

**Ana Filipa Moreira Reis**

**A Importância dos Novos Anticoagulantes na Medicina Dentária**

**Universidade Fernando Pessoa**

**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Porto, 2017**



**Ana Filipa Moreira Reis**

**A Importância dos Novos Anticoagulantes na Medicina Dentária**

**Universidade Fernando Pessoa**

**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Porto, 2017**

**Ana Filipa Moreira Reis**

**A Importância dos Novos Anticoagulantes na Medicina Dentária**

“Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos requisitos  
para obtenção do grau de Mestre em Medicina  
Dentária”.

---

Ana Filipa Moreira Reis

## RESUMO

Na presente dissertação pretende-se fazer uma análise crítica sobre a importância dos novos anticoagulantes na medicina dentária, bem como alertar para as novas condutas clínicas em doentes hipocoagulados. Tem ainda como objetivo comparar as suas características e conceitos clínicos com os anticoagulantes clássicos;

Pretende-se igualmente realçar a importância da aplicação de medidas hemostáticas locais que reduzem o risco hemorrágico, face à não suspensão, redução/alteração da terapêutica para diminuir o risco tromboembólico;

Posto isto, no decorrer desta difícil trajetória de investigação, constata-se que:

- As doenças tromboembólicas continuam a ser a causa principal de morbidade e mortalidade a nível mundial;
- A terapêutica anticoagulante oral protege os pacientes de episódios tromboembólicos, no entanto, causa um risco acrescido de episódios hemorrágicos durante um procedimento cirúrgico em medicina dentária;
- O número de doentes que tomam medicamentos concomitantemente e entre eles, os anticoagulantes, tem vindo a aumentar;
- Existe um conjunto de fármacos dentro dos anticoagulantes, os denominados “novos anticoagulantes” (dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano) cujo consumo tem vindo a aumentar em detrimento dos anticoagulantes clássicos (varfarina);
- Os “novos anticoagulantes” têm características farmacocinéticas vantajosas, tais como, reduzidas interações medicamentosas e alimentares, respostas de dose previsíveis e início de ação rápidos. Assim sendo, consegue-se uma gestão simplificada do paciente que necessita de terapia anticoagulante.

Palavras-chave: “ novos anticoagulantes”; “anticoagulantes e a medicina dentária”.

## **ABSTRACT**

In the present dissertation we intend to make a critical analysis on the importance of the new anticoagulants in Dentistry, as well as to alert to the new clinical recommendations in hypocoagulated patients. It also aims to compare its clinical features and concepts with classic anticoagulants;

It is also intended to emphasize the importance of the application of local hemostatic measures that reduce hemorrhagic risk, due to non-suspension, reduction / alteration of the therapy to reduce thromboembolic risk;

It is verified that:

- Thromboembolic diseases continue to be the leading cause of morbidity and mortality worldwide;
- Oral anticoagulant therapy protects patients from thromboembolic events, however, it causes an increased risk of bleeding episodes during a surgical procedure in dentistry;
- The number of patients taking concomitant medications, including anticoagulants, has been increasing;
- There is a set of drugs within the anticoagulants, the so-called “new anticoagulants” (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban) whose consumption has been increasing to the detriment of the classic anticoagulants (warfarin).

The “new anticoagulants” have advantageous pharmacokinetic characteristics, such as reduced drug and food interactions, predictable dose responses and rapid onset of action. Therefore, this results in a simplified management of patients who need anticoagulant therapy.

Keywords: “new anticoagulants “; “ anticoagulants and dentistry”.

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus avós que sempre me incentivaram a seguir os meus sonhos,

Aos meus pais que sempre me apoiaram, sem os quais nada disto seria possível,

Ao meu irmão por ser a minha inspiração.

## **AGRADECIMENTOS**

Este trabalho não seria possível sem o apoio de certas pessoas, por isso aqui expresso os meus sinceros agradecimentos:

Aos meus avós pelo seu amor incondicional.

À minha mãe, pelo amor que só uma mãe sabe dar, pelas palavras de apoio e pela confiança depositada em mim.

Ao meu pai, por sempre me incentivar a alcançar os meus objectivos e a lutar até ao fim.

Ao meu irmão, por me servir de exemplo e estar presente em todos os momentos.

Agradeço profundamente à Dr<sup>a</sup> Maria João Begonha, por aceitar ser minha orientadora, por ter o privilégio de enriquecer os meus conhecimentos com os seus conselhos e por todo o apoio e disponibilidade que foi fundamental durante todo o processo de elaboração do presente trabalho, um muitíssimo obrigado.

# ÍNDICE

## I- INTRODUÇÃO

### 1.1- Materiais e métodos

## II- DESENVOLVIMENTO

### 2.1- Anticoagulantes clássicos

#### 2.1.1- Fármacos anticoagulantes de uso parentérico

#### 2.1.2- Fármacos anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K- varfarina

### 2.2- Novos anticoagulantes orais

#### 2.2.1- Inibidores diretos da trombina

#### 2.2.2- Inibidores diretos do factor Xa

### 2.3- O doente hipocoagulado na consulta de Medicina dentária

## III- DISCUSSÃO

## IV- CONCLUSÃO

## V- BIBLIOGRAFIA

## VI- ANEXOS

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1 - Locais de ação dos fármacos anticoagulantes orais. (Benzon et al., 2013 e Sarmiento Gonçalves, 2010).

## **ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1 - Principais diferenças entre os novos anticoagulantes orais e a varfarina (Gross e Weitz,2009 ; Ansell et al.,2008 ; Hellden et al.,2013);

Tabela 4 - Tempo de suspensão dos anticoagulantes orais diretos para cirurgia de risco hemorrágico baixo e alto (Van Ryn et al. 2010 ; Eriksson et al.,2009 ; Heidbuchel et al.,2013 ; Raghavan et al.,2009 ; SPA).

