Artigo Multiprofissional em Odontologia - Resumo de Artigo

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

Luciana Azevedo Prata Andrade¹, Lara Guimarães Cairo Lisboa¹, Jaime Gustavo de Oliveira Santos¹, Marcus Vinícius Santos Andrade²

Artigo original: 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):394-399.

INTRODUÇÃO

A principal causa de morte no mundo ocidental permanece com os distúrbios tromboticos, tendo como principal tratamento o uso de anticoagulantes, 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.

Há limitações na prática clínica com os antagonistas da vitamina K (Varfarina), como interação medicamentosa e alimentar, ampla variabilidade na resposta à anticoagulação, início lento de efeitos terapêuticos, necessidade de monitoração da resposta terapêutica através do Tempo de Protrombina (TP) e da Razão Normalizada Internacional (RNI) e uma faixa terapêutica estreita. E, por essa razão, estudos avaliaram o uso dos NOACs.

O estudo foi realizado em fase 2 e 3 para avaliar a eficácia e a segurança dos NOACs, sendo que alguns agentes inibiam o fator IIa (inibidor da trombina), como Dabigatrana, e outros inibiam fator Xa, como Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana. O uso dos NOACs demonstrou ser equivalentes ou superiores à Varfarina, prevenindo em aproximadamente dois terços dos casos de Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou embolia sistêmica nos pacientes com Fibrilação Atrial (FA).

O estudo RE-LY comprovou a não inferioridade e a eficácia da Dabigatrana em comparação à Varfarina, e cerca de 10% dos pacientes que participaram do estudo precisaram realizar tratamento dentário. Subgrupos do estudo RE-LY evidenciaram taxas de sangramento semelhantes em ambos os grupos, sendo maior benefício para o grupo Dabigatrana, principalmente nos casos de sangramento maior, devido à rápida reversão do efeito da droga, que possui meia vida plasmática de 12 a 17 horas. Pacientes com Fibrilação Atrial (FA) não valvar com indicação de terapia antitrombótica podem

ter a opção do uso de algum NOACs já recomendado em diretrizes (classe de recomendação I, nível de evidência A), não estando indicado aos pacientes portadores de valva protética mecânica ou estenose mitral hemodinamicamente significativa, que foram excluídos dos principais estudos com os novos anticoagulantes em FA.

É bastante comum a procura pelo cardiologista, tendo em vista a suspensão ou não do anticoagulante antes do procedimento odontológico, devido receio de sangramento indesejável. Ensaios clínicos randomizados documentaram o risco associado a eventos hemorrágicos, porém nenhum grande estudo avaliou especificamente o risco de hemorragia após extração dentária, o qual é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns, podendo causar hemorragia significativa.

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.

MÉTODO E SELEÇÃO DA POPULAÇÃO

Foi realizado um estudo prospectivo, controlado, unicêntrico, com observador único. Selecionados indivíduos independentemente do sexo, 18 anos ou mais, portador de FA não valvar e que estivessem fazendo uso de anticoagulante oral (Varfarina) ou da (Dabigatrana). A escolha da medicação Dabigatrana ocorreu por uma atividade assistencial prévia, estabelecida a partir de uma parceria entre a Secretaria Municipal de Saúde e o laboratório Boehringer Ingelheim, administrada na dose de 150mg a cada 12 horas, de forma gratuita. Foram 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 e que necessitavam de atendimento odontológico de exodontia única ou múltipla, mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, e os pacientes estavam sendo acompanhados por um cardiologista clínico em dois grupos: grupo 1: Varfarina (25 indivíduos); grupo 2: Dabigatrana (12 indivíduos).

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 cujo RNI estivesse fora da faixa terapêutica (2,0 a 3,0) no dia da intervenção odontológica. Os pacientes em uso da Varfarina foram submetidos a exame de sangue para determinar o TP e RNI antes do procedimento (mesmo dia), através do método de coagulometria, e o grupo que usou Dabigatrana fez a dose habitual (150mg a cada 12 horas). Todos os pacientes receberam profilaxia para endocardite infecciosa, quando indicada, de acordo com as diretrizes atuais e avaliados antes do procedimento dados vitais, como pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca, além de ter sido aferido o peso, altura e questionados quanto à autointitulação da raça (branco, parda, negro), escolaridade e renda familiar.

As exodontias atendiam ao protocolo de atendimento a pacientes cardiopatas em uso de anticoagulantes da unidade e medidas hemostáticas locais, com suturas apropriadas e utilização de esponja de celulose e ácido tranexâmico, na forma de comprimido triturado. Todos receberam prescrição de dipirona 1g a cada 6 horas, em caso de dor após o procedimento, ou, em caso de alergia a dipirona, paracetamol, 750mg de 6 em 6 horas.

Sangramento ou complicações hemorrágicas foram avaliados através da análise da cirurgia-dentista (única observadora), durante e após a exodontia única ou múltiplas, e o tempo de sangramento foi o principal desfecho, seguindo a escala de sangramento descrito em Iwabuchi et. al. Tempo de sangramento 1 entre o início da sutura e a hemostasia completa, tempo de sangramento 2 entre o fim da sutura e a hemostasia completa, sangramento antes da exodontia (intervalo entre o início e o final da exodontia), sangramento 24 horas, 48 horas e 7 dias após exodontia.

