



Revisão de
Literatura

VARFARINA E DABIGATRANA: IMPLICAÇÕES E CONDUTA ODONTOLÓGICA NO PACIENTE ANTICOAGULADO

Warfarin and dabigatran:
Implications and dental management of
anticoagulated patients

JANAINA BARBIERI DOS SANTOS

Aluna do curso de especialização em Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestre em Patologia Bucodental pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

SANDRA REGINA TORRES

Professora Associada do Departamento de Patologia e Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Coordenadora do Programa Saúde Bucal Especial do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ

ARLEY SILVA JUNIOR

Professor adjunto da Universidade Federal Fluminense - UFF
Professor do Curso de especialização em Pacientes com Necessidades Especiais da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) Odontólogo da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Resumo: As drogas pertencentes ao grupo dos antagonistas da vitamina K, com destaque para a varfarina, são os anticoagulantes orais mais prescritos no mundo há mais de cinco décadas. A varfarina apresenta eficácia determinada pelos níveis de vitamina K, sendo sensível à hábitos alimentares e interações medicamentosas, exigindo monitorização regular de sua concentração plasmática pela razão normalizada internacional (INR). Estudos realizados nos últimos dez anos, comprovaram que suspender a varfarina antes de procedimentos odontológicos invasivos com baixo risco de sangramento deve ser evitado em pacientes com INR até 3,5. Considerando as dificuldades da terapia anticoagulante com varfarina e o grande número de pacientes que utilizam essa droga, outras estratégias vêm sendo estudadas trazendo novos anticoagulantes orais, como a dabigatrana, um inibidor direto do fator II. Como vantagem, a dabigatrana apresenta efeito previsível, não exige monitorização laboratorial, tem rápido início de ação, e baixo potencial para interações alimentares. No Brasil, a dabigatrana é uma opção recente, sendo fundamental que médicos e cirurgiões-dentistas conheçam suas propriedades farmacológicas, principais interações medicamentosas, e a correta interpretação de exames laboratoriais para o planejamento de procedimentos invasivos em seus usuários. O objetivo deste estudo é orientar o cirurgião dentista sobre a melhor forma de planejar o tratamento odontológico em pacientes anticoagulados com varfarina ou dabigatrana. Esta revisão sugere que a atuação odontológica consciente nos pacientes em terapia anticoagulante com dabigatrana é segura para a maioria dos procedimentos eletivos, apontando similaridades com a manipulação do paciente anticoagulado com varfarina, principalmente nos cuidados trans e pós-operatórios para exodontias.

Palavras-chave: Varfarina, Dabigatrana, Odontologia.

Como citar este artigo: Santos JB, Torres SR, Silva Junior A. Varfarina e Dabigatrana: implicações e conduta odontológica no paciente anticoagulado. *Rev Nav Odontol.* 2016, 43(1):43-48. Os autores não relatam interesse comercial, financeiro ou de propriedade nos produtos ou empresas descritos neste artigo.

Rev Nav Odontol. 2016, 43(1):43-48.

Submetido: 16 de março de 2016

Revisado e aceito: 29 de julho de 2016

Endereço de contato: Av. Carlos Chagas Filho 373 - Prédio do CCS - Bloco K - 2º andar - Sala 56. Ilha da Cidade Universitária - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21941-902

E-mail: asj41@hotmail.com

Varfarina e dabigatrana: implicações e conduta odontológica no paciente anticoagulado

Warfarin and dabigatran: Implications and dental management of anticoagulated patients

INTRODUÇÃO

Os antagonistas da vitamina K (VKAs), sobretudo a varfarina, encontram-se disponíveis há cerca de 58 anos e ainda hoje, há uma variedade de protocolos odontológicos gerando controvérsias a respeito da necessidade de se descontinuar ou modificar a terapia anticoagulante em seus usuários, previamente a realização de procedimentos odontológicos invasivos (1). Com a liberação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso de novos anticoagulantes orais (NOACs) no Brasil, o questionamento da classe odontológica frente ao paciente anticoagulado encontra-se ampliado. Essas drogas emergentes trazem consigo um grande impacto em considerações clínicas, exigindo que médicos e usuários aprendam a lidar com as novas medicações e demandando inclusive, a capacitação dos cirurgiões-dentistas (CD) frente a uma nova realidade para o tratamento odontológico.

