow J. *Dental extractions on direct oral anticoagulants vs. warfarin: The DENTST study.* Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(2):278-84.
- 77 Iwabuchi H, Imai Y, Asanami S, Shirakawa M, Yamane GY, Ogiuchi H, Kurashina K, Miyata M, Nakao H, Imai H. *Evaluation of postextraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: a cross-sectional, multicentre, observational study.* BMJ Open. 2014;4(12):e005777.
- 78 Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. *Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients.* J Thromb Haemost. 2010;8(1):202-4.
- 79 Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. *Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs.* British dental journal. 2003;195(9):495-501.
- 80 Carranza F, Newman M, Takei H, Klokkevold P. *Periodontia Clínica.* 12 ed 2016.
- 81 Armitage G. *Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions.* Ann Periodontol. 1999;4(1):1-6.
- 82 Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G, Jr. *Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association.* Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1997;25(6):1448-58.
- 83 KIRKWOOD B, STERNE J. *Essential medical statistics.* Science B, editor 2006.
- 84 Patel J, Woolcombe S, Patel R, Obisesan O, Roberts L, Bryant C, Arya R. *Managing direct oral anticoagulants in patients undergoing dentoalveolar surgery.* British dental journal. 2017;24:245-9.
- 85 van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. *Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity.* Thrombosis and haemostasis. 2010;103(6):1116-27.
- 86 Spyropoulos AC, Douketis JD. *How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery.* Blood. 2012;120(15):2954-62.
- 87 Yagyu T, Kawakami M, Ueyama Y, Imada M, Kurihara M, Matsusue Y, Imai Y, Yamamoto K, Kirita T. *Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: a retrospective cohort study.* BMJ Open 2017;7.
- 88 Buchbender M, Schlee N, Kesting MR, Grimm J, Fehlhofer J, Rau A. *A prospective comparative study to assess the risk of postoperative bleeding after dental surgery while on medication with direct oral anticoagulants, antiplatelet agents, or vitamin K antagonists.* BMC Oral Health. 2021;21(1):504.

- 89 Lupi SM, Rodriguez Y Baena A. *Patients Taking Direct Oral Anticoagulants (DOAC) Undergoing Oral Surgery: A Review of the Literature and a Proposal of a Peri-Operative Management Protocol*. Healthcare (Basel). 2020;8(3).
- 90 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. *Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Europace. 2015;17(10):1467-507.
- 91 Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje JO, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, Politis C. *Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study*. Clin Oral Investigations. 2017;21:2183-8.
- 92 Precht C, Demirel Y, Assaf AT, Pinnschmidt HO, Knipfer C, Hanken H, Friedrich RE, Wikner J. *Perioperative Management in Patients With Undergoing Direct Oral Anticoagulant Therapy in Oral Surgery - A Multicentric Questionnaire Survey*. In Vivo. 2019;33(3):855-62.
- 93 Abayon M, Kolokythas A, Harrison S, Elad S. *Dental management of patients on direct oral anticoagulants: Case series and literature review*. Quintessence Int. 2016;47(8):687-96.
- 94 Andrade MVS, Andrade LAP, Bispo AF, Freitas LA, Andrade MQS, Feitosa GS, Feitosa-Filho GS. *Evaluation of the Bleeding Intensity of Patients Anticoagulated with Warfarin or Dabigatran Undergoing Dental Procedures*. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):394-9.
- 95 Caliskan M, Tukul HC, Benlidayi ME, Deniz A. *Is it necessary to alter anticoagulation therapy for tooth extraction in patients taking direct oral anticoagulants?* Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal. 2017;22(6):e767-e73.
- 96 Inokoshi M, Kubota K, Yamaga E, Ueda K, Minakuchi S. *Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under anticoagulant therapy*. Clin Oral Investig. 2021;25(4):2363-71.
- 97 Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. *The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects*. Br J Clin Pharmacol. 2007;64(3):292-303.
- 98 Iwata E, Tachibana A, Kusumoto J, Hasegawa T, Kadoya R, Enomoto Y, Takata N, Akashi M. *Risk factors associated with post-extraction bleeding in patients on warfarin or direct-acting oral anticoagulants: a retrospective cohort study*. Oral and maxillofacial surgery. 2022.
- 99 Laragnoit AB, Neves RS, Neves IL, Vieira JE. *Locoregional anesthesia for dental treatment in cardiac patients: a comparative study of 2% plain lidocaine and 2% lidocaine with epinephrine (1:100,000)*. Clinics (Sao Paulo). 2009;64(3):177-82.
- 100 Oliveira ACG, Neves ILI, Sacilotto L, Olivetti NQS, Santos-Paul MAD, Montano TCP, Carvalho CMA, Wu TC, Grupi CJ, Barbosa SA, Pastore CA, Samesima N, Hachul DT, Scanavacca MI, Neves RS, Darrieux FCC. *Is It Safe for Patients With Cardiac Channelopathies to Undergo Routine Dental Care? Experience From a Single-Center Study*. J Am Heart Assoc. 2019;8(15):e012361.

- 101 Neves IL, Avila WS, Neves RS, Giorgi DM, Santos JF, Oliveira Filho RM, Grupi CJ, Grinberg M, Ramires JA. *Maternal-fetal monitoring during dental procedure in patients with heart valve disease*. Arq Bras Cardiol. 2009;93(5):463-742.
- 102 Santos-Paul MA, Neves IL, Neves RS, Ramires JA. *Local anesthesia with epinephrine is safe and effective for oral surgery in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary disease: a prospective randomized study*. Clinics (Sao Paulo). 2015;70(3):185-9.
- 103 Neves RS, Neves IL, Giorgi DM, Grupi CJ, César LA, Hueb W, Grinberg M. *Effects of epinephrine in local dental anesthesia in patients with coronary artery disease*. Arq Bras Cardiol. 2007;88(5):545-51.
- 104 Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. *Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2001;30(6):518-21.
- 105 Carter G, Goss A. *Tranexamic acid mouthwash--a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2003;32(5):504-7.
- 106 Weitz J, Quinlan D, Eikelboom J. *Periprocedural Management and Approach to Bleeding in Patients Taking Dabigatran*. Circulation. 2012;126:2428-32.
- 107 Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Fernández-Cejas E, Delgado-Ruiz RA, Markovic A, Calvo-Guirado JL. *Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban*. Clin Oral Implants Res. 2015.

