

BRUNO GUARDIEIRO

**Comparação entre duas técnicas de hemostasia local para
exodontias em pacientes utilizando terapia antiagregante
plaquetária dupla: estudo clínico randomizado intra-paciente**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos
Nicolau

São Paulo

2022

BRUNO GUARDIEIRO

**Comparação entre duas técnicas de hemostasia local para
exodontias em pacientes utilizando terapia antiagregante
plaquetária dupla: estudo clínico randomizado intra-paciente**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos
Nicolau

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Guardieiro, Bruno

Comparação entre duas técnicas de hemostasia local para exodontias em pacientes utilizando terapia antiagregante plaquetária dupla : estudo clínico randomizado intra-paciente / Bruno Guardieiro. -- São Paulo, 2022.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: José Carlos Nicolau.

Descritores: 1.Inibidores da agregação plaquetária 2.Extração dentária 3.Hemostasia cirúrgica 4.Quitosana 5.Hemorragia bucal 6.Clopidogrel

USP/FM/DBD-265/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Normatização Adotada

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

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

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

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

Sumário

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Dupla antiagregação plaquetária	05
1.2 Risco de sangramento e a interrupção da medicação antiagregante plaquetária	06
1.3 Exodontias em pacientes em dupla antiagregação plaquetária.....	08
1.4 Agentes hemostáticos locais.....	12
1.4.1 Agente hemostático com base em quitosana.....	14
1.4.1.1 Propriedades, mecanismos de ação e eficácia	15
1.4.1.2 Uso odontológico.....	18
2. OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo primário	21
2.2 Objetivos secundários.....	21
3. MÉTODOS	21
3.1 Desenho.....	23
3.2 Cálculo amostral	23
3.3 Metodologia.....	24
3.3.1 Critérios de inclusão	24
3.3.2 Critérios de exclusão	24
3.3.3 Método de randomização	25
3.3.4 Avaliação laboratorial e clínica pré-operatória.....	25
3.3.4.1 Índice gengival (IG)	26
3.3.4.2 Profundidade clínica de sondagem (PCS)	27
3.3.4.3 Retração gengival (RG).....	28
3.3.4.4 Perda de inserção clínica (PIC).....	29
3.3.5 Procedimento cirúrgico	29
3.3.5.1 Soluções e técnica anestésica	29
3.3.5.2 Técnica cirúrgica	30
3.3.6 Trauma cirúrgico	31

3.3.7 Sangramento imediato.....	31
3.3.8 Sangramento prolongado	33
3.3.9 Pós-operatório	33
3.4 Análises estatísticas.....	34
3.5 Financiamento.....	35
3.6 Questões éticas	35
4. RESULTADOS.....	36
4.1 População estudada	37
4.2 Objetivo primário: Comparação do tempo de sangramento intrabucal entre os grupos HemCon Dental Dressing® e controle	43
4.3 Objetivos secundários.....	44
4.3.1 Comparação do processo de reparação de exodontias após 7 dias com o tipo de agente hemostático utilizado.....	44
4.3.2 Comparação entre reatividade plaquetária e tempo de sangramento intrabucal e a ocorrência de sangramento prolongado após exodontias .	45
4.3.3 Comparação entre fatores bucais locais, tempo de sangramento intrabucal e a ocorrência de sangramento prolongado após exodontias .	47
5. DISCUSSÃO	50
5.1 Objetivo primário.....	51
5.2 Processo de reparação.....	55
5.3 Reatividade plaquetária nos cenários avaliados.....	56
5.4 Variação da pressão arterial sistêmica	58
5.5 Duração do procedimento cirúrgico	60
5.6 Implicações clínicas e sugestões para futuras pesquisas	61
5.7 Limitações do estudo	63
6. CONCLUSÕES.....	65
7. REFERÊNCIAS.....	67
APÊNDICES	84