Os NOACs vêm sendo destacados como uma alternativa terapêutica para os VKAs na prevenção de complicações tromboembólicas em pacientes com fibrilação atrial e na profilaxia para cirurgias ortopédicas de grande porte. Com base nas evidências científicas, este artigo tem como objetivo orientar os CD's sobre a melhor forma de planejar o tratamento odontológico em pacientes anticoagulados com varfarina ou dabigatrana.

REVISÃO DE LITERATURA

Antagonistas da vitamina K (varfarina):

O tromboembolismo da circulação arterial, venosa ou oriundo do coração é causa comum de morbidade e mortalidade, sendo de interesse mundial o desenvolvimento de meios de prevenção e tratamento desta condição. De um modo geral, os anticoagulantes parenterais de ação rápida, como a heparina, estão indicados tanto para procedimentos de revascularização como para a prevenção e tratamento inicial do tromboembolismo (2), enquanto os VKAs, por apresentarem ação mais lenta, têm sua indicação para terapias antitromboembólicas de longo prazo (2-5).

As drogas pertencentes ao grupo dos VKAs, com destaque para a varfarina, são os anticoagulantes orais mais amplamente utilizados para terapia de longo prazo em todo o mundo (2,3,5-7). Seu mecanismo de ação está ligado à inibição da vitamina K, impedindo a carboxilação do ácido glutâmico existente nos fatores II, VII, IX, X e, também, na proteína C. Este processo resulta em falha da produção do ácido gama carboxiglutâmico e na produção de proteínas funcionais da coagulação (1,6). Embora seja eficiente, apresenta alguns inconvenientes, como por exemplo ter sua eficácia determinada pelos níveis de vitamina K, portanto, fatores como dieta e uso de antibióticos alteram sua concentração e absorção exigindo monitorização regular da anticoagulação por meio da relação

normalizada internacional (INR) (1,2,7-13).

A variedade de protocolos para o manejo do paciente em uso de varfarina, levou alguns autores a compararem dois esquemas terapêuticos. Um grupo controle, composto por 32 pacientes, no qual foi suspenso o uso da varfarina 2 a 3 dias antes da exodontia, com redução média do INR de 2,6 para 1,6. E o grupo de estudo, com 33 integrantes, no qual não se fez qualquer alteração na terapia anticoagulante, com INR médio de 2,7. Observou-se que apenas um paciente de cada grupo teve leve hemorragia tardia, as quais foram facilmente controladas por medidas locais, concluindo que o uso de varfarina com INR entre 2,0 e 4,0, não justifica a alteração do regime anticoagulante (6).

Em 2009 foi publicada uma metanálise sobre cirurgia dentária em pacientes anticoagulados, considerando que o manejo de pacientes em uso de VKAs com necessidade de procedimentos odontológicos varia consideravelmente (11). Os autores concluíram que continuar o uso da varfarina para extrações dentárias, não está associado ao maior risco para hemorragia importante (RR=0,71,95% CI 0,39-1,28) ou para hemorragia menor (RR=1,19, 95% CI 0,90- 1,58) (16). Além disso, entre os 275 pacientes que continuaram com a varfarina e sofreram exodontias, o INR variou entre 1,8 e 3,4 e nenhum participante apresentou hemorragia maior como complicação (14).

No ano de 2011 um outro estudo de metanálise de 12 artigos foi realizado, em que 2392 exodontias simples foram executadas em 1194 pacientes usuários de varfarina sódica, sem qualquer alteração em sua terapêutica (15). Os autores concluíram que o risco para hemorragia existe, mas medidas locais para hemostasia são suficientes para controlar o sangramento quando o INR é < 4,0 (12). Porém há um maior risco de sangramento em dentes com doença periodontal, sendo também observado, que exodontias na maxila proporcionam complicações hemorrágicas ligeiramente maiores do que na mandíbula, ainda que não haja significância estatística (15).

Num estudo retrospectivo, foram analisados 122 pacientes em uso de varfarina, submetidos a 240 extrações dentárias (1). Os resultados sugerem que no geral, a prevalência de sangramento persistente após exodontia é baixa (2%). Além disso, o risco para sangramento parece ser maior nos pacientes que fazem uso concomitante de outros medicamentos anti-trombóticos.