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EAM - enfarte agudo do miocárdio

AVC - acidente vascular cerebral

TVP - trombose venosa profunda

EP – embolia pulmonar

TEV/ EP- tromboembolismo venoso / troemboembolismo pulmonar

FA – fibrilação auricular

SCA – síndrome coronário agudo

HTA – hipertensão arterial

HBPM – heparina de baixo peso molecular

HNF- heparina não fracionada

AVK – antagonista da vitamina K

INR – índice normalizado internacional

NOA – novos anticoagulantes orais

FXaI – inibidor do fator Xa

TT – tempo de coagulação da trombina

aPTT – tempo de tromboplastina parcial ativado

## **I – INTRODUÇÃO**

Hoje em dia existe um grande progresso no diagnóstico e tratamento das doenças tromboembólicas, porém, estas continuam a ser a causa principal de morbidade e mortalidade a nível mundial, sendo que a trombose arterial é a causa mais comum do EAM e dos AVC isquêmicos. (Fauci, 2008 e Weitz,2008)

Assim, a terapia com anticoagulantes orais tem aumentado significativamente nas últimas décadas devido à eficácia e segurança comprovadas, além de inúmeras indicações, as quais incluem prevenção e tratamento da TVP, EAM, implante de próteses valvulares e biológicas (nos primeiros 3 meses), trombo intracardíaco, entre outras. (Ávila, 2011)

Nos vasos sanguíneos o sangue flui livremente, contudo, ao ser estabelecida uma lesão vascular, esse mesmo sangue sofre uma rápida coagulação para interromper uma possível hemorragia. É aqui que os anticoagulantes atuam, impedindo a formação de coágulos no sangue ao inibir a síntese dos fatores da coagulação. Eles inibem a agregação plaquetária, degradam a fibrina ou atenuam a formação de trombos. (Laurence,2012)

A possibilidade de ocorrência de hemorragia grave durante e/ou após um procedimento dentário é sempre de considerar. O médico dentista, depara-se frequentemente com pacientes hipocoagulados, quer seja com os anticoagulantes clássicos, quer com os novos anticoagulantes, pelo que é necessário que sejam tidos em conta os vários riscos a que um paciente hipocoagulado pode estar sujeito, as possíveis estratégias de atuação perante a terapêutica com os diferentes fármacos anticoagulantes e os diversos tipos de procedimentos cirúrgicos orais. É certo que a terapêutica anticoagulante oral protege os pacientes de episódios tromboembólicos, no entanto, coloca um risco acrescido de episódios hemorrágicos durante um procedimento cirúrgico.

### **1.1-Materiais e métodos**

Para a concretização deste trabalho realizou-se uma revisão bibliográfica no presente ano recorrendo-se à biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa e nas bases de dados online: Pubmed ; Scielo ; Science Direct e B-on

utilizando-se as palavras-chave: “novos anticoagulantes”, “anticoagulantes e a medicina dentária”; “new anticoagulants” e “anticoagulants and dentistry”.

Os critérios escolhidos na pesquisa incluíram bibliografia em português, inglês e espanhol publicadas entre 1996 e 2015.

## **II- DESENVOLVIMENTO**

### **2.1- Anticoagulantes clássicos**

Na década de 50, os anticoagulantes orais tornaram-se o *ex-libris* na prevenção de doenças tromboembólicas, sendo prescritos inúmeras vezes, nomeadamente o acenocumarol, a heparina e sobretudo a varfarina (antagonista da vitamina K).

Posteriormente, surgiu o fondaparinux, o qual, levou ao aparecimento dos novos anticoagulantes.

Os antagonistas da vitamina K têm algumas limitações, como uma farmacodinâmica e uma farmacocinética pouco previsível, uma janela terapêutica estreita, início de ação lento, múltiplas interações medicamentosas e alimentares, e, uma considerável variabilidade intra e inter-individual na relação entre a dose administrada e o respetivo efeito anticoagulante. (Connolly et al.,2009 , Gomes-Outes et al., 2012 e Schulman e Crowther, 2012 )

Para além disto, exigem monitorização laboratorial através do INR, o que acarreta mais tempo despendido e um acréscimo de custos. (Eikelboom e Weitz,2010; Machado,2014; Ministro e Evangelista,2012)

O INR é um padrão internacional no qual a coagulação pode ser comparada, sendo o único teste utilizado para a avaliação do uso de anticoagulantes orais clássicos uma vez que mostra resultados mais fiáveis. (Olivia Ferreira do Amaral, et al.,2014; Pototski e Amenábar,2007)

Os pacientes que não fazem qualquer tipo de terapêutica anticoagulante devem possuir um valor de INR entre 0,9-1.

Dependendo do tipo de doença para a qual um anticoagulante é utilizado, procura-se um valor de INR entre 2 e 3.

Pacientes hipocoagulados e com um INR menor de 2 estão insuficientemente hipocoagulados para a sua patologia. No entanto, apresentam um baixo risco de hemorragias incontroláveis em exodontias ou cirurgia oral *minor*.

Por outro lado, com um INR de valores entre 2-3, os pacientes estão suficientemente hipocoagulados para a sua patologia, porém, apresentam risco médio de hemorragias incontroláveis em exodontias e cirurgia oral *minor*.

Em bom rigor, os pacientes hipocoagulados e com valores de INR maiores que 3-3,5, correm riscos de hemorragia incontrolável em exodontias e cirurgias *minor*, quer sejam submetidos a cirurgia ou não. (Olivia Ferreira de Amaral et al., 2014)

Assim, o INR deve ser determinado nas 24/48 horas prévias ao procedimento cirúrgico.