LISTA DE SIGLAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ADP	Difosfato de Adenosina
AUC	Area Under the Curve
DAPT	Dupla Antiagregação Plaquetária
DP	Desvio Padrão
FC	Frequência Cardíaca
FDA	Food and Drug Administration
HDD	HemCon Dental Dressing
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IG	Índice Gengival
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCS	Profundidade Clínica de Sondagem
PIC	Perda de Inserção Clínica
RG	Retração Gengival
RNI	Razão Normalizada Internacional
SIMI	Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TP	Tempo de Protrombina
TSI	Tempo de Sangramento Intrabucal
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características demográficas, médicas e laboratoriais basais.....	38
Tabela 2.	Variáveis odontológicas basais dos grupos HDD e controle.....	40
Tabela 3.	Distribuição da classificação do Índice Gengival entre pacientes do estudo.....	41
Tabela 4.	Frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica aferidas antes e após a realização das exodontias.....	41
Tabela 5.	Distribuição das classificações de unidades de cirurgia e trauma cirúrgico dos procedimentos realizados entre os grupos HDD e controle.....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Profundidade clínica de sondagem (PCS) obtida pela distância entre margem gengival e fundo de sulco gengival.....	28
Figura 2.	Retração gengival (RG) obtida pela distância entre limite esmalte-cimento e margem gengival.....	29
Figura 3.	Hemostático local HDD extra-alveolar estabilizado com técnica de sutura em “oito” com nó externo.....	30
Figura 4.	Diagrama do estudo.....	37
Figura 5.	Comparação do tempo de sangramento intrabucal entre grupos HDD e controle.....	44
Figura 6.	Comparação da reparação entre exodontias que receberam HDD ou controle após 7 dias.....	45
Figura 7.	Regressão linear para comparação entre reatividade plaquetária obtida por Multiplate ADPtest e ASPItest e os tempos de sangramento intrabucal observados após as exodontias nos grupos HDD e controle.....	46
Figura 8.	Análise da agregabilidade plaquetária por meio do Multiplate ADPtest e ASPItest comparadas com a incidência ou não de sangramento prolongado após exodontias.....	47
Figura 9.	Comparação entre índice gengival e o tempo de sangramento intrabucal, por grupo (HDD ou controle), após exodontias no mesmo paciente utilizando-se hemostático HDD ou controle.....	48
Figura 10.	Regressão linear para comparação entre o tempo de sangramento intrabucal e profundidade de inserção clínica de cada dente extraído, por grupo (HDD ou controle).....	48
Figura 11.	Relação entre a incidência ou não de sangramento prolongado após exodontias e índice gengival.....	49

Figura 12.	Relação entre a incidência ou não de sangramento prolongado após exodontias e a profundidade de inserção clínica de cada dente extraído, por grupo (HDD ou controle).....	49
-------------------	---	----

