

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

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

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

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

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

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

Resumo

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

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

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

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

Correspondência: Marcus Vinicius Santos Andrade •

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

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

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

Introdução

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

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

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

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

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

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

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

Métodos e seleção da população

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

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

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

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

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

Análise de dados

Análise estatística

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

Cálculo do tamanho amostral

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

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

Resultados

Características clínicas da população

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

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

Desfechos clínicos

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

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

Figura 1 – Escala de sangramento.

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

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

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

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

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

Discussão

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Implicações

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

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

Limitações

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

Conclusões

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

Contribuição dos autores

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

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9855):1749-58. Erratum in: *Lancet*. 2013;381(9862):204.
2. Ruff CT, Braunwald E. Will warfarin ever be replaced? *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(3):210-9.
3. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(4):431-41.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom L, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363(19):1877.
6. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126(3):343-8. Erratum in: *Circulation*. 2012;126(10):e160.
7. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4 supl.2):1-22.
8. Curtin C, Hayes JM, Hayes J. Dental implications of new oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Dent Update*. 2014;41(6):526-8, 530-1.
9. 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.
10. Iwabuchi H, Imai Y, Asanami S, Shirakawa M, Yaname GY, Ogiuchi H, et al. Evaluation of post-extraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: a cross-sectional, multicentre, observational study. *BMJ Open*. 2014;4(12):e005777.
11. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15400 emergency department patients in 46 countries. The RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129(15):1568-76.
12. Lopez-Galindo M, Bagan JV. Apixaban and oral implications. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(4):e528-34.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portal Anvisa. [Acesso em 2018 mar 15]. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrxp9qY7FbU/content/medicamentos-para-cancer-e-bleedings-aprovados/219201/pop_up?inheritRedirect=false
14. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41.
15. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):3042-67.
16. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Luciana S, Fornari LS, et al. 3rd Guideline for Perioperative Cardiovascular Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3 Suppl 1):1-104.
17. Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini A, Di Lenarda R, Berengo M, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. Results from a large, multicentre, prospective, case-control study. *Thromb Haemost*. 2010;104(5):972-5.
18. Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation*. 2012;126(20):2428-32.
19. van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(6):709-16.
20. Cohen HV, Quek SY, Subramanian G, Abbas A. New antiplatelet and anticoagulant drugs. Considerations for dental patient management. *J N J Dent Assoc*. 2013;84 (1):30-3.
21. Breik O, Cheng A, Sambrook P, Goss A. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J*. 2014;59(3):296-301.
22. Constantinides F, Rizzo R, Pascazio L, Maglione M. Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health*. 2016 Jan 28;16:5.
23. Curto A, Albaladejo A, Alvarado A. Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): dabigatran. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(2):e289-93.
24. Nathwani S, Wanis C. Novel oral anticoagulants and exodontia: the evidence. *Br Dent J*. 2017;222(8):623-8.
25. Chinnaswami R, Bagadia RK, Mohan A, Kandaswamy E, Chandrasekaran D. Dentists' knowledge, attitude and practice in treating patients taking oral antithrombotic medications - a survey. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(1):ZC88-ZC91.
26. Motta RH, Bergamaschi CC, de Andrade NK, Guimaraes CC, Ramacciato JC, Araújo JO, et al. Bleeding risk in patients using oral anticoagulants submitted to surgical procedures in dentistry: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2017;7(12):e019161.