ANEXOS

Anexo A – Tabela 17: Propriedades farmacológicas dos anticoagulantes^{1,2,4,14,43,69,74,75}

Características	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana	Varfarina
Fator inibido	Fator IIa	Fator Xa	Fator Xa	Fator Xa	Fatores II, VII, IX, X
Nome comercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®	Marevan®
Dose usual	110 ou 150mg 2x/dia	20 ou 15 mg 1x/dia	2,5 ou 5mg 2x/dia		Variável (0,5 a 16mg 1x/dia)
Início de ação	Rápido	Rápido	Rápido	Rápido	Lento
Término de ação	Curto	Curto	Curto	Curto	Longo
Necessita de monitorização	Não	Não	Não	Não	Sim (TP/INR)
Biodisponibilidade	±6%	±80%	±50%		100%
T Max	2 a 3 horas	2 a 4 horas	2 a 3 horas	1 a 2 horas	4 - 5 dias
Meia-vida plasmática	12 a 17 horas	7 a 13 horas	8 a 15 horas	10 a 14 horas	36-42 horas
Metabolismo	P-gp	P-gp CYP3A4/5 CYP2J2	P-gp CYP3A4/3A5 CYP2J2		CYP2C9 CYP3A4 CYP1A2
Eliminação renal	>80%	66 a 85%	25 a 30%	25%	0%
Eliminação hepática	20%	33%	65%	74%	-
Contra indicações	IRC severa (Clcr<30mL/min) e	Deficiência hepática moderada a	Deficiência hepática severa (<i>Child-Pugh C</i>), IRC		Deficiência hepática e/ou renal severa, úlcera gástrica

	portadores de prótese valvar metálica, gestação e lactação	severa (<i>Child-Pugh B e C</i>) e IRC severa (Clcr<30ml/min), portadores de prótese valvar metálica, gestação e lactação	severa (Clcr<15mL/min)portadores de prótese valvar metálica, gestação e lactação		ativa, gestação e lactação
Interação medicamentosa	Potente inibidor P-gp	Potente inibidor da P-gp e CYP3A4	Potente inibidor da P-gp e CYP3A4		Potencialização Ciprofloxacina Cotrimoxazol Eritromicina Azitromicina Fluconazol Isoniazida Metronidazol Amiodarona Clofibrato Diltiazem Fenofibrato Propafenona Propranolol Fenilbutazona Piroxicam Cimetidina Omeprazol Griseofulvina Oxacilina Ribavirina Rifampicina Barbitúricos Carbamazepina Colestiramina
Antídoto	Idarucuzimab (aprovado pela FDA em 2015 e ANVISA 2017)	Andexanet alfa (aprovado pela FDA em 2018)	Andexanet alfa (aprovado pela FDA em 2018)		Vitamina K, plasma fresco congelado

Legenda: T max:tempo para concentração plasmática máxima; P-gp: Glicoproteína P; CYP: citocromo P450; FDA: Food and Drug Administratio

ANEXO B – Tabela 18: Resumo dos artigos relacionados sobre o manejo odontológico em pacientes em uso crônico dos DOAC

Autor	Medicamento(s)	Tipo de estudo	N	Tipo de intervenção odontologica	Procedimentos com baixo a moderado risco de sangramento^a	Procedimentos com alto risco de sangramento^b	Sangramento nos DOAC
Van Ryn et al. (2010) ⁸⁵	Dabigatrana	Revisão da literatura	-	-	- Suspender de 1 a 5 dias antes da cirurgia, dependendo da função renal	-	-
Firriolo e Hupp (2012) ¹⁸	Dabigatrana Rivaroxabana	Revisão da literatura	-	-	- Manter a dose diária em pacientes com função renal normal e sem outros fatores que interfiram na coagulação	- Suspender ≥ 24 h antes da cirurgia de acordo com a função renal - Retomar após 24h pós-operatório	-
Spyropoulos et al. (2012) ⁸⁶	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana	Revisão da literatura	-	-	- Suspender de 2 a 3 dias antes da cirurgia - Retomar 50% da dose da medicação no 1º e 2º dia após a cirurgia	- Suspender a medicação de 3 a 5 dias antes da cirurgia - Retomar 50% da dose da medicação no 1 e 2 dia após a cirurgia	-
Weitz et al. (2012) ¹⁰⁶	Dabigatrana	Revisão da literatura	-	-	- Não suspender Realizar a cirurgia ≥ 10 horas após última ingestão	- Suspender de 2 a 5 meia-vida - Retornar a ingestão após hemostasia	-
Turpie et al. (2012) ³⁵	Rivaroxabana	Revisão da literatura	-	-	- Não suspender - Evitar realizar a cirurgia no pico de ação da droga (2-4h após última ingestão)	-	-
Davis et al. (2013) ²⁹	Dabigatrana	Revisão da literatura	-	-	- Realizar a cirurgia o mais distante possível da última dose tomada - Associar medidas hemostáticas locais	- Suspender 2 a 3 meia-vida antes da cirurgia, de acordo com a função renal	-
Hong e Islam (2013) ³²	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana	Revisão da literatura	-	-	- Manter a dose diária - Associar medidas hemostáticas locais	- Suspender 24h antes da cirurgia - Retornar 24h pós-operatório	-
Romond et al. (2013) ²⁸	Dabigatran	Relato de caso	1 paciente	Extrações múltiplas	-	-Suspendeu 24h antes e retornou 24h pós-operatório	-