Atualmente, a maioria dos guias e protocolos para atendimento dos pacientes em uso de varfarina, indicam que o INR < 3,5 possibilita a realização de cirurgia oral menor sem a necessidade de alterar o ritmo terapêutico do paciente. Alguns estudos propõem que o valor limite do INR seria 4,0, no entanto, mais estudos são necessários para esclarecer se este limite máximo é viável para se trabalhar com

segurança (1).

Dabigatrana

Considerando as dificuldades da terapia anticoagulante com varfarina e o grande número de pacientes que utilizam essa droga, outras estratégias vêm sendo pesquisadas nos últimos anos, levando ao desenvolvimento e avaliação de novos anticoagulantes que visam a inibição direta dos fatores de coagulação específicos, como o fator X ativado (fator Xa) e a trombina (fator II) (4,14,16,17).

Essas novas drogas anticoagulantes foram desenvolvidas com o objetivo de superar as dificuldades enfrentadas com o uso de VKAs. Sendo assim, apresentam vantagens por serem administradas por via oral, não exigirem monitoramento laboratorial de sua ação e apresentarem a possibilidade de serem aplicadas em dose fixa. (5,10,16,17)

A dabigatrana é antagonista direto da trombina (fator II) e o único NOAC que possui relatos de ensaios clínicos em fase III no estudo da prevenção de acidente vascular cerebral (AVC); e em pacientes com fibrilação atrial. Os resultados destas pesquisas citam esta droga com eficácia similar aos VKAs (2- 5,10,16,17).

Sob o ponto de vista farmacológico, o etexilato de dabigatrana é uma pró-droga, a qual é convertida em dabigatrana por meio de esterases do soro e fígado, tendo biodisponibilidade de 6,5%, meia vida de 12 a 17 horas, sendo aproximadamente 80% excretada de forma inalterada, pelos rins (2,4,7,10,16,17). Seu mecanismo de ação evita a formação de fibrina, a ativação mediada por trombina dos fatores V, VIII, XI e XIII e impede a agregação plaquetária induzida por trombina (2,5,7,10). Além disso, a absorção do etexilato de dabigatrana é independente da acidez do trato gastrointestinal e não sofre qualquer alteração quando administrada simultaneamente com inibidores de bomba de prótons (4,19).

As concentrações plasmáticas e efeito anticoagulante da dabigatrana são dose dependentes, atingindo seu pico em média uma hora e meia após administração oral (4,5,7,19,20,22). A concentração estável é atingida em aproximadamente três dias, após a ingestão de 150mg, duas vezes ao dia (4). Sua bioconversão é finalizada no fígado, sendo 20% conjugados ao ácido glicurônico e excretados através do sistema biliar. Outra vantagem desta droga refere-se a sua não metabolização pelas enzimas do citocromo P450 ou por qualquer outra oxirredutase hepática (4,5,1,20).

Outros autores, relataram que após dose unitária administrada por via oral, a meia vida da dabigatrana é de aproximadamente oito horas e varia entre doze a quatorze horas após ingestão de múltiplas doses (4,14,19). No entanto, em estudos realizados com voluntários idosos e saudáveis, a meia vida pode chegar a dezessete horas (18).

Varfarina e dabigatrana:
implicações e conduta odontológica no paciente anticoagulado

Warfarin and dabigatran:
Implications and dental management of anticoagulated patients

Teste de Coagulação	Resultado de risco
TP	Não indicado
INR	Não indicado
TTPa	Após 12-24h, se > 2x tempo controle há risco para hemorragia
TT	Após 12-24h, se > 200ng/ml ou 65seg há risco para hemorragia
ECT	Após 12-24h, se ≥ 3x o tempo controle há risco para hemorragia

Quadro 1: Interpretação dos teste de coagulação em pacientes usuários de dabigatrana.

Baseado em Heidebuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J. et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15: 625-651. - TP (tempo de protrombina); INR (relação normalizada internacional), TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada), TT (tempo de trombina), ECT (tempo de coagulação da ecarina).

Passo a passo em caso de sangramento	
1	Descontinuar a dabigatrana (suficiente em pacientes com função renal normal)
2	Investigação da origem do sangramento, compressão mecânica e, se necessário, controle por intervenção cirúrgica
3	Descontinuar drogas antiplaquetárias concomitantes
4	Manutenção da diurese correta
5	Transfusão de concentrado de hemácias ou plasma fresco congelado, ou hemodiálise com filtração com carvão ativado em caso de emergência (bastante considerada para pacientes com comprometimento da função renal)

Quadro 2: Manejo do paciente em uso de dabigatrana em caso de hemorragia

Baseado em Weitz J. I., Quinlan D. J., Eikelboom J. W. Peri-procedural Management and Approach to Bleeding in Patients Taking Dabigatran. *Circulation*. 2012;126:2428-2432.