### **2.1.1- Fármacos anticoagulantes de uso parentérico**

#### **Heparina não fracionada**

A HNF, de alto peso molecular, ou heparina clássica, é um fármaco que pertence ao grupo dos anticoagulantes de uso parentérico, tendo merecido em tempos, o principal destaque na anticoagulação imediata.

Este anticoagulante atua indiretamente, ligando-se à antitrombina, inibindo o fator Xa. Para além disso, também diminui a função plaquetária. A sua administração implica internamento hospitalar. (Benzon et al., 2013; Infarmed, 2013; Machado,2014 ; Sarmiento Gonçalves,2010)

#### **Heparina de baixo peso molecular**

O aparecimento da HBPM, contribuiu para a melhoria do tratamento com heparina. Tal como a HNF, tem uma função direcionada para a inibição do fator Xa e trombina, no entanto, as HBPM apresentam algumas vantagens em relação as HNF, a saber:

- 1-apresentam um efeito anticoagulante mais consistente;
- 2-têm uma maior ação inibitória sobre o fator Xa;
- 3-têm menos interacção com as plaquetas;
- 4-têm maior duração de ação, maior tempo de semi-vida, a sua absorção é mais uniforme e têm maior biodisponibilidade por via subcutânea, permitindo a sua

administração no domicílio (ao contrário da HNF). (Benzon et al., 2013 ; Infarmed, 2013; Machado, 2014 ; Sarmiento, 2010)

Note-se que a possibilidade de utilização na gravidez sem complicações teratogénicas, deve-se ao facto que nem as HNF, nem as HBPM, atravessarem a barreira placentar. (Infarmed, 2013)

### **Fondaparinux**

É o único fármaco com atividade inibitória indireta do fator Xa comercializado em Portugal. É um anticoagulante que não necessita de ajustes de dosagem, sendo usado para a profilaxia do TEV após cirurgia ortopédica *major* dos membros inferiores.

Face à enorme eficácia deste fármaco surgiram os novos inibidores diretos do fator Xa, como o rivaroxabano, apixabano e edoxabano. (Infarmed, 2013 e Sarmiento, 2010)

### **2.1.2- Fármaco anticoagulante oral antagonista da vitamina K – Varfarina**

A varfarina quando administrada por via oral é rapidamente absorvida no intestino, atingindo o seu pico de concentração 1 hora após ingestão.

Este fármaco não deve ser administrado em pacientes com úlcera péptica, alterações cerebrovasculares, endocardite bacteriana, insuficiência hepática e hipertensão arterial grave.

Está também contra-indicado no 1º e 3º trimestre da gravidez por ser teratogénico, aumentando a probabilidade de abortos e hemorragias fetais. Na gravidez, as heparinas são os fármacos de eleição, pois como vimos anteriormente, estes não atravessam o barreira placentar. (Infarmed,2013 ; Machado, 2014 e Sarmiento,2010)

Aos pacientes em que é administrada varfarina e apresentem plaquetas entre  $30 \times 10^9/L$  e  $50 \times 10^9/L$ , devem fazer um controle da anticoagulação, suspendendo a varfarina e trocando para HNF.

Os efeitos secundários e complicações com a varfarina levaram ao desenvolvimento de novos fármacos anticoagulantes orais. O fármaco "ideal" seria aquele caracterizado pela dissociação dos efeitos antitrombóticos e anticoagulantes.



## **2.2.1- Inibidores diretos de trombina**

### **Dabigatrano**

Foi aprovado para comercialização na União Europeia no intervalo entre 2008 e 2011, com o nome comercial Pradaxa. (Boehringer Ingelheim, 2012).

O dabigatrano etexilato é uma molécula de baixo peso molecular, fortemente básica, hidrofílica e com baixa biodisponibilidade oral, necessitando de um micro ambiente ácido para ser absorvido.

É um inibidor peptidomimético da trombina por ligação ao seu centro ativo, que impede a conversão do fibrinogénio em fibrina. Por outro lado, importa referir que este NOA inibe a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida por trombina. (Benzon et al., 2013; Machado, 2014; Margarida e Ferreira, 2012; Marques, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010).

Embora o custo da prescrição do dabigatrano seja superior ao da varfarina, acaba por ter várias vantagens, nomeadamente:

- o custo total para o sistema de saúde parece ser mais vantajoso, porque a monitorização do dabigatrano é geralmente desnecessária (no entanto, em caso de emergência, o TT é um dos testes mais sensíveis para a quantificação da taxa de anticoagulação). Em caso de emergência pode ser usado o tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT) devido à sua ampla disponibilidade; (Van Ryn et al.,2010; Castellone e Van Cott,2010).
- o pico de concentração plasmática deste NOA verifica-se até aproximadamente 2 horas após administração (sendo rapidamente absorvido) e tem um início de ação rápido;
- não é metabolizado pelo citocromo P450, fazendo com que as interações alimentares sejam ínfimas, sendo certo que é substrato para a glicoproteína-P, o que por si só explica algumas interações medicamentosas. (Benzon et al., 2013; Little, 2012; Machado, 2014; Margarida e Ferreira, 2012)

Por outro lado, há casos em que este NOA não deve ser recomendado:

- durante a gravidez ou durante a amamentação (Baruch e Sherman,2011);
- a mulheres em idade fértil; (Baruch e Sherman,2011)
- a pacientes com mais de 75 anos, uma vez que devem fazer uma avaliação da função renal (80% da eliminação deste NOA é feita por via renal, sendo certo que numa idade avançada o sistema renal tende a estar mais debilitado).