Fakhri et al. (2013) ⁵⁶	Warfarina Rivaroxabana Dabigatrana	Revisão sistemática	-	-	<ul style="list-style-type: none"> - Suspender 48h antes da cirurgia de acordo com a função renal ou outros fatores que interfiram na coagulação. - Se o risco de TE for alto, considerar ponte de heparina - Retornar após 48 a 72h pós-operatório 	<ul style="list-style-type: none"> - Suspender 72 a 96h antes da cirurgia de acordo com a função renal ou outros fatores que interfiram na coagulação. - Se o risco de TE for alto, considerar ponte de heparina - Retornar após 48 a 72h pós-operatório 	-
Breik et al. (2014) ²⁶	Dabigatrana	Série de casos	5 pacientes	Extrações simples e múltiplas e drenagem de abscesso	<ul style="list-style-type: none"> - Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais 	<ul style="list-style-type: none"> - Suspender 24h (ou \geq 48 h) antes da cirurgia de acordo com a função renal ou outros fatores que interfiram na coagulação. - Considerar avaliar o TTPa pré-operatório. - Retornar após 24 a 48 h pós-operatório 	Menor – 1 (20%) Maior – 1 (20%)
Elad et al. (2015) ²¹	Dabigatrana, Rivaroxabana Apixabana Edoxabana	Revisão da literatura	-	-	<ul style="list-style-type: none"> - Alto risco de TE: não suspender - Baixo risco de TE: suspender uma dose (cirurgia após 24 h da última dose) 	- Suspender de 24 a 48 h antes da cirurgia	-
Johnston (2015) ²³	Dabigatrana, Rivaroxabana Apixabana	Retrospectivo	7 procedimentos	Extrações, biópsias e cirurgia periodontal	<ul style="list-style-type: none"> - Não suspender - Realizar a cirurgia o mais distante possível da última dose tomada 	-	Menor – 1/7 (14%)
Hanken et al. (2015) ⁷⁵	Rivaroxabana Ácido acetilsalicílico	Retrospectivo	52 procedimentos	Extrações ou implantes	<ul style="list-style-type: none"> - Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais 	-	Menor – 6/52 (11,5%) Maior - 0
Lim (2015) ⁴³	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana	Revisão da literatura	-	-	<ul style="list-style-type: none"> - Não suspender - Realizar a cirurgia 12 horas após a última 	- Suspender 24-72h antes do procedimento (dependendo da função renal)	-

					ingestão - Associar medidas hemostáticas locais	- Retornar a ingestão o quanto antes.	
Gómez-Moreno et al. (2016) ¹⁰⁷	Rivaroxabana (DOAC vs. pessoas hígdas)	Prospectivo	18 pacientes (rivaroxabana)	Implantes dentais	- Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais (gaze embebida com ácido tranexâmico)	-	Menor – 1/18 (5,55%) Maior - 0
Morimoto et al. (2016) ⁷³	Rivaroxabana, Dabigatrana, Apixabana	Retrospectivo	19 pacientes (9 – Rivaroxabana, 6 – Apixabana, 4 – Dabigatrana)	Extração simples e múltipla	- Não suspender Associar medidas hemostáticas locais	-	Maior – 1 (Rivaroxabana) Menor – 5 (2 com Rivaroxabana e 3 com Apixabana)
Scott et al. (2016) ⁴⁷	Dabigatrana, Rivaroxabana Apixabana	Revisão da literatura	-	-	- Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais	-	-
Costantinides et al. (2016) ³⁹	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana	Revisão da literatura	-	-	- Não suspender - Realizar a cirurgia o mais distante da última dose Associar medidas hemostáticas locais	- Suspender a droga 24 h ou mais antes da cirurgia (dependendo da função renal) Retornar 24h pós-operatório	-
Mauprivez et al. (2016) ⁷⁴	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Varfarina	Prospectivo	51 pacientes	Extrações simples e múltiplas	- Não suspender - Realizar a cirurgia o mais distante da última dose - Associar medidas hemostáticas locais	-	Menor – 16,12% Maior - 0
Lanau et al. (2017) ⁶⁹	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Edoxabana	Revisão sistemática	11 pacientes		Não suspender Realizar a cirurgia o mais distante da última dose Associar medidas hemostáticas locais	- Planejamento individualizado Discutir caso com médico	-
Eun-Jung et al. (2017) ⁶⁴	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana	Retrospectivo (caso-controle)	120 pacientes 153 procedimentos	Extrações simples e múltiplas,	- Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais	- Suspender a droga 24 h ou mais antes da cirurgia (dependendo da função	Menor – 9/153 (5,88%) Maior - 0