	PREPARO DO PACIENTE	VARFARINA	DABIGATRANA
PrÉ EXODONTIA	Checar a Função Renal	NÃO	SIM
	Status de Coagulação	INR até 3,5	NÃO
	Preparo para Cirurgia Menor	Indiferente	O mais tarde possível, após a última dose Descontinuar o anticoagulante de acordo com a função renal
	Preparo para Cirurgia Maior	Descontinuar o anticoagulante 5 dias antes	
	Checar o uso concomitante de AINES	SIM	SIM
TRANS EXODONTIA	Anestesia com vasoconstrictor	SIM	SIM
	Mínima manipulação tecidual	SIM	SIM
	Esponja de celulose ou cola de fibrina	SIM	SIM
	Sutura	SIM	SIM
PÓS EXODONTIA	Compressão com Gaze	SIM	SIM
	Observação do Sítio por 10 min	SIM	SIM
	Orientar o Paciente	SIM	SIM
	Lavar a boca com 5ml de ácido tranexâmico 5%, 4x/dia, por 4 dias	SIM	SIM
	Analgesia: paracetamol ou opióides	SIM	SIM

Quadro 3: Manejo para realização de exodontia eletiva em pacientes anticoagulados com varfarina ou dabigatrana.

Adaptado de Davis C., Robertson C., Shivakumar S., Lee M. Implications of Dabigatran, a Direct Thrombin Inhibitor, for Oral Surgery Practice. *J Can Dent Assoc*. 2013;74-79.

Varfarina e dabigatran: implicações e conduta odontológica no paciente anticoagulado

Warfarin and dabigatran: Implications and dental management of anticoagulated patients

No caso dos NOACs, mesmo não exigindo monitoramento da dose regular, em caso de sangramento, o profissional pode checar a situação anticoagulante da dabigatran através do tempo de coagulação (TC) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) (4,10,16,18). Sendo, o tempo de trombina (TT) e o tempo de coagulação da ecarina (ECT) os testes mais sensíveis para avaliar os seus efeitos anticoagulantes.(4,5,7,10,16,18,20).

Diferente do que ocorre com a varfarina, o tempo de protrombina submetido à razão normalizada internacional (INR) é inadequado para a avaliação quantitativa da atividade anticoagulante da dabigatran, pois mesmo encontrando-se prolongado, este teste é menos sensível do que o TT e o ECT à atividade da dabigatran em níveis supratrapêuticos (16,18-20). Os testes laboratoriais indicados para avaliação da ação da dabigatran, encontram-se no quadro 1.

No entanto, mesmo com enfoque maior no TTPa, TT e ECT, o CD deve solicitar o coagulograma completo e checar o INR e o TP do paciente como precaução para avaliar o risco de hemorragia associado. Lembrando que o paciente pode estar usando concomitante à dabigatran, antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) por automedicação, bem como ser portador de doença hepática e/ou renal, ou discrasias sanguíneas em estágio subclínico, dentre outras doenças sistêmicas.

Ensaios clínicos realizados em pacientes com clearance da creatinina maior que 30ml/min revelaram que, com comprometimento renal, a meia vida da dabigatran pode ultrapassar vinte e quatro horas (4,5,7,19). Como a principal via excretora desta droga é a renal, recomenda-se o monitoramento da sua função a cada seis a doze meses nos pacientes usuários da dabigatran, em risco para desenvolver lesão renal e a cada três meses nos pacientes com comprometimento renal estabelecido (4,5,16-21).

No caso de procedimentos cirúrgicos de médio ou alto risco para hemorragia ou em cirurgias que demandem hemostasia normal, o médico do paciente deve ser contactado, para que a dabigatran seja devidamente descontinuada. A determinação do intervalo de suspensão da terapia estará relacionado com a função renal do paciente, pois a meia vida da dabigatran é prolongada quando o clearance da creatinina diminui (4,7,10,16-18,20,21).