RESUMO

Guardieiro B. *Comparação entre duas técnicas de hemostasia local para exodontias em pacientes utilizando dupla terapia antiagregante plaquetária: estudo clínico randomizado intra-paciente [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: A dupla antiagregação plaquetária (DAPT) proporciona redução de risco para eventos isquêmicos em pacientes com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis (SIMI) e/ou submetidos a intervenção coronariana percutânea (ICP). Adicionalmente, estes pacientes estão sujeitos a maior risco de sangramento frente a procedimentos cirúrgicos. Poucos estudos avaliaram comparativamente técnicas hemostáticas para redução do sangramento após exodontias em pacientes em DAPT. O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia de um novo hemostático local no controle de sangramento nesta população. **MÉTODOS:** Todos os pacientes estavam em uso de DAPT (ácido acetilsalicílico associado a um inibidor de receptor P2Y₁₂) e necessitavam de pelo menos duas exodontias, ambas realizadas na mesma sessão, sendo o hemostático local randomizado entre HemCon Dental Dressing (HDD) ou gaze de celulosa oxidada (controle). O tempo de sangramento intrabucal (TSI – objetivo principal) foi registrado após o uso de cada hemostático. Objetivos secundários incluíram a incidência de sangramento prolongado (definido como a ocorrência de sangramento persistente após 12h), comparação do processo de reparação após 7 dias e reatividade plaquetária. **RESULTADOS:** Sessenta pacientes (58,5±10,09 anos de idade, 80% sexo masculino) foram incluídos. O TSI [mediana(IQ)] foi menor no grupo HDD comparado ao controle [2(2-5) vs. 5(2-8) minutos, p=0,001]. Sangramento pós-operatório em pelo menos um dos sítios cirúrgicos foi reportado por 33 (55%) pacientes em até 12h após a cirurgia. A maioria destes pacientes (n=27, 81,81%) controlou com sucesso o sangramento com compressa local com gaze estéril. Sete pacientes (8,5%) apresentaram sangramento prolongado. Mais sítios cirúrgicos tratados com HDD apresentaram melhores sinais clínicos de reparação quando comparados ao controle [21(36,8%) vs. 5(8,8%), p=0,03]. Os testes de reatividade plaquetária demonstraram correlação fraca com TSI e outras variáveis clínicas relacionadas aos procedimentos. **CONCLUSÃO:** Em pacientes em DAPT após ICP ou SIMI, HDD diminuiu o tempo de sangramento comparado com controle após exodontias.

Descritores: Inibidores da agregação plaquetária; Extração dentária; Hemostasia cirúrgica; Quitosana; Hemorragia bucal; Clopidogrel.

ABSTRACT

Guardieiro B. *Comparison between two different local hemostasis techniques for dental extractions in patients on dual antiplatelet therapy: a within-person, single-blind, randomized trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

BACKGROUND: Dual antiplatelet therapy (DAPT) provides incremental risk reduction of ischemic events for patients with acute coronary syndromes (ACS) or submitted to percutaneous coronary intervention (PCI). Additionally, these patients are exposed to a higher bleeding risk when submitted to surgical procedures. There are few data comparing new techniques to reduce bleeding after dental extractions in patients on DAPT. The aim of the present study was to compare the effectiveness of a new local hemostatic agent in this population.

METHODS: All patients were on DAPT (acetylsalicylic acid plus a P2Y₁₂ receptor inhibitor) and required at least two dental extractions, both being performed in a single session, and the local hemostatic was randomized between the HemCon Dental Dressing (HDD) or oxidized regenerated cellulose gauze (control). Intraoral Bleeding Time (IBT – main endpoint) was obtained after the use of each local hemostatic. Secondary endpoints included the incidence of prolonged postoperative bleeding (defined as the report of persistent bleeding after 12h of procedure), wound healing comparison after 7 days and platelet reactivity.

RESULTS: Sixty patients (58,5 ±10,09 years, 80% men) were included. The IBT [median(IQR)] was lower in HDD compared with control [2(2-5) vs. 5(2-8) minutes, p=0,001]. Postoperative bleeding at any surgical site was reported by 33 (55%) patients up to 12h after surgery. Most of these patients (n=27, 81,81%) successfully managed the reported bleeding with local sterile gauze pressure. Seven patients (8,5%) reported prolonged postoperative bleeding. More HDD treated sites had better healing when compared with control sites [21(36,8%) vs. 5(8,8%), p=0,03]. Platelet reactivity test showed poor correlation to IBT and other clinical parameters related to the procedures. **CONCLUSION:** In patients on DAPT after PCI or ACS, HDD decreased bleeding time compared to the control after dental extraction.

Descriptors: Platelet aggregation inhibitors; Tooth extraction; Surgical hemostasis; Chitosan; Oral hemorrhage; Clopidogrel.

1 Introdução

A doença cardíaca isquêmica é a principal causa mundial individual de morte e perda de qualidade de vida. No Brasil, estima-se que ela esteja relacionada a uma taxa anual de aproximadamente 55 mortes por 100.000 habitantes. As Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis (SIMI), com seu amplo espectro de manifestações, assumem papel de destaque nestas estatísticas, e tanto a revascularização miocárdica como a terapia farmacológica são pilares fundamentais em seu tratamento^{1, 2}.