	Edoxabana	(DOAC vs. suspensão do DOAC)		implantes, raspagem, endodontia, restauração		renal)	
Curto (2017) ²⁵	Apixabana	Revisão sistemática	-	-	- Não suspender - Realizar procedimento após 12h da última ingestão - Associar medidas hemostáticas locais	- Suspender a medicação 24 a 48h antes da cirurgia (dependendo da função renal) - Retornar a medicação quando risco de hemorragia cessar - Discutir caso com médico	-
Curto (2017) ¹⁴	Dabigatrana	Revisão sistemática	-	-	- Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais	- Suspender a medicação de 1 a 5 dias antes da cirurgia (dependendo da função renal) - Retornar a medicação 24 a 48h de pós-operatório - Discutir caso com médico	-
Patel (2017) ⁸⁴	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana	Prospectivo	82 pacientes (62 – Rivaroxabana, 11 – Apixabana, 9 – Dabigatrana)	Extração simples e múltipla, biópsia	- Suspender 24h antes do procedimento	-	Menor - 15/111 (13,5%)
Caliskan et al. (2017) ⁹⁵	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Varfarina	Prospectivo (DOAC vs. AVK)	17 pacientes (dabigatrana) 18 pacientes (rivaroxabana) 3 pacientes (apixabana) 22 pacientes (varfarina)	Extração simples	- Não suspender	-	Menor – 7/38 (18,4%)
Miclotte et al. (2017) ⁹¹	Dabigatrana Rivaroxabana	Prospectivo (DOAC vs.	18 pacientes (rivaroxabana)	Extrações simples e	- Suspender a primeira dose da manhã e retornar após,	-	Menor – 12/26 (46,1%)

	Apixabana	Pessoas saudáveis)	5 pacientes (dabigatrana) 3 pacientes (apixabana)	múltiplas	pelo menos, 4h da extração		
Yagyuu et al (2017) ⁸⁷	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Edoxabana	Prospectivo (DOAC vs. Pessoas saudáveis vs. VKA)	31 – pacientes apixabana, 24 – rivaroxabana, 14 – dabigatrana 3 - edoxabana	Extração simples	- Não suspender Associar medidas hemostáticas locais	-	Menor - 7/72 (9,7%)
Lababidi et al. (2018) ¹²	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Varfarina	Retrospectivo (caso-controle) (DOAC vs. AVK)	53 procedimentos 43 pacientes	Extrações simples e múltiplas e biópsia	- Não suspender Associar medidas hemostáticas locais	- Discutir caso com médico	Menor – 4/53 (7,5%) Maior - 0
Hassona et al. (2018) ⁶⁵	Dabigatrana	Série de casos	10 pacientes	Extração, biópsias, alveoloplastia, aumento de coroa e drenagem de abscesso	- Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais	- Suspender a medicação 24h a 48h antes da cirurgia	Menor – 3/10 (30%) Maior - 0
Cocero et al. (2018) ⁶⁸	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Edoxabana	Retrospectivo	100 pacientes	-	- Não suspender - Realizar exodontia no vale da medicação (pelo menos 4h da última ingestão)	-	Menor – 4% Maior – 0
Berton et al. (2018) ⁶¹	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Varfarina	Prospectivo	130 pacientes	Extração simples	- Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais, se necessário	-	Menor – 7,6%
Gómez-Moreno et al. (2018) ⁷⁰	Dabigatrana (DOAC vs. Pessoas saudáveis)	Prospectivo	29 pacientes (dabigatrana) 67 procedimentos	Implantes dentais	- Não suspender Associar medidas hemostáticas locais	-	Menor - 2/29 (6,9%) Maior – 0

Andrade et al. (2018) ⁹⁴	Dabigatrana Varfarina	Série de casos	12 pacientes	Extração simples ou múltipla	- Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais	-	Menor – 0 Maior – 0
Yoshikawa et al. (2019) ⁵²	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Edoxabana Varfarina	Prospectivo	119 pacientes	Extração simples ou múltipla (até 5 dentes)	- Não suspender - Realizar exodontia após 6h da última ingestão - Associar medidas hemostáticas locais	-	Menor – 4/119 (3,1%) Maior – 0
Manfredi et al. (2019) ⁵¹	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Edoxabana	Meta-análise	21 estudos	-	-	-	Menor – 11,8% (sem suspensão do DOAC) Menor – 13,5% (com suspensão do DOAC) Maior - 0
Brennan et al. (2020) ⁷⁶	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Varfarina	Prospectivo	107 pacientes	Extração simples ou múltipla (até 3 dentes)	- Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais	-	Menor – 36% Maior - 0
Inokoshi et al. (2020) ⁹⁶	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Edoxabana Varfarina	Retrospectivo	232 idosos	Extração simples ou múltipla	- Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais		Menor – 16,4%
Hua et al. (2021) ⁵⁷	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Edoxabana Varfarina	Meta-análise	8 estudos	Extração simples ou múltipla	- Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais		Sem diferença significativa entre os grupos (p<0,05)
Buchbender et al. (2021) ⁸⁸	Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Edoxabana Varfarina	Prospectivo	27 pacientes	Extração simples ou múltipla, implante	- Não suspender - Associar medidas hemostáticas locais		Menor – 29,6%

	Antiplaquetários Não anticoagulados						
Iwata et al. (2022) ⁹⁸	DOAC Varfarina	Retrospectivo	104	Extração simples ou múltipla	- Não suspender - - Associar medidas hemostáticas locais		Menor – 26%

^aBaixo risco de sangramento: anestesia local infiltrativa; raspagem periodontal supragengival; exodontia simples unitária; biópsia de tecido mole ≤ 1 cm; profilaxia; colocação de dique de borracha; restauração; preparo coronário; endodontia; colocação e remoção de banda e brackets ortodôntico; Moderado risco de sangramento: bloqueio anestésico; exodontia simples múltipla (≤ 5 dentes); biópsia de tecido mole ≤ 1 a 2,5 cm; implante dental unitário; raspagem periodontal com ultrassom de um a dois quadrantes (6 a 12 dentes); raspagem periodontal subgengival; cirurgia periodontal localizada ≤ 5 dentes²¹.

^bAlto risco de sangramento: múltiplas exodontias (> 5 dentes); exodontia associada com retalho periodontal e osteotomia; biópsia de tecido mole $> 2,5$ cm; biópsia de tecido ósseo; exérese de tórus; colocação de múltiplos implantes; raspagem periodontal subgengival profunda; cirurgia periodontal de > 5 dentes; cirurgia paraendodôntica^{21,43}.