Ao final do procedimento cirúrgico e recuperação da função renal, a dabigatran deve ser reiniciada pelo médico. Deve-se levar em consideração que esta droga tem um rápido início de ação, com ótimos picos atingidos cerca de uma hora e meia após sua administração. Caso a ingestão esteja contra-indicada, deve-se fazer uso de heparina, por via parenteral, quando o efeito anticoagulante imediato for indispensável. (4,7,16,18).

Pode-se observar que é aconselhável a dosagem da creatinina sérica no pré-operatório dos

usuários de dabigatran, mesmo sem risco aparente para doença renal, com objetivo de melhor controle da função renal e consequentemente prevenção da hemorragia oriunda de superdosagem deste anticoagulante.

Outro ponto importante é a interação medicamentosa associada a dabigatran, com potentes inibidores da glicoproteína de permeabilidade (glicoproteína-P) (ceftazolidim, quinidina, amiodarona e verapamil). Estas interações tendem a aumentar sua concentração plasmática, potencializando a ação anticoagulante, levando a ocorrência de sangramentos. Os potentes indutores da glicoproteína-P, como a rifampicina, podem reduzir a concentração da dabigatran e elevar o risco para tromboembolismo (4,5,16-20).

De acordo com o guia para uso dos NOACs da Associação Européia de Ritmo Cardíaco - EHRA (14), no tocante ao uso da dabigatran nos pacientes com fibrilação atrial não valvar, fica evidente que a associação destas drogas com outros anticoagulantes, antiagregantes plaquetários (aspirina, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, e outros), ou AINEs, aumenta o risco para hemorragia (7,17,18).

Devido a falta de ensaios clínicos com objetivo de avaliar o sangramento trans e pós exodontia em pacientes em uso de dabigatran, observamos poucos estudos que sugerem algum protocolo para o tratamento odontológico. Para WEITZ et al. (2012) (18), a dabigatran não deve ser interrompida antes da realização de procedimentos invasivos com baixo risco para sangramento, incluindo: raspagem supragengival, exodontia simples ou biópsia de pele. Idealmente, estes procedimentos devem ser realizados pelo menos, 10 horas após a administração da droga.

DAVIS C. et al. (7), em 2013, sugerem que se realize a exodontia o mais tarde possível, após a última dose ingerida, concordando com Heidebuchel H. et al. (17), em 2013, os quais recomendam que, em procedimentos odontológicos onde não haja risco de sangramento importante e/ou quando a hemostasia local adequada é possível (exodontia de até três dentes, cirurgia periodontal, implantes e drenagem de abscesso), o tratamento dentário pode ser realizado durante a concentração mínima da dabigatran (12 ou 24 horas após a última ingestão), não devendo ser realizado durante a concentração de pico. Desta forma, o CD pode atrasar a dose, reduzindo a concentração da dabigatran e seu efeito anticoagulante, sem expor o paciente a um elevado risco para trombose e assim uma melhor hemostasia trans e pós-operatória.

Na revisão sistemática e metanálise realizada por PROVIDÊNCIA R. et al. (22), em 2013, foi discutida a dificuldade em se estabelecer o momento ideal para a suspensão da dabigatran antes de submeter seu usuário a procedimento cirúrgico com risco para

sangramento, concluindo que, quando o paciente possui função renal normal e o procedimento é realizado num intervalo menor do que 24 horas após a última dose, o risco para hemorragia pequena e controlável é similar ao observado nos usuários de varfarina com INR até 3,5, submetidos ao mesmo tipo de procedimento.

Além disso, a literatura propõe o uso de medidas hemostáticas locais, tais como boa sutura, uso intra-alveolar de gelatina ou esponja de celulose, e lavagem da boca com ácido tranexâmico 5%, para reduzir o risco de hemorragia pós-operatória, tanto em pacientes anticoagulados com antagonista da vitamina K, bem como para a dabigatran (7).

Em relação ao reinício da terapia anticoagulante com dabigatran, estudos recomendam que após procedimentos com hemostasia imediata e completa, os NOAC podem ser retomados em intervalo variando entre 6-8 horas (14,15,18,22).

De qualquer forma, mesmo com todas as medidas de precaução e cautela citadas, o CD pode ter que lidar com risco de sangramento aumentado nestes pacientes. Para esta situação, é fundamental ressaltar que o manejo de hemorragias nos anticoagulados com dabigatran deve ser individualizado e de acordo com o local e gravidade do sangramento. O quadro 2 apresenta sugestões de manejo em caso de hemorragia.