Administração do dabigatrano nos procedimentos cirúrgicos:

O teste de INR não é sensível à atividade deste fármaco e pode não estar elevado em pacientes que tomam dabigatrano. (Thompson,2010)

Medidas a tomar perante um procedimento cirúrgico:

- no caso de pacientes que apresentam eventos hemorrágicos menores, deve ser indicado o adiamento da dose seguinte ou a descontinuação, embora esta opção deva ser avaliada com prudência, considerando o possível risco de eventos isquémicos.(Davis et al.,2013)
- para sangramento moderado ou grave, os tratamentos incluem compressão mecânica, intervenção cirúrgica, reposição de fluidos, suporte hemodinâmico, aplicação de carvão oral (para ingestão recente de dabigatrano) e hemodiálise. Para o sangramento com risco de vida, o tratamento inclui a administração de concentrados de complexos de protrombina e medidas de suporte, para além das medidas locais. (Dubois e Cohen,2010).

Por fim importa referir que a administração deste NOA deve ser feita sem interrupção em pacientes que estão sendo cardiovertidos. Caso uma dose seja perdida, pode ainda ser tomada até 6 h antes da dose seguinte.

## **2.2.2-Inibidores diretos do fator Xa**

### **Rivaroxabano**

É um fármaco inibidor direto, oral, potente e competitivo do fator Xa, que atua no seu centro ativo provocando a sua inibição rápida e reversível, e é o único fármaco inibidor direto do fator Xa autorizado e comercializado em Portugal. (Machado, 2014)

O rivaroxabano inativa o fator Xa livre, quer o ligado ao complexo de protrombinase quer o associado a um trombo (Little, 2012; Margarida e Ferreira, 2012; Marques,

2012). É administrado por via oral, sendo absorvido rapidamente e o seu efeito tem duração de 10-18 horas. (Firriolo e Hupp, 2012; Margarida e Ferreira, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010 ; Little, 2012).

A dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. (Buller et al.,2012)

A metabolização do composto ocorre no fígado em cerca de dois terços, e é eliminado quer por via renal, quer por via fecal/biliar, pelo que deverá ser evitado em indivíduos com doença hepática e/ou renal significativas. (Machado, 2014; Margarida e Ferreira, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010).

As indicações/vantagens deste NOA são:

- na prevenção de AVC e tromboembolismo venoso, com um ou mais factores de risco, tais como: Insuficiência cardíaca congestiva; hipertensão; idade  $\geq 75$  anos; diabetes mellitus; AVC anterior ou ataque isquêmico transitório. (Buller et al.,2012)
- pode ser administrado sem descontinuação, para extrações não complicadas e outros procedimentos dentários semelhantes em pacientes com funcionalidade renal normal. (O'Connel e Stassen,2014)
- Não tem antídoto, sendo que, a interrupção da sua terapêutica é o suficiente para reverter o efeito anticoagulante. (Little, 2012; Margarida e Ferreira, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010)
- o pH gástrico não influencia a absorção deste NOA, permitindo ao paciente administra-lo com ou sem comida.
- não necessita de monitorização da terapêutica.

As limitações deste NOA são:

- em pacientes com hemorragia ativa, doença hepática, insuficiência renal, hipertensão não controlada, alterações intracerebral ou intra-espinal, cirurgia cerebral recente, hipersensibilidade. (Infarmed,2013).
- não deve ser prescrito durante a gravidez ou durante a amamentação e as mulheres em idade fértil devem ser advertidas. (Buller et al.,2012)
- não deve ser administrado juntamente com fármacos que induzam ou que inibam a glicoproteína P e o citocromo P3A4 pois alteram as concentrações plasmáticas do fármaco. (Benzon et al., 2013; Ministro e Evangelista, 2012).

Os seus efeitos adversos ocorrem em apenas 1 a 10% dos pacientes.

### Apixabano

É um anticoagulante direto introduzido recentemente, pelo que a sua informação ainda é escassa. Trata-se de um FXaI reversível administrado por via oral com as mesmas indicações terapêuticas de dabigatrano e rivaroxabano. (Mingarro-de-Léon,2013)

Cerca de metade da dose deste NOA é excretada na sua forma inalterada, o que diminui o risco de interações medicamentosas. (Benzon et al,2013)

Tal como o rivaroxabano, a administração de potentes inibidores da CYP3A4 e da P-gp está contra-indicada, pois alteram os níveis plasmáticos do apixabano. (Mingarro-de-Léon,2013)

O tratamento com apixabano não necessita de monitorização. Não está recomendado na gravidez, pois ainda não existe informação suficiente. (Marques,2012)

### Edoxabano

É um potente e muito específico inibidor direto do fator Xa. Tal como o apixabano a informação acerca deste fármaco é reduzida. É administrado por via oral e é rapidamente absorvido após a sua administração. (Eikelboom e Weitz, 2010; Machado, 2014; Marques, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010)

Fármaco	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano	Varfarina
Tempo para o efeito máximo ( $t_{max}$ )	1,5-2 h	2 h	3-4 h	1-2 h	5 dias
Semi-vida ( $t_{1/2}$ )	11-17 h, 11 mais jovens, 14-17h mais idosos	5-9 h ou 11-13h em pacientes adultos	8-15 h	9-10 h	36-48 h
Ligação às proteínas plasmáticas	35%	92-95%	87%	40-59%	99%, 95 a 99% (albumina)
Eliminação renal	80%, 20% eliminação fecal	33%	25%, com eliminação fecal 65%	35-39%	0%
Interações	P-gp	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	CYP2C9 (S) CYP1A2 (R) <a href="#">um</a>
Efeito alimentar	Absorção atrasada, não reduzida	Necessário para a absorção de doses > 10 mg	Não reportado	Não	Dark verde legumes etc
Biodisponibilidade	5-6%	80-100%	50%	45%	100%

Tabela 1- Principais diferenças entre os novos anticoagulantes orais e a varfarina

(Adaptado de: Gross e Weitz,2009; Ansell et al.,2008; Hellden et al.,2013)

### **2.3- O doente hipocoagulado na consulta de Medicina Dentária**

Os distúrbios da coagulação são importantes para a Medicina Dentária e muitos são os procedimentos capazes de provocar sangramento. Nos pacientes com desordens hemorrágicas, o seu tratamento depende da etiologia dessa condição. (Sonis et al.,1996)

Os pacientes devem ser avaliados regularmente em relação a possíveis distúrbios hemorrágicos. O historial sobre o uso de medicamentos que influenciam na coagulação sanguínea deve ser investigado. Esta terapêutica anticoagulante é normalmente administrada em pacientes idosos sendo estes também mais carecidos de cirurgias orais e procedimentos dentários. A maior desvantagem da terapêutica anticoagulante oral é o aumento de risco de episódios hemorrágicos (Kammerer et al., 2014).