APÊNDICES

APÊNDICE, Aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo prospectivo da avaliação do protocolo odontológico para extração dentária em pacientes portadores de fibrilação atrial em uso contínuo dos novos anticoagulantes orais: estudo piloto.

Pesquisador: Itamara Lucia Itagiba Neves

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66722417.0.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.025.420

Apresentação do Projeto:

A fibrilação atrial e a arritmia cardíaca mais comum e principal fator de risco para acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos. Os novos anticoagulantes orais foram introduzidos como alternativa aos antagonistas da vitamina K na prevenção de complicações tromboembólicas em portadores de fibrilação atrial não valvar. Atualmente estão disponíveis: dabigatrana, um inibidor direto da trombina (fator IIa), e dois inibidores diretos do fator Xa, a rivaroxabana e apixabana. Extrações dentárias são procedimentos cirúrgicos que podem provocar sangramentos significativos, sendo necessário conhecer riscos e benefícios da suspensão ou não desses medicamentos, visto que eventos tromboembólicos podem ser fatais. O objetivo desse estudo será avaliar a segurança do protocolo proposto de não suspensão dos novos anticoagulantes orais frente a realização de extrações dentárias em pacientes com fibrilação atrial não valvar, que serão divididos em três grupos de acordo com a farmacocinética do anticoagulante: rivaroxabana 1x/dia (grupo 1); dabigatrana e apixabana 2x/dia (grupo 2) e varfarina (grupo controle). Serão programadas exodontias de um a três dentes, sem suspensão das doses, realizadas no vale da concentração dos novos anticoagulantes orais, considerado período de menor risco hemorrágico. Enquanto que no grupo controle, serão considerados valores de INR entre 2,0 e 3,0. Serão associadas medidas hemostáticas locais e cuidados pós-operatórios específicos. Os pacientes

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Corqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.025.420

serão contatados após o procedimento para informar presença ou não de sangramento tardio. Esse protocolo está embasado em diretrizes, artigos científicos, farmacocinética e experiência clínica dos autores. Hipótese: Baseados em publicações progressivas e na experiência clínica do serviço, a hipótese é de que não haverá complicações hemorrágicas significativas posteriores ao ato cirúrgico, e caso ocorram, prevemos que serão de fácil controle, desde que seguido o protocolo proposto, associado aos cuidados e recomendações pós-operatórias pelo paciente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a segurança de um protocolo, quanto aos riscos de sangramento durante as extrações dentárias realizadas em pacientes portadores de FANV, na vigência de NOAC em comparação com a varfarina.

Objetivo Secundário: Analisar os fatores relacionados com a ocorrência de sangramento no pós-operatório: escore de risco HAS-BLED, duração de procedimento e trauma cirúrgico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O desconforto do procedimento será mínimo, pois, a anestesia não permitirá que você sinta dor. O anestésico e o volume utilizados possuem baixo risco para pacientes portadores de doenças cardíacas. Durante a cirurgia serão usadas técnicas cirúrgicas e produtos para controlar e evitar o sangramento. Para evitar o desconforto após a cirurgia serão prescritos analgésico e antibiótico, quando necessário. Não existe tratamento alternativo para dentes com cárie extensa ou doença periodontal avançada que não seja a extração.

Benefícios: Trata-se de um estudo experimental, para confirmar que é possível realizar extrações dentárias em pacientes com arritmia cardíaca sem suspender o anticoagulante e assim, prevenir complicações para o paciente, como o derrame e infarto. Ao final do estudo poderemos confirmar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vale a pena seguir os resultados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados.

Recomendações:

Não há.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.025.420

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não apresenta óbices éticos que impeçam sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:



Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_887252.pdf	05/04/2017 12:14:18		Aceito
Outros	SDC_4468_16_134_Cadastro_Online.pdf	03/04/2017 11:42:04	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Folha de Rosto	SDC_4468_16_134_FR_PB.pdf	03/04/2017 11:41:39	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	CartaDeNaoCustos.pdf	24/03/2017 09:40:31	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
Outros	PARECER_PCAR_anonimizado_SDC4468_16_134.pdf	24/03/2017 09:35:47	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
Outros	ParecerPartel.doc	24/03/2017 09:33:44	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
Outros	CadastroOnLine.pdf	24/03/2017 09:32:38	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
Outros	CartaCompromissoParaCPG.pdf	24/03/2017 09:30:41	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	24/03/2017 09:28:45	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
Orçamento	AnaliseOrcamentariaSDC446816134.pdf	24/03/2017 09:28:01	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	24/03/2017 09:26:50	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

APÊNDICE, Emenda aprovada pelo CEP

4468/16/134

	USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE	
---	--	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Estudo prospectivo da avaliação do protocolo odontológico para extração dentária em pacientes portadores de fibrilação atrial em uso contínuo dos novos anticoagulantes orais: estudo piloto.

Pesquisador: Itamara Lucia Itagiba Neves

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66722417.0.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.227.070

Apresentação do Projeto:

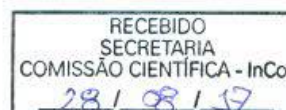
Emenda ao protocolo de pesquisa, em virtude da falta da cola biológica GRF® (gelatina, resorcina e formaldeído) no Instituto do Coração do HCFMUSP e dificuldade de acesso no mercado. Há evidências clínicas de hemostasia local satisfatória, utilizando-se somente curativo de ácido tranexâmico intra-alveolar na rotina da Unidade de Odontologia do Instituto do Coração do HCFMUSP. Portanto, não será utilizada cola biológica, mas sim o curativo de ácido tranexâmico intra-alveolar e compressão local com gaze embebida em ácido tranexâmico líquido após cirurgia. Com essa modificação, não se espera aumento no risco de sangramento pós-operatório nos pacientes do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Informar substituição da cola biológica no estudo pelo curativo de ácido tranexâmico intra-alveolar e compressão local com gaze embebida em ácido tranexâmico líquido após cirurgia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Com essa modificação, não se espera aumento no risco de sangramento pós-operatório nos pacientes do estudo.