Devido a ausência de substância para reverter o efeito da dabigatran é fundamental, portanto, que o profissional tenha conhecimento sobre as drogas que possam interagir com este anticoagulante, aumentando ou diminuindo sua absorção. Também vale ressaltar o conhecimento sobre os exames laboratoriais que possibilitam a correta avaliação e planejamento para o momento ideal na realização do tratamento odontológico invasivo. É importante seguir orientações técnicas que reduzam o risco para sangramento trans e pós-operatório. Para facilitar a comparação entre o efeito da dabigatran com os anticoagulantes antagonistas da vitamina K em termos de risco para sangramento, o quadro 3 mostra um resumo sobre as particularidades dessas drogas com o intuito de estabelecer recomendações que orientem o CD.

DISCUSSÃO

De acordo com as evidências científicas de estudos realizados na última década, a suspensão da terapia anticoagulante previamente à realização de procedimentos odontológicos não deve ser realizada em cirurgias com baixo risco de sangramento (1). O CD deve sempre levar em consideração o potencial risco para tromboembolismo e suas consequências, caso o anticoagulante seja suspenso, e também o risco para hemorragia pós-operatória, ao manter o paciente anticoagulado (1,13,23-25).

Após revisão da literatura verificamos que pacientes anticoagulados com varfarina, apresentando

Varfarina e dabigatrana: implicações e conduta odontológica no paciente anticoagulado

Warfarin and dabigatran: Implications and dental management of anticoagulated patients

INR entre 1,6 e 3,5 não necessitam de interferência em sua terapia antes de procedimentos odontológicos invasivos (1,12,13,15,23-25). No entanto, o CD deve dedicar especial atenção durante a anamnese desses pacientes, checando possíveis interações medicamentosas por meio de automedicação com AINEs e/ou o uso de antibióticos, outros anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários associados. Deve também ter como rotina a verificação do INR do dia, realizar o procedimento com o mínima manipulação e fazer uma boa sutura. Nos casos onde o INR seja menor que 4,0, as complicações são geralmente controláveis por meio de medidas como: esponja de celulose, cola de fibrina e uso tópico de ácido tranexêmico 5%, no pós-operatório não justificando assim, a suspensão do anticoagulante em uso. Em todo caso, quando a hemostasia for primordial, deve-se entrar em contato com o médico do paciente para que se determine ajuste da dose da varfarina baseado no controle do INR.

Em idosos, faixa etária que engloba a grande maioria dos usuários de anticoagulante oral, a dieta tende a variar consideravelmente e, como a resposta imunológica nessa população pode apresentar-se diminuída, as infecções podem requerer antibioticoterapia, com conseqüente interação medicamentosa com a varfarina. Outra dificuldade está no monitoramento da rotina da terapia, já que muitos relatam ter problemas para o deslocamento e acesso aos laboratórios de análises clínicas, o que pode levar à maior variação do INR na vida real, em comparação com o observado nos ensaios clínicos mais rigorosamente controlados. Assim sendo, é provável que os anticoagulantes que não necessitem de monitoramento tenham um desempenho relativamente melhor em situações do "mundo real" do que o relatado nos estudos científicos (16,20).

No Brasil, a população tem o péssimo hábito de se automedicar ou fazer uso de medicações caseiras, muitas vezes seguindo orientações de pessoas não habilitadas para esse fim. Isso promove o risco de interações medicamentosas, ratificando a importância de uma boa anamnese, bem como a solicitação de exames laboratoriais para planejamento pré-operatório seguro.

Além disso, como a dabigatrana é uma recente opção como terapia anticoagulante oral, em algum momento o CD pode receber um paciente em transição do regime anti-trombótico. Devido ao lento início de ação de VKAs e por questões de variação individual no metabolismo deste grupo de drogas, pode-se levar entre 5 a 10 dias antes que o INR do paciente possa atingir a faixa terapêutica. Portanto, quando o médico decide por trocar o regime anticoagulante para dabigatrana, a varfarina continua atuando concomitantemente, exigindo ainda o controle do VKA por meio do INR.