No exame físico intra e extra bucal do paciente, o médico dentista deve avaliar a presença de petéquias ou equimoses, assim como verificar se o sangramento gengival é espontâneo ou se ocorre com a sondagem periodontal. (Levy et al.,2010)

A maioria dos procedimentos dentários são considerados de baixo risco de hemorragia, e a hipocoagulação pode ser continuada na maioria dos pacientes.

Porém, outros procedimentos de carácter invasivo são também realizados, como as cirurgias orais (extracções múltiplas>5, biópsias, colocação de implantes dentários, cirurgia periodontal, cirurgia oral e maxilofacial), onde a cascata de coagulação está envolvida. (Davis et al.,2013; Perry et al.,2007 ; Blinder et al.,2001 ; Malden 2005)

Como referido anteriormente nos pacientes a tomar anticoagulantes clássicos, antes de um procedimento cirúrgico devemos avaliar o INR. Relativamente a este índice:

- segundo alguns autores, para valores de INR inferiores a 4 é seguro fazer até 3 exodontias simples;
- outros autores consideram que o INR deve baixar para 2 antes da cirurgia.
- segundo Kamien, o INR deve ser inferior a 3 no momento da exodontia.
- os procedimentos cirúrgicos orais, tais como biópsias, extracção de dentes e a cirurgia periodontal, podem ser feitos com segurança com valores de INR inferiores a 4. Pequenas cirurgias podem ser executadas com INR até 2.5. (Baglin et al.,2006 ; Cannon e Dharmar,2003)

Relativamente aos novos anticoagulantes, a sua terapêutica deverá ser interrompida 2 a 4 dias antes de um procedimento com alto risco hemorrágico sendo reinstituída 48 a 72 horas após a cirurgia. Se se tratar de um procedimento de baixo risco hemorrágico, a terapêutica deverá ser interrompida 1 a 2 dias antes do procedimento, sendo reinstituída 24 horas após o mesmo.

Pacientes com insuficiência renal requerem uma interrupção mais alargada da terapêutica anticoagulante. Em procedimentos de risco hemorrágico mínimo, não há necessidade de interromper esta terapêutica. (Anderson et al., 2014; Firriolo e Hupp, 2012; Lai et al., 2014)

Assim, o tempo certo para a interrupção dos fármacos depende de dois fatores: o risco hemorrágico do procedimento cirúrgico e a função renal do paciente, como podemos verificar na tabela 4.

<b>Anticoagulantes</b>		<b>Dabigatrano</b>	<b>Rivaroxabano</b>	<b>Apixabano</b>
Regras pré-operatórias				
Filtrado glomerular(mL/min)		Última Dose		
Procedimentos invasivos de baixo/moderado risco de sangramento	≥ 80	24 h antes	24 h antes	24 h antes
	≥ 50–< 80	36 h antes	24 h antes	24-36 h antes
	≥ 30–< 50	48 h antes	36 h antes	24-48 h antes
	≥ 15–< 30	72 h antes	36 h antes	36 h antes
Procedimentos invasivos de alto risco de sangramento	≥ 80	48 h antes	48 h antes	48 h antes
	≥ 50–< 80	72 h antes	48 h antes	48-60 h antes
	≥ 30–< 50	96 h antes	48-60h antes	48-72 h antes
	≥ 15–< 30	120 h antes	48 h antes	48 h antes

Tabela 4- Tempo de suspensão dos Anticoagulantes Orais Diretos para Cirurgia de Risco Hemorrágico Baixo e Alto, (adaptado de: Van Ryn et al. 2010 ; Eriksson et al.,2009 ; Heidbuchel et al.,2013 ; Raghavan et al.,2009 ; SPA)

Os novos anticoagulantes orais, devido ao seu curto tempo de semi-vida, permitem que a interrupção pré-cirúrgica seja feita cerca de 1 a 2 dias antes do procedimento, e o seu rápido início de ação permite que haja uma rápida reinstituição da atividade anticoagulante do fármaco. (Beyer-Westendorf et al., 2014)

Recentes revisões de literatura revelam que, após comparar o risco de hemorragia em doentes hipocoagulados e o risco de complicações embólicas devido à interrupção da terapêutica, a continuação da terapêutica anticoagulante sem qualquer ajuste de dose parece ser a estratégia mais segura para o paciente. Não há casos documentados de graves complicações embólicas ou de mortes por hemorragias incontroláveis, após a execução de uma cirurgia oral num paciente cuja terapêutica anticoagulante não foi suspensa nem alterada. (Wahl et al., 2015)

Os pacientes que fazem terapêutica anticoagulante oral crónica não necessitam suspender a terapêutica, nem é necessário o internamento do paciente para a realização da cirurgia oral *minor*, desde que os valores dos testes de coagulação estejam estáveis. (António et al., 2008)

Pacientes medicados com dabigatrano, em geral, não requerem um acompanhamento rotina, no entanto, quando queremos identificar um possível aumento do risco de hemorragia, deverá ser pedido o teste de aPTT 6 a 12 horas antes do procedimento cirúrgico.