ANÁLISE DE DADOS

Análise estatística:

O pequeno tamanho amostral fez com que fossem

utilizados para análise das variáveis contínuas procedimentos estatísticos não paramétricos, uma vez que é conhecida a baixa performance dos testes de aderência à normalidade em amostras pequenas. Portanto, a tabulação e análise dos dados foram realizadas pelo programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), na versão 15, descrita sob a forma de mediana e intervalo interquartil (IIQ) e as categóricas foram descritas sob forma de frequência relativa. Quando comparadas as variáveis categóricas foram usados os testes Qui-quadrado (χ^2) e Teste Exato de Fisher.

O teste de Wilcoxon comparou variáveis contínuas entre amostras dependentes. E quando estas foram independentes foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, tendo como significância estatística definida com o valor de $p < 0,05$.

Cálculo do tamanho amostral:

O tempo de sangramento total foi estimado em torno de 180 ± 60 segundos para o grupo Varfarina, com uma redução de pelo menos 60 segundos para o grupo Dabigatrana. No entanto, o tamanho amostral calculado foi de 12 pacientes em cada grupo. E devido à facilidade de inclusão de pacientes no grupo Varfarina, decidiu-se dobrar seu número amostral.

RESULTADOS

Características clínicas da população:

Foram incluídos, no estudo realizado no período entre janeiro e junho de 2017, 48 pacientes com FA não valvar, excluídos 11 por não necessitarem de procedimento odontológico cruento (exodontia) e incluídos 37 pacientes, sendo 19 (51,4%) do sexo feminino, com idade entre 34 e 85 anos e com mediana de 69 anos e QII: 58-65 anos. A maioria dos pacientes eram hipertensos (78,4%), diabéticos (37,8%) e quase um terço apresentava insuficiência cardíaca (27%) e acompanhada por médicos regularmente na unidade de saúde e com uso regular dos medicamentos prescritos pelos médicos assistentes.

Dentre os pacientes incluídos no estudo, 25 pertenciam ao grupo Varfarina e 12 ao grupo Dabigatrana (150mg). Antes da intervenção, quando comparados os grupos, não se observou diferença estatística significativa em relação à idade, sexo, raça, escolaridade, renda familiar, pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, peso, altura e número de unidades a serem extraídas.

Desfecho clínico:

Não houve diferença estatística significativa no desfecho primário com relação ao tempo de sangramento

1 (mediana de 300 segundos em ambos os grupos). No 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 encontrou diferença significativa. No sangramento após 24 horas do procedimento, não houve sangramento de nenhum paciente do grupo Dabigatrana, enquanto que, no grupo da Varfarina 8 (32%), pacientes sangraram, resultando numa diferença estatística significativa ($p=0,028$) entre os grupos. Com relação ao sangramento tardio, remoção de sutura e pós-remoção de sutura não tiveram diferença significativa. O teste de U de Mann-Whitney comparou os desfechos contínuos expressos em mediana e percentis (25 e 75). E o teste exato de Fischer comparou os desfechos categóricos (frequência esperada ≤ 5).

DISCUSSÃO

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 455. E desses, apenas 44% apresentavam RNI na faixa terapêutica 2-3, concluindo que pacientes com FA com indicação para uso de anticoagulante oral, apenas 20% apresentavam adequada anticoagulação. As principais preocupações sobre a utilização dos NOACs em procedimentos odontológicos invasivos que cursam com sangramento 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. Isso foi amenizado quando, em abril de 2017, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância e Saúde) aprovou o uso de 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, e novas diretrizes sobre a reversão dos NOACs já recomendam seu uso. O tratamento de indivíduos que usam Varfarina e necessitam de tratamento dentário invasivo que envolva sangramentos e/ou cirurgia oral e maxilofacial está bem documentado na literatura e segue a recomendação da III Diretriz de Avaliação Perioperatória Brasileira. Em contraste, não há nenhum ensaio clínico na literatura que ofereça recomendações específicas para os pacientes em uso dos NOACs e que necessitam se submeter a procedimentos odontológicos.

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 risco de sangramento.

Cohen et. al. 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 paciente com função renal normal. Breik et. al. 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, para 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.

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 da droga deverá ser individualizada e em comum acordo com o médico assistente.

Implicações:

Pesquisas revelaram que os profissionais dentistas superestimam o risco de sangramento, sendo cautelosos em sua abordagem de tratamento, existindo diversas condutas por parte dos odontólogos em várias partes do mundo. Revisão sistemática brasileira resalta os dados compilados sobre o risco de sangramento em indivíduos em uso de anticoagulantes, sua eficácia e segurança nas intervenções odontológicas nessa população. 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 atendimento da magnitude do sangramento dessa classe de drogas nessa população específica.

Limitações:

O estudo teve 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 fármacos testado e suas falsas RNI para controle no grupo Dabigatrana. 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.

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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9855): 1749-58. Erratum in: *ance*. 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 Committee 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): e 160.
7. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyosi 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, Yanagisawa 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/FXrpx9qy7FbU/content/medicamentos-paracancer-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 Pathway. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(24):3042-67.
16. Gualandro DM, Yu PC, Cramelli 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 Leonarda 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 J I, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periproce-

dural 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. Costantinides F, Rizzo R, Pascazio L, Maglione M. Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health*. 2016 Jan 28; 16:5.

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.

1- Serviço de Odontologia do HSI

2- Serviço de Cardiologia do Multicentro de Amaralina e do HSI

Endereço para correspondência:
odonto@gmail.com