Uma preocupação adicional para médicos e

dentistas é a não existência de um antídoto específico para a dabigatrana. Além disso, também não existe agente de reversão de ação rápida para VKAs. A administração de vitamina K para suprimir seus antagonistas pode durar horas ou dias. É importante ressaltar que a meia-vida relativamente curta da dabigatrana torna-se vantajoso aliado, ao possibilitar a programação de procedimentos invasivos com base em seu efeito de curta duração (7,16)

Até o momento, sabe-se que como vantagem em relação à varfarina, a dabigatrana tem efeito anticoagulante previsível não exigindo monitorização laboratorial frequente para ajuste de sua terapia. Outra vantagem é seu rápido início de ação, que possibilita baixo potencial para interações alimentares.

Tanto a dabigatrana como a varfarina não apresentam antagonista de ação imediata, contudo, a varfarina tem como vantagem mais de cinco décadas de uso clínico e inúmeros relatos de manejos de sangramento trans e pós-operatórios. Neste contexto, ratifica-se a necessidade do planejamento e conhecimento de técnicas que diminuam o risco para sangramento e auxiliem no controle da hemorragia de pacientes anticoagulados por uma dessas drogas.

É imprescindível que médicos e CD's estejam cientes das propriedades farmacológicas da dabigatrana, suas principais interações medicamentosas, bem como a correta solicitação e interpretação de exames laboratoriais para o planejamento de procedimentos invasivos.

Além disso, destaca-se a necessidade de futuros estudos, que efetivamente comparem a hemostasia em pacientes anticoagulados com VKAs e dabigatrana em cirurgias odontológicas, bem como, a realização de pesquisas que visem identificar um agente de reversão eficaz a ser utilizado em caso de hemorragia ou qualquer outro efeito adverso da dabigatrana.

CONCLUSÃO

A literatura atual ainda destaca a varfarina como o anticoagulante oral mais utilizado. Na abordagem para o manejo odontológico invasivo do paciente em uso de varfarina é desaconselhada a suspensão automática da varfarina antes de cirurgias odontológicas. São recomendados a avaliação do INR no dia do procedimento, e o uso de técnicas que diminuam o risco para sangramento e auxiliem no controle da hemorragia. O uso da dabigatrana como anticoagulante é seguro para a maioria dos procedimentos dentários eletivos, apontando algumas similaridades com a manipulação do paciente anticoagulado com varfarina, principalmente nos cuidados trans e pós-operatórios.

ABSTRACT

The vitamin K antagonist drugs are the most widely prescribed oral anticoagulant in the world for

over five decades; warfarin is the most prescribed one. The efficacy of warfarin is determined by the levels of vitamin K, diet and drug may interact to its efficacy, requiring regular monitoring of plasma concentration by the international normalized ratio (INR). The performed studies over the last ten years have demonstrated that warfarin should not be suspended before invasive dental procedures in which low bleeding risk is expected with INR up to 3.5. Considering the difficulties of the anticoagulant therapy with warfarin and the large number of patients taking this drug, other strategies have been studied. New oral anticoagulants are available like dabigatran, which is a direct inhibitor of factor II. Dabigatran has a rapid action, low potential of food interactions, and does not require laboratory monitoring. In Brazil, dabigatran is a recent oral anticoagulant option, so it is essential that physicians and dentists (DS) are aware of the pharmacological properties, drug interactions, and the correct interpretation of laboratory tests before invasive planning procedures in patients taking the medication. The aim of this study is to guide dentists about the best way of the dental treatment planning in patients under anticoagulant drugs of warfarin and dabigatran. This review suggests that a conscious dental management in patients under anticoagulant therapy with dabigatran is safe for most of elective procedures, and also indicates some similarities in the dental management of patients taking warfarin. Key-words: Warfarin, dabigatran, dentistry.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Hong C, Napenas JJ, Brennan M, Furney S, Lockhart P. Risk of postoperative bleeding after dental procedures in patients on warfarin: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Oct;114(4):464-8.
- 2-Eikelboom J W, & Weitz J I. Update on antithrombotic therapy new anticoagulants. *Circulation.* 2010 Apr;121:1523-32.
- 3- Editorial Lohrmann J & Becker R. New Anticoagulants — The Path from Discovery to Clinical Practice. *N Engl J med* 2009 Jun; 358(26):2827-29.
- 4-Hankey G. J. & Eikelboom J. W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation.* 2011;123:1436-50.
- 5-Tahir F, Riaz H, Rias T, Badshah MB, Riaz IB, Hanza A. et al. The new oral anti-coagulants and the fase 3 clinical trials- a systematic review of the literature. *Thrombosis Journal.* 2013; 11:18.
- 6-Devani P, Lavery KM, Howell CJT. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *British J Oral Maxillofac Surg.* 1998 Apr; 36 (2): 107-111.
- 7-Davis C, Robertson C, Shivakumar S, Lee M. Implications of Dabigatran, a Direct Thrombin Inhibitor, for Oral Surgery Practice. *J Can Dent Assoc.* 2013;74-79.
- 8-Pototski M. & Amenabár JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J of oral Science.* 2007; 49(4) 253-258
- 9-Tortajada CF, Gomez SE, Garmendia JF, Adsuar ALR, Casabó AM, Muñoz FG, et al. Dental extractions in patients on antiplatelet therapy. A study conducted by the Oral Health Department of the Navarre Health Service (Spain). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 1;14 (11):588-92.
- 10-Shirmer SH, Baumanhákell M, Neuberger H R, Hohnloser SH, Van-Gelder IC, Lip GYH, et al. Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Current Clinical Evidence and Future Developments. *JACC.* 2010; 56 (25): 2067-76.
- 11- Silva RW, Gadelha TB, Franco ICMA, Ferreira MF, Torres SR. O uso do Ácido Epsilon Amino Capróico intra-alveolar para o controle do sangramento pós exodontia em pacientes anticoagulados. *Rev. Bras. de Odontol.* 2013; 70:17-23.
- 12-Silva RV, Torres SR. Protocolo clínico para a realização de procedimentos odontológicos invasivos em pacientes anticoagulados