Henrique

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar	
Bairro: Cerqueira Cesar	CEP: 05.403-010
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.227.070

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É uma emenda que trata da substituição do método de hemostasia, onde substitui:

4.5.4 Protocolo padrão para os três grupos

O protocolo das manobras hemostáticas locais será realizado por meio de compressão do alvéolo com gaze seca, inserção de pasta de ácido tranexâmico 250 mg intra-alveolar, sutura em massa com fio de seda 4-0 e cola biológica GRF® (gelatina, resorcina e formaldeído). As recomendações pós-operatórias serão padronizadas e orientadas verbalmente e por escrito.

Por:

4.5.4 Protocolo padrão para os três grupos

O protocolo das manobras hemostáticas locais será realizado por meio de compressão do alvéolo com gaze seca, inserção de pasta de ácido tranexâmico 250 mg intra-alveolar, sutura em massa com fio de seda 4-0 e compressão local com gaze embebida em ácido tranexâmico após a cirurgia. As recomendações pós-operatórias serão padronizadas e orientadas verbalmente e por escrito.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram todos apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda não apresenta óbices éticos que impeçam sua aprovação .

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_970902_E1.pdf	10/08/2017 17:05:31		Aceito
Outros	SDC_4468_16_134_PARECER_SCOC_EMENDA_A.pdf	10/08/2017 17:04:12	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	projeto_correcoes_relator.docx	10/08/2017 17:03:45	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	projeto_correcoes.docx	10/08/2017 17:03:20	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	formulario_emenda.pdf	10/08/2017 17:02:56	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	carta_emenda.pdf	10/08/2017	GRAZIELE PEREIRA	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.227.070

Outros	carta_emenda.pdf	17:02:18	LUNAS	Aceito
Outros	SDC_4468_16_134_Cadastro_Online.pdf	03/04/2017 11:42:04	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Folha de Rosto	SDC_4468_16_134_FR_PB.pdf	03/04/2017 11:41:39	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	CartaDeNaoCustos.pdf	24/03/2017 09:40:31	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
Outros	PARECER_PCAR_anonimizado_SDC4468_16_134.pdf	24/03/2017 09:35:47	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
Outros	ParecerPartel.doc	24/03/2017 09:33:44	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
Outros	CadastroOnLine.pdf	24/03/2017 09:32:38	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
Outros	CartaCompromissoParaCPG.pdf	24/03/2017 09:30:41	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	24/03/2017 09:28:45	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
Orçamento	AnaliseOrcamentariaSDC446816134.pdf	24/03/2017 09:28:01	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	24/03/2017 09:26:50	Itamara Lucia Itagiba Neves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 18 de Agosto de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

APÊNDICE, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DA PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **"Estudo prospectivo da avaliação do protocolo odontológico para extração dentária em pacientes portadores de fibrilação atrial em uso contínuo dos novos anticoagulantes orais: estudo piloto"**

PESQUISADOR PRINCIPAL: Itamara Lucia Itagiba Neves

CARGO/FUNÇÃO: Cirurgiã-dentista Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 21.265

DEPARTAMENTO / INSTITUTO: Unidade de Odontologia do Instituto do Coração

1 – Justificativa e objetivo(s) do estudo:

Convidamos o senhor(a) a participar deste estudo por apresentar arritmia cardíaca denominada fibrilação atrial e necessitar extrair um ou mais dentes. Sua participação é voluntária e as informações a seguir o(a) ajudarão na sua decisão. Leia atentamente este **Termo de Consentimento**. O objetivo desta pesquisa é comprovar que não há necessidade de interromper o uso do anticoagulante oral que você faz uso (medicação que afina o sangue) para extrair um a três dentes, evitando assim, o risco de derrame (AVC) e/ou infarto agudo do miocárdio (ataque cardíaco) por ficar sem tomar essa medicação. A extração será feita, seguindo os procedimentos que explicaremos adiante.

2 – Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados:

Se você concordar em participar, você precisará vir em quatro consultas com data e hora agendadas. A(s) extração(ões) serão realizados da forma tradicional, mas com cuidados locais adicionais como: o horário será programado conforme o horário que você toma o anticoagulante, seus exames serão avaliados e no local da extração serão usados produtos para reduzir o risco de sangramento, que já utilizamos na rotina dos pacientes que, assim como você, tomam anticoagulante.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Na 1ª sessão, faremos: preenchimento da sua ficha clínica, avaliação dos exames de sangue existentes, exame clínico da boca, orientação de higiene bucal, radiografia do(s) dente(s) indicado(s) para extração e solicitaremos uma radiografia panorâmica. Na 2ª sessão realizaremos a cirurgia. Aplicaremos anestesia local usada normalmente pelo dentista, respeitando a dose máxima de acordo com o seu peso. Os procedimentos serão realizados no consultório odontológico da Unidade de Odontologia InCor e será necessário que você aguarde cerca de 30 minutos em repouso antes de retornar à sua casa. Orientaremos sobre os cuidados pós-operatórios que devem ser rigorosamente seguidos. De quatro a oito horas depois da cirurgia o dentista ligará para perguntar se está ocorrendo sangramento. No dia seguinte à extração, você deverá retornar ao nosso serviço para avaliarmos o local da cirurgia. Em caso de sangramento intenso, você deverá entrar em contato com o pesquisador executante para o suporte adequado. Um novo retorno será marcado após sete dias para removermos os pontos e reavaliarmos o local operado.