A hemostasia é um processo fisiológico mediado por meio de uma complexa interação entre endotélio, plaquetas e fatores de coagulação. Em condições de desequilíbrio, a hemostasia pode levar à formação de trombos arteriais ou venosos, resultando em eventos coronarianos agudos, eventos cerebrovasculares e episódios de tromboembolismo. Neste contexto, os antiagregantes plaquetários se destacam na terapêutica clínica destas condições¹.

Fatores como o tromboxano A₂, difosfato de adenosina (ADP), adrenalina e trombina são potentes agonistas da ativação plaquetária e desempenham papel importante na etapa final da agregação plaquetária e formação do trombo. Dessa forma, diferentes fatores de ativação plaquetária tornaram-se um alvo importante no desenvolvimento de medicações antitrombóticas, de forma que a redução do risco de complicações isquêmicas frequentemente coexista lado a lado com o aumento no risco hemorrágico^{1, 2}.

O ácido acetilsalicílico (AAS), um dos medicamentos de maior custo-benefício na profilaxia secundária das doenças cardiovasculares, é um inibidor irreversível da ciclooxygenase plaquetária. A inibição desta enzima bloqueia a

formação de metabólitos pró-agregantes do ácido aracdônico, prostaglandina G2 e prostaglandina H2. No estudo (ISIS)-2 (*Second International Study of Infarct Survival*), que incluiu 17187 pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, o AAS promoveu redução de 23% ($p < 0,00001$) na incidência de óbitos cardiovasculares aos 35 dias de seguimento, quando comparado a placebo. Este benefício foi corroborado por estudos prévios e subsequentes, compilados em metanálise, levando o medicamento a receber recomendação classe 1 no tratamento das SIMI^{3, 4}.

O clopidogrel é um agente tienopiridínico de segunda geração que bloqueia irreversivelmente o receptor P2Y₁₂ plaquetário, o qual tem sua ativação induzida pelo ADP. Uma dose inicial de clopidogrel de 300-600mg leva a um início da inibição da agregação plaquetária dentro de 2 horas, atingindo o pico após 6 horas; já o uso da dose de manutenção diária de 75mg leva a inibição adequada da função plaquetária após 5-7 dias⁵. Entretanto, o clopidogrel exibe diversas limitações importantes, relacionadas fundamentalmente ao seu complexo metabolismo, o que acarreta demora no seu início da ação e limitada ação antiagregante plaquetária durante a fase crônica de tratamento. A variabilidade interindividual da ação deste medicamento é grande, com uma porcentagem de até 35% dos pacientes exibindo níveis de resposta terapêutica inadequada. Esta variabilidade, pelo menos em parte, está relacionada a interações medicamentosas (principalmente com inibidores de bomba de prótons como omeprazol), ambientais, e comorbidades clínicas (tabagismo, diabetes mellitus, obesidade). Além disso, sabe-se que a presença de polimorfismo genéticos, com ênfase nos alelos que determinam perda de função do citocromo CYP2C19, diminuem significativamente a ação antiagregante do

medicamento^{6, 7}. Com isso, um vasto campo de pesquisa se abriu e novos antagonistas do receptor P2Y₁₂ foram propostos na tentativa de suprir as limitações do clopidogrel.

O prasugrel é um tienopiridínico de terceira geração que requer biotransformação para transformar-se em metabólito ativo. Quando comparado ao clopidogrel, apresenta início de ação mais rápido, cerca de 30 minutos após a dose de ataque, bem como resposta mais previsível, devido à sua ampla absorção e simples oxidação mediada pelos citocromos CYP3A4 e CYP2B6⁸.

Finalmente o ticagrelor, primeiro derivado das ciclo-pentil-triazol-pirimidinas, é também o primeiro bloqueador reversível do receptor P2Y₁₂. Diferente dos tienopiridínicos, o ticagrelor não é um pró-fármaco, atuando imediatamente após absorção. Apresenta rápido início de ação após ingestão de uma dose de ataque de 180mg, com pico de ação em 2 horas em pacientes crônicos. Com meia-vida plasmática de 8-12 horas, o ticagrelor requer uma dose de manutenção de 90mg a cada 12 horas; devido à sua ligação reversível ao receptor plaquetário, apresenta interrupção de ação mais rápida em relação aos tienopiridínicos, entre 2-3 dias. Como é metabolizado pelo citocromo CYP3A4 e CYP3A5, o uso concomitante de indutores ou inibidores do citocromo CYP3A4 durante seu uso deve ser evitado⁹. O ticagrelor apresenta efeitos pleiotrópicos não mediados pelo seu bloqueio do receptor P2Y₁₂, incluindo a inibição da receptação de ADP por eritrócitos, o que aumenta os níveis plasmáticos de adenosina e pode provocar dispneia sem alteração pulmonar e/ou arritmias ventriculares sem impacto clínico¹⁰.

1.1 Dupla antiagregação plaquetária

É bem estabelecido o papel da dupla antiagregação plaquetária (DAPT) com AAS associado a um bloqueador do receptor P2Y₁₂ como clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor, na prevenção de eventos trombóticos recorrentes em portadores de SIMI. O benefício da DAPT é consistente, tanto nos indivíduos tratados com intervenção coronária percutânea (ICP), como naqueles tratados clinicamente apenas ou com cirurgia de revascularização do miocárdio¹¹. Em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, que representam infartos mais graves e prognósticos piores se comparados aos sem supradesnível, os estudos CLARITY (aproximadamente 3500 pacientes) e COMMIT (aproximadamente 45000 pacientes) também demonstraram benefício significativo da DAPT em relação ao uso isolado do AAS nas suas respectivas metas primárias [24% DAPT vs. 47% AAS isolado no CLARITY ($p < 0,001$), e 3% vs. 14% no COMMIT ($p < 0,002$)]^{12, 13}. Já em pacientes estáveis com doença cardiovascular comprovada ou apenas múltiplos fatores de risco, o estudo CHARISMA demonstrou redução não significativa de eventos isquêmicos com a associação de clopidogrel ao AAS em relação a AAS mais placebo (RR=0,93; 95% IC 0,83-1,05; $p=0,22$). Entretanto, levando-se em consideração apenas os pacientes portadores de doença cardiovascular prévia, houve benefício significativo da adição do clopidogrel na redução de eventos combinados de infarto, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular, ainda mais relevante em pacientes com infarto prévio (RR=0,92; 95% IC 0,86-0,995; $p=0,04$)¹⁴. Especificamente na população de pacientes estáveis pós-infarto (1-3 anos), o estudo PEGASUS demonstrou a superioridade da adição do ticagrelor ao AAS para incidência de eventos cardiovasculares maiores, em comparação com

placebo, para pacientes com e sem *stent* prévio (RR=0,85; 95% IC 0,75-0,96 e RR=0,82, 95% IC 0,68-0,99, respectivamente; p de interação=0,76)¹⁵. Na mesma direção, o estudo THEMIS também demonstrou superioridade do ticagrelor em relação a placebo em pacientes estáveis sem infarto prévio, mas com diabetes tipo 2, no que se refere à na incidência de eventos cardiovasculares isquêmicos (HR=0,90; 95% IC 0,81-0,99; p=0,04)¹⁶.

Com a ampla indicação da DAPT em diferentes cenários de prevenção de eventos tromboembólicos, diretrizes nacionais e internacionais recentes sobre o tema passaram a recomendar sua utilização rotineira por um ano em pacientes com SIMI¹⁷⁻¹⁹, e por tempos maiores em pacientes de alto risco de eventos isquêmicos, principalmente se com baixo risco de eventos hemorrágicos. Ao mesmo tempo, em indivíduos submetidos à ICP eletiva (não portadores de SIMI), é também unânime a recomendação quanto ao uso de DAPT com AAS associado ao a um inibidor do receptor P2Y₁₂ de um a seis meses dependendo do tipo de *stent* implantado²⁰.

1.2 Risco de sangramento e interrupção da medicação antiagregante plaquetária

Apesar de oferece importante proteção contra eventos trombóticos, o uso de DAPT aumenta o risco de sangramento devido à sua ação mais potente sobre da agregabilidade plaquetária, por conta do bloqueio de duas diferentes vias.

Quando a agregação plaquetária é inibida, é necessário um tempo maior para que a hemostasia primária ocorra e, como consequência, o tempo de sangramento é prolongado. Medicamentos antiagregantes podem duplicar o tempo

de sangramento basal, deixando-o muito próximo ou até acima do limite normal máximo. Acredita-se que 20% a 25% dos pacientes em uso de AAS isoladamente apresentam tempo de sangramento anormal, mas este aumento pode não ser clinicamente significativo no ambiente odontológico, uma vez que o sangramento pós-operatório após procedimentos dentários, em sua maioria, pode ser controlado com medidas hemostáticas locais²¹.

Embora a maioria dos estudos considerados nesta análise sejam relacionados a cirurgias cardíacas, espera-se um aumento médio na perda sanguínea de 2,5-20% com AAS e 30-50% com AAS e clopidogrel associados, bem como um aumento ocasional na incidência de complicações cirúrgicas²².

Acredita-se que aproximadamente 5% de todos os pacientes submetidos a ICP passam por algum tipo de procedimento cirúrgico não-cardíaco no primeiro ano após a implantação do *stent* durante a vigência da DAPT²². Nestes casos, o receio de possíveis complicações hemorrágicas pode levar à recomendação de interrupção da medicação antitrombótica.

Dados recentes sugerem que a interrupção da DAPT por 10 dias previamente a cirurgias não-cardíacas representa grande risco e deve ser evitada²³. A interrupção do uso de agentes antiagregantes produz um efeito rebote deletério, onde o efeito pró-trombótico ultrapassa o equilíbrio fisiológico. Em estudo com 2229 pacientes submetidos a ICP a incidência de trombose foi de 1,5% durante o primeiro ano, sendo a interrupção prematura do clopidogrel o preditor independente mais significativo (RR=57,13; $p < 0,001$), com uma taxa de mortalidade relacionada a trombose de *stent* de 45%²⁴. Além disso, dois terços das tromboses tardias de *stent* farmacológico são relacionadas a interrupção de medicações antitrombóticas. Comparados com pacientes em uso contínuo de

DAPT, aqueles que interromperam o uso do clopidogrel no primeiro mês após ICP apresentaram uma chance de morte 10 vezes maior (7,5% e 0,7%, $p < 0,0001$) durante os próximos 11 meses²⁵. A interrupção da medicação antiagregante é ainda mais perigosa no período perioperatório. A interrupção do clopidogrel para cirurgias maiores durante as primeiras 3 semanas após ICP com instalação de *stent* leva a mortalidades de 30% até 86%²⁶. Esses dados reforçam a necessidade de manter o regime de DAPT completo no período perioperatório, mesmo diante um risco aumentado de sangramento.

1.3 Exodontias em pacientes em uso de dupla antiagregação plaquetária

Procedimentos invasivos na cavidade bucal são amplamente realizados na rotina do tratamento odontológico. A maior parte destes procedimentos são exodontias, que normalmente estão associadas a sangramentos pós-cirúrgicos auto limitantes em indivíduos saudáveis²⁷. Por outro lado, a perda dentária ainda pode ser considerada uma realidade na população brasileira. Estudo epidemiológico amostral observou uma média de 25,9 dentes perdidos ou indicados para exodontia/indivíduo em 515040 habitantes acima de 65 anos residentes no estado de São Paulo²⁸. Em outro estudo