Varfarina e dabigatrana: implicações e conduta odontológica no paciente anticoagulado

Warfarin and dabigatran: Implications and dental management of anticoagulated patients

(Parte I). Revista do CRO-RJ. 2014 Jan; Ano XXXI (1):28-28.

13- Silva RV, Torres SR. Protocolo clínico para a realização de procedimentos odontológicos invasivos em pacientes anticoagulados (Parte 2). Revista do CRO-RJ. 2015 Jan; Ano XXXII (5):20-20.

14-Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, Douketis JD, Sutherland S. Dental Surgery for Patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. JCDA. 2009; 75(1): 41-41i.

15-Cabrera MAR, Dorado CB, Berrocal CB, Moreno GG, Gonzáles JMM. Extractions without eliminating anticoagulant treatment: A literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011; Sep 1;16 (6):800-4.

16-Argawal MB, Verma S, Mahapatra M, Tripathi AK, Bhava A, Desphand A. et al. Balancing efficacy and bleeding risk in the prevention of stroke dueto atrial fibrillation with newer oral anticoagulants. Indian J hematomol blood transfus. 2012; 28(3):129-43.

17-Heidebuechel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J. et

al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013; 15: 625-51.

18-Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural Management and Approach to Bleeding in Patients Taking Dabigatran. Circulation. 2012;126:2428-32.

19-Ellis CR & Kaiser DW. The clinical efficacy of dabigatran etexilate for preventing stroke in atrial fibrillation patients. Vascular Health and Risk Management. 2013;9: 341-52.

20-Esmon CT. What Did We Learn from New Oral Anticoagulant Treatment? Thromb Res. 2012; 130(1): 41-43.

21-Haeley JS, Eikelboom JW, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S. et al. 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;126:343-48.

22-Providência R, Albenque JP, Combes F, Bauzeman A, Casteigt B, Combes N. et al. Safety and efficacy of dabigatran versus warfarin in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Heartjnl. 2013;1-12.

23-Merha P, Cotterell DA, Bestgen SC. Management of heparin therapy in the high-risk, chronically anticoagulated, oral surgery patient: a review and a proposed nomogram. J Oral Maxillo-fac. Surg. 2000; 58:198-202.

24-Al-MUBARAK S, RASS MA, ALSUWYED A. Throm-boembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. J Thromb. Haemost. 2006; 4: 689-91.

25-Silva RV, Gadelha BT, Franco ICMA, Ferreira MF, Torres SR. O uso do ácido epsilon amino caproico intra-alveolar para o controle do sangramento pós-exodontia em pacientes anticoagulados. Rev. bras. odontol. 2013 Jan-Jun; 70(1): 17-21.



**Cirurgiões-Dentistas realizando atividade de prevenção
odontológica em escola de comunidade ribeirinha na Bacia Amazônica**