Os valores de referência para a normal coagulação sanguínea são 25 a 40 segundos e um prolongamento superior a 2 segundos do valor máximo poderá indicar alto risco de episódios hemorrágicos. Poderão também ser pedidos o teste do tempo de trombina, cujo valor não deverá estar acima de 67ng/ml, e o teste do tempo de coagulação ecarina. (Boehringer Ingelheim, 2012; Firriolo e Hupp, 2012; Anderson et al., 2014; Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014)

Não é necessário efetuar monitorização clínica de rotina em pacientes medicados com rivaroxabano e apixabano. No entanto, em situações excepcionais, poderá ser necessário recorrer ao teste de tempo de protrombina, cujo valor varia entre 11 a 15 segundos numa situação de coagulação normal. Caso este tempo tenha um prolongamento superior a 2 segundos do valor máximo, o paciente poderá estar em risco de uma hemorragia pós-cirúrgica. Poderá também ser pedida a avaliação dos níveis sanguíneos de inibição do fator Xa, para uma informação mais real do efeito anticoagulante dos fármacos inibidores do fator Xa. No caso do apixabano, ainda que não seja necessária a monitorização podem ocorrer situações em que o INR poderá também ser pedido.

(Anderson et al., 2014; Infarmed, 2014; Lai et al., 2014; Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014)

É recomendado em pacientes hipocoagulados:

- o uso de anestesia local com vasoconstritor (lidocaína a 2%), de preferência anestesia infiltrativa ou intraligamentar.
- técnicas anestésicas de bloqueio devem ser evitadas, pois podem provocar hemorragias nos espaços faciais do pescoço.(Pinto,2011)
- em pacientes que fazem terapêutica anticoagulante oral, é essencial que sejam tomadas medidas extra durante o procedimento cirúrgico para evitar eventos hemorrágicos graves. (Gadelha et al.,2013; Kämmerer et al., 2014)
- na véspera/ dia da cirurgia verificar se o INR se encontra no intervalo terapêutico.
- os procedimentos cirúrgicos deverão ser efetuados no início do dia e no início da semana. (Antonio et al., 2008).

As medidas hemostáticas que devem ser tomadas incluem:

- matrizes de gelatina e colagénio, suturas hemostáticas, cola de fibrina, celulose, talas acrílicas, curetagem meticulosa da zona intervencionada e bochechos com agente antifibrinolítico (ex: ácido aminocapróico) durante 2 minutos, 4 vezes/dia, durante 7 dias.(Marques et al.,2005)
- em eventos hemorrágicos pós-operatórios, as medidas hemostáticas usadas incluem compressão local por 10 a 60 minutos. (Kämmerer et al., 2014).

### III – DISCUSSÃO

Durante muitos anos o fármaco anticoagulante de eleição foi a varfarina (anticoagulante clássico), e, ainda que este apresente uma longa história clínica, antídotos, segurança a longo prazo conhecida e a sua eliminação não seja via renal, as suas desvantagens fazem-nos ponderar na escolha do melhor fármaco a administrar.

Os novos anticoagulantes apresentam várias limitações, tais como:

- nos ensaios de medição dos níveis de fármaco a ausência de validação de estratégias de monitorização;
- elevado custo de aquisição,
- uma semivida curta que leva a um rápido declínio no efeito terapêutico (se tiver má adesão);
- ajuste de dose na insuficiência renal e disfunção hepática;
- não têm um antídoto em caso de hemorragia major.

Porém apresentam inúmeras vantagens em relação aos anticoagulantes clássicos:

- efeito previsível;
- início e fim de ação rápidos;
- poucas interações com fármacos;
- sem interações alimentares;
- margem terapêutica larga;
- permite doses fixas em adultos sem necessidade de monitorização laboratorial;
- maior comodidade para os doentes.

Todas as vantagens e desvantagens estão resumidas nas tabelas 2 e 3 em anexo.

Na consulta de Medicina Dentária, a introdução dos novos anticoagulantes veio alterar os procedimentos a efectuar na terapêutica anticoagulante em casos de cirurgia. Pacientes medicados com estes fármacos não têm necessidade de monitorização dos níveis de coagulação. Não se faz suspensão, nem alteração, da terapêutica em caso de cirurgia oral *minor*. Caso haja necessidade de realização de cirurgia oral *major*, a medicação anticoagulante deverá ser suspensa 2 a 4 dias antes da cirurgia e reinstituída 48 a 72 horas após a mesma. (Anderson et al., 2014; Mingarro-de-León et al., 2014)

#### IV- CONCLUSÃO

As melhorias na qualidade de vida da população têm vindo a provocar um aumento da esperança de vida e, conseqüentemente, observamos o aumento do número de indivíduos com doenças características de idades mais avançadas. O aparecimento de indivíduos no consultório dentário, com doenças cardiovasculares e com indicação para terapêutica anticoagulante oral, é cada vez maior.

Portanto, é necessário que o médico dentista esteja apto a agir perante este tipo de pacientes, estando sempre ciente dos riscos acrescidos que estes pacientes suportam.

O grupo dos fármacos anticoagulantes orais tem vindo a sofrer constante evolução e novos fármacos com diferentes tipos de atuação têm vindo a ser introduzidos no mercado.

Após a revisão da literatura, é possível concluir que ainda permanecem algumas dúvidas em relação àquela que será a melhor estratégia de atuação perante pacientes hipocoagulados e terão de ser feitos mais estudos, principalmente acerca dos novos anticoagulantes orais, para que se consiga elaborar um protocolo de atuação mais seguro para os pacientes, na consulta de Medicina Dentária. No entanto, vários estudos recentes apontam para a não interrupção da terapêutica anticoagulante antes de uma cirurgia oral *minor*, pois o risco de hemorragia em pacientes hipocoagulados é muito pequeno em comparação com o risco de trombose conseqüente da interrupção da terapêutica anticoagulante.