3 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos do item 2:

O desconforto do procedimento será mínimo, pois, a anestesia não permitirá que você sinta dor. O anestésico e o volume utilizados possuem baixo risco para pacientes portadores de doenças cardíacas. Durante a cirurgia serão usadas técnicas cirúrgicas e produtos para controlar e evitar o sangramento. Para evitar o desconforto após a cirurgia serão prescritos analgésico e antibiótico, quando necessário. Não existe tratamento alternativo para dentes com cárie extensa ou doença periodontal avançada que não seja a extração.

4 – Benefícios esperados para o participante:

Trata-se de um estudo experimental, para confirmar que é possível realizar extrações dentárias em pacientes com arritmia cardíaca sem suspender o anticoagulante e assim, prevenir complicações para o paciente, como o derrame e infarto. Ao final do estudo poderemos confirmar.

5 – Acompanhamento e assistência durante a pesquisa:

Em caso de sangramento após a extração dentária, ligue imediatamente para a Unidade de Odontologia que dará as orientações necessárias.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Você terá como benefícios a realização do tratamento odontológico clínico, realizados de forma segura e planejada, orientação de higiene bucal, esclarecimentos de dúvidas quanto à saúde bucal. Os procedimentos realizados serão os oferecidos aos pacientes pela Unidade de Odontologia do InCor: extração dentária, restauração, endodontia e periodontia. Ao término do tratamento, daremos alta da Odontologia InCor a você, sendo que para consultas e tratamentos posteriores você deverá procurar local em serviço externo. Seu acompanhamento médico no InCor seguirá normalmente.

6 – Direito de negar participação, retirar o consentimento e sugilo:

Você pode negar sua participação na pesquisa e em qualquer etapa do estudo terá liberdade de deixar de participar do estudo e da retirada do consentimento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição, sob sigilo e privacidade.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Esse termo será realizado em duas vias. Decidindo participar, você receberá uma via do termo de consentimento assinada pelo pesquisador responsável com o mesmo teor legal que o original.

7 – Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo os exames e as consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Caso ocorra alguma complicação relacionada com a cirurgia, como sangramentos ou infecção do local operado, serão tratados no Instituto do Coração.

8– 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 Dra. Itamara Lucia Itagiba Neves que pode ser encontrada na Unidade de Odontologia do Instituto do Coração, endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44, andar: Ambulatório, Setor B8 - telefone: (11) 2661.5229. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549 – e-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: "Estudo prospectivo da avaliação do protocolo odontológico para extração dentária em pacientes portadores de fibrilação atrial em uso contínuo dos novos anticoagulantes orais: estudo piloto".

Eu discuti com a Dra. Itamara Lucia Itagiba Neves e Dra. Elaine Massumi Higashi sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus possíveis desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M__ F__

DATA NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M □ F □

DATA NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

Rubrica do pesquisador

APÊNDICE, Check list para seleção da amostra

Data: / /

N°

Projeto: Estudo prospectivo da avaliação do protocolo odontológico para extração dentária em pacientes portadores de fibrilação atrial em uso contínuo dos novos anticoagulantes orais: estudo piloto.

Pesquisador Responsável: Dra. Itamara Lucia Itagiba Neves

Pesquisador Executante: Elaine Massumi Higashi

CHECKLIST PARA SELEÇÃO DA AMOSTRA

Nome: _____

RGHC: _____ data nasc.: ____/____/____

Naturalidade: _____/UF _____

Telefone: _____

Critérios de inclusão:

<input type="checkbox"/>	Portador de FA em uso crônico de anticoagulante oral
<input type="checkbox"/>	Idade acima de 18 anos
<input type="checkbox"/>	Em uso de NOAC ou Marevan
<input type="checkbox"/>	Presença de dente com indicação de exodontia devido cárie ou doença periodontal
<input type="checkbox"/>	Aceita participar da pesquisa

Critérios de exclusão:

<input type="checkbox"/>	Gestantes ou lactantes
<input type="checkbox"/>	Em uso concomitante de antiagregantes plaquetários ou heparina
<input type="checkbox"/>	Portador de distúrbios da coagulação
<input type="checkbox"/>	Portador de IRC grave (CICr \leq 30)
<input type="checkbox"/>	Portador de insuficiência hepática grave
<input type="checkbox"/>	Alérgicos à lidocaína e/ou epinefrina
<input type="checkbox"/>	Odontofobia
<input type="checkbox"/>	Desdentado total

	Dentes hígidos
	Dentes decíduos

Anticoagulante em uso:

<input type="checkbox"/> Dabigatrana (Pradaxa)
<input type="checkbox"/> Rivaroxabana (Xarelto)
<input type="checkbox"/> Apixabana (Eliquis)
<input type="checkbox"/> Varfarina (Marevan)

Horário de ingestão: 1ª ingestão: _____

2ª ingestão: _____

Dente(s) indicado(s) para exodontia: _____

APÊNDICE, Ficha clínica



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP



SETOR DE ODONTOLOGIA DO INCOR – HCFMUSP

Nome: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Sexo: () M () F

RG HC :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Cardiopatia: _____
_____Comorbidades: _____

_____Medicamentos: _____

Alergia: _____

Cirurgias: _____

Tabagista: _____

Etilista: _____

Uso de drogas: _____

CHA₂DS₂-VASC: _____

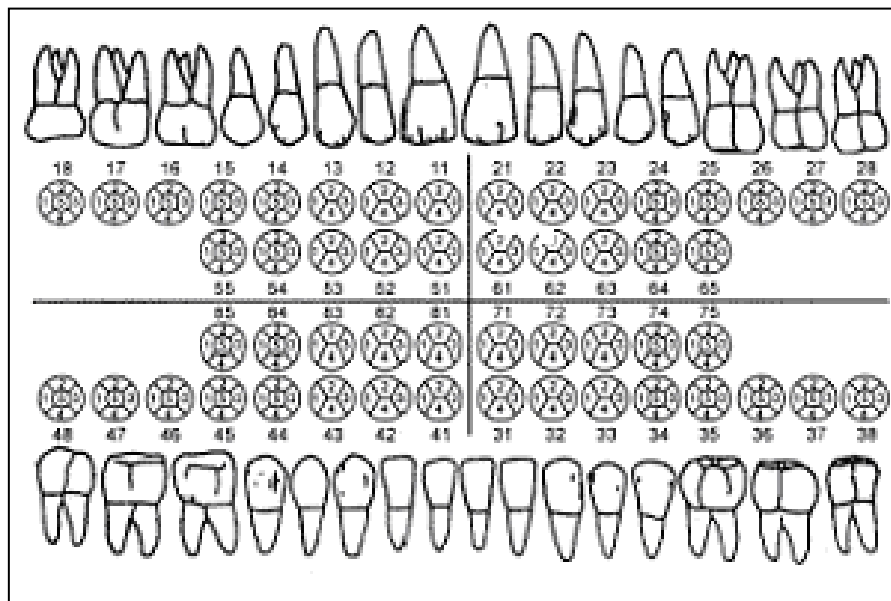
HAS-BLED: _____

ANTICOAGULANTE EM USO:

<input type="checkbox"/> Dabigatrana (Pradaxa)
<input type="checkbox"/> Rivaroxabana (Xarelto)
<input type="checkbox"/> Apixabana (Eliquis)
<input type="checkbox"/> Varfarina (Marevan)

Horário da 1ª ingestão	Horário da 2ª ingestão

ODONTOGRAMA



Dente(s) com indicação de exodontia: _____

Motivo da indicação da exodontia: _____

AVALIAÇÃO DO TRAUMA CIRÚRGICO

Dente	Mobilidade	ISS	PCS	(MG – JCE)	NCI

AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA

Exames laboratoriais	Resultado	Data da coleta
TP/INR		
TTPA		
TT		

AVALIAÇÃO CHA₂DS₂-VASC

Risco	Pontuação	Paciente
ICC ou Disfunção ventricular esquerda	1	
HAS	1	
Idade > 75 anos	2	
Idade entre 65-74 anos	1	
Diabetes mellitus	1	
Gênero feminino	1	
AVC/Trombo embolismo	2	
Doença vascular	1	
Total		

AVALIAÇÃO DO RISCO DE SANGRAMENTO HAS-BLED

Risco	Pontuação	Paciente
Hipertensão	1	
Alteração renal e/ou hepática	1 ou 2	
AVC	1	
Hemorragia	1	
INR lábil	1	
Idade > 65 anos	1	
Drogas/Álcool	1 ou 2	
Total		

TRANSCRIÇÃO DA CIRURGIA

Dia da cirurgia:

Hora da última ingestão do NOAC:

Hora da próxima ingestão do NOAC:

Hora do início da cirurgia:

Hora do término da cirurgia:

Duração da cirurgia:

Medicação pós-operatória:

Obs:

APÊNDICE, Orientações pós-operatórias



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP



SETOR DE ODONTOLOGIA DO INCOR – HCFMUSP

Orientações pós-operatórias

- Dieta fria e líquida (suco, vitamina, leite, sorvete) por 48 horas;
- Evitar alimentos duros e de difícil mastigação por 7 dias;
- Repouso por 48 horas;
- Não fazer esforço físico por 7 dias;
- Não ficar exposto ao sol por 48h;
- Dormir com dois travesseiros;
- Compressa com gaze no local operado por 30 minutos;
- Compressa fria ou bolsa de gelo de 4/4 horas por 24h;
- Não fazer bochecho e cuspir por 48 horas;
- Higiene oral conforme orientações do dentista;
- Seguir a prescrição medicamentosa corretamente;
- Em caso de sangramento aplicar compressa fria extraoral por 30 minutos e comprimir gaze intraoral por 15 minutos;
- Em caso de sangramento importante, contatar o dentista responsável pela pesquisa e/ou comparecer no serviço de pronto atendimento do InCor.

APÊNDICE, Avaliação do sangramento pós-operatório precoce



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP



SETOR DE ODONTOLOGIA DO INCOR – HCFMUSP

Avaliação do sangramento pós-operatório

Paciente: _____

RGHC: _____

Contato telefônico (4 a 8 horas pós-operatório):

Houve sangramento após deixar o ambulatório?

Sim () Não ()

O local da extração está sangrando no momento?

Sim () Não ()

APÊNDICE, Ficha de classificação de sangramento pós-operatório tardio.



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP



SETOR DE ODONTOLOGIA DO INCOR – HCFMUSP

Nome : _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____

RG HC									
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Avaliação do local cirúrgico	Classificação do sangramento
Sem sangramento	0
Presença de sangramento leve, contido por compressão com gaze por 30 min	1
Presença de coágulo malformado, com necessidade de intervenção local	2
Presença de sangramento que necessita de internação	3

CLASSIFICAÇÃO DO SANGRAMENTO: _____

1. Seguiu recomendações PO: Sim Não

2. Sutura: Adequada Insuficiente Soltou

3. Número de dentes extraídos: _____

4. Trauma cirúrgico:

Retalho mucoperiosteal Osteotomia. Odontosecção