## V- BIBLIOGRAFIA:

Alban, S.(2008). Pharmacological Strategies for Inhibition of Thrombin Activity. *Current Pharmaceutical Design*, 14, pp. 1152-1175.

Anderson, M. *et alli.* (2014). When patients on target-specific oral anticoagulants need surgery, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 81,pp. 629–639.

Ansell, J. *et alli.* (2008) .Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ,8ªedição, 133: 160-198.

Antonio, N. *et alli.* (2008). Controvérsias na anticoagulação oral: Continuar ou interromper os anticoagulantes orais durante a intervenção estomatológica? *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 27(1), 531–544.

Ávila, C.W. *et alli.* (2011). Adesão farmacológica ao anticoagulante oral e os fatores que influenciam na estabilidade do índice de normatização internacional. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 19(1).

Baglin, T. *et alli.* (2006). Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency, *British Journal of Haematology*, 136, pp.26–29.

Baruch, L. e Sherman, O. (2011) . Potencial imprecisão do ponto de atendimento INR em pacientes tratados com dabigatran . Os Anais de Farmacoterapia, 45 , p. 40 .

Bauer, K. (2006) New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa - is one better? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* ,21, pp.67–72.

Becker, R. *et alli.* (2008). The primary and secondary prevention of coronary artery disease: *American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*, 8ªedição,133,pp.776-814.

Benzon, H. T. *et alli.* (2013). New oral anticoagulants and regional anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 111.

Beyer-Westendorf, J. *et alli.* (2014). Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: Results from the prospective Dresden NOAC registry. *European Heart Journal*, 35, pp. 1888–1896.

Blinder, D. *et alli.* (2001). Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Internacional Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 30, pp.518-521.

Boehringer Ingelheim. (2012). Comunicação para os profissionais de saúde sobre o risco de sangramento associado com o tratamento com Pradaxa (etexilato de dabigatrana). São Paulo, Brasil, pp. 1-4.

Buller, HR. *et alli.* (2012) rivaroxaban oral para o tratamento de embolia pulmonar sintomática. *New England Journal of Medicine*, 366, pp.1287 - 1297.

Cannon P. D. e Dharmar, V. T.(2003). Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants – a controlled study, *Australian Dental Journal*, 48(2), pp.115-118

Caputo, I.G.C., Bazzo, G.J. e Silva, R.H.A. (2010). Daruge Júnior E. Vidas em risco: Emergências Médicas em Consultório Odontológico. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*, 10 (3), pp.51-58.

Castellone, D.D. e Van Cott, E.M.(2010).Laboratory monitoring of new anticoagulants. *American Journal of Hematology*, 85, pp.185–187.

Connolly, S.J. *et alli.* (2009). Dabigatran contra varfarina em Pacientes com fibrilação atrial. *New England Journal of Medicine*, 361, pp.1139 - 1151.

Davis, C. (2013). Implications of Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice, *Journal Canadian Dental Association*, 79, p.74.

Dubois, E.A. e Cohen, A.F. (2010). Dabigatran etexilate, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 70, pp.14-15.

Eikelboom, J. W. e Weitz, J. I. (2010). Update on antithrombotic therapy: New anticoagulants. *Circulation*, 121, pp. 1523–1532.

Eriksson, B.I., Quinlan, D.J. e Weitz, J.I. (2009). Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clinical Pharmacokinetics*, 48, pp.1-22.

Fauci, A. *et alli*. (2008). Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill Medical.

Firriolo, F.J. e Hupp, W.S.(2012). Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113, pp.431–441.

Gadelha, T. B., Ferreira, M. F., e Torres, S. R. (2013). O uso do ácido epsilon amino caproico intra-alveolar para o controle do sangramento pós-exodontia em pacientes anticoagulados. *Revista Brasileira de Odontologia*, (13), pp.17–21.

Geerts, W. *et alli* .(2008). Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, 8ª edição, 133, pp. 381-453.

Gomez-Outes, A. *et alli* .( 2012 ). Dabigatran, rivaroxaban, ou apixaban versus enoxaparina para tromboprofilaxia após total do quadril ou joelho: revisão sistemática, meta- Análise, e comparações de tratamento indireto . *British Medical Journal* , 344 , p.3675 .

Gross, P.L. e Weitz, J.I.(2009). New antithrombotic drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 86, pp. 139-146.

Heidbuchel H. *et alli*.(2013). European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* ,15, pp. 625-651

Hellden, A.(2013). Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly. *British Medical Journal*, 3

Infarmed. (2013). Prontuário terapêutico, pp. 251–266.

Infarmed. (2014). Eliquis (apixabano)

Kamien, M.(2006). Remove the tooth, but don't stop the warfarin. *Australian Family Physician*, 35(4).

Kämmerer, P. W. *et alli.* (2014). Oral surgery during therapy with anticoagulants-a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 19, pp.171-180.

Kearon, C. *et alli.* (2008). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: *American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*, 8ª edição, 133, pp.454-545.

Lai, A. *et alli.* (2014). Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *The British Journal of Surgery*, 101, pp.742–749.

Laurence, L. B., Bruce A. C. e Björn C. K.(2012). As Bases Farmacológicas da Terapêutica. *Goodman & Gilman*, 12ª edição.

Levy, J.H. *et alli.* (2010). Hemostasis Summit Participants. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis. *Anesthesia and Analgesia*, 110, pp.354-364.

Little, J. W.(2012). Novos ACO - vão substituir a varfarina. *Medical Management and Pharmacology*, pp.575–580.

Machado, S. A. A. (2014). Terapêutica Anticoagulante.

Malden, N.(2005). Dental procedures can be undertaken without alteration of oral anticoagulant regimen. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 6, p.11.

Margarida, S. e Ferreira, A. (2012). A Importância das Interações Medicamento-Alimento no Controlo da Terapêutica com Varfarina.

Marques M. S., Almeida A. P. e Lopes M. G.(2005). A Terapêutica Anticoagulante em Cirurgia Oral – Revisão da Literatura. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 46(1).

Marques, P. (2012). Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31, pp.6-16.

Mingarro-de-León, A. e Chaveli-López, B. (2013). Alternative to oral dicoumarin anticoagulants: Considerations in dental care. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 5, pp.273-278.

Mingarro-de-León, A., Chaveli-López, B. e Gavaldá-Esteve, C. (2014). Dental management of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatment. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6(2), pp.155–161.

Ministro, A. e Evangelista, A. (2012). Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilhação auricular. *Angiologia e Cirurgia Vasculare*, 8, pp. 6-11.

O'Connell, J.E. e Stassen, L.F. (2014). New oral anticoagulants and their implications for dental patients. *Journal of the Irish Dental Association*, 60, pp.137-143.

Olívia Ferreira do Amaral, C. *et alli*. (2014). Bases para Interpretação de Exames Laboratoriais na Prática Odontológica, pp. 229–238.

Perry, D. J., Noakes, T. J. C. e Helliwell, P. S. (2007). Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *British Dental Journal*, 203(7), pp. 389–393.

Pinto, A. (2011). Pacientes Hipocoagulados em Cirurgia Oral. Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde, Porto.[Em linha]. Disponível em <<http://bdigital.ufp.pt/handle/10284/2630>>. [consultado em 20/03/2017].

Pototski, M. e Amenábar, J.M.(2007). Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment; *Journal of Oral Science*, 49(4),pp. 253-258.

Raghavan, N, *et alli*. (2009). Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans, *Drug Metabolism and Disposition*, 37(1), pp.74-81

Romond, K.K., Miller, C.S. e Henry, R.G.(2013). Dental management considerations for a patient taking dabigatran etexilate: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116, pp.191-195.

Sarmiento Gonçalves, I. C. (2010). Novos Anticoagulantes Orais :Inibidores Directos dos Factores IIa e Xa, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

Schulman, S. e Crowther, M.A. (2012) Como eu tratar com anticoagulantes em 2012: anticoagulantes novos e antigos, e quando e como mudar. *Blood*, 119 , pp. 3016 – 3023.

Singer, D. *et alli.* (2004). Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, 8ª edição, 133, pp.546-592.

Sonis, S.T., Faxio, R.C. e Fang, L.(1996). *Princípios e prática de medicina oral*. 2ª edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

SPA. [em linha] . Disponível em <[http://www.spanestesiologia.pt/wp-content/uploads/2014/05/1\\_Manuseio\\_perioperatorio\\_doente\\_medicado\\_AOD\\_2014.pdf](http://www.spanestesiologia.pt/wp-content/uploads/2014/05/1_Manuseio_perioperatorio_doente_medicado_AOD_2014.pdf)>. [consultado em 6/02/2017].

Thompson, C.A. (2010). First oral thrombin inhibitor enters market: drug does not require clinicians to monitor INR. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67, pp.1974–1976.

Van Ryn, J. *et alli.* (2010). Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 103, pp.1116–27.

Wahl, M. J. *et alli.* (2015). Dental surgery in anticoagulated patients—stop the interruption. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119, pp. 136–157.

Weitz, J., Hirsh, J. e Samama, M. (2008). New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, 8ª edição, 133, pp. 234-256.

## VI - ANEXOS

<b>Vantagens</b>	<b>Consequência</b>
Início rápido	A ponte heparina não é necessária Não para cirurgia Não para o tratamento inicial de tromboembolismo venoso (não testado para dabigatran ou edoxabano)
Semi-vida curta	Menor tempo desde a última dose até operável ou para cessação da hemorragia
Pequena variação interindividual dos níveis plasmáticos	Regimes de dose padronizados
Poucas interações medicamentosas	Dose mais previsível - sem monitorização ou ajuste da dose
Interações com alimentos	Sem restrições alimentares
Menor risco de hemorragia intracraniana	Opção de tratamento mais aceitável para os pacientes

Tabela 2- Vantagens dos novos anticoagulantes orais e suas consequências (adaptado: Gross e Weitz,2009 ; Ansell et al.,2008 ; Hellden et al.,2013)

<b>Limitações</b>	<b>Consequência</b>
PT e tempo de tromboplastina parcial activada (APTT) inadequado para avaliação quantitativa do nível de droga	APTT e PT podem ser utilizados apenas para avaliação qualitativa de dabigatran ou rivaroxabano, respectivamente. Testes de coagulação mais especializados necessários para apixaban ou para níveis quantitativos de fármaco para qualquer novo anticoagulante
Nível de droga para cirurgia maior segura desconhecido	Hematologista ou outro especialista deve ser consultado antes da cirurgia
Diferentes testes de coagulação necessários para diferentes novos anticoagulantes	Requisito de educação e de boa comunicação com laboratórios
Nenhum agente de reversão específico	Semi-vida muito mais curta do que para a varfarina. Principalmente, um problema no caso de níveis muito elevados de droga (insuficiência renal grave, tentativa de suicídio)
Dependência renal para eliminação	Mais pronunciado para dabigatran. A avaliação da função renal anual ou com doença intercorrente é necessária
Aderência difícil de determinar	Os doentes com uma adesão fraca ao regime de antagonistas da vitamina K são inadequados. Feedback da farmácia sobre o padrão de recarga pode ser útil
Nenhum regime de dose uniforme para todas as indicações	Necessidade de educação, pré-impresos, alertas electrónicos

Tabela 3- Desvantagens dos novos anticoagulantes orais e suas consequências (adaptado de: Gross e Weitz,2009 ; Ansell et al.,2008 ; Hellden et al.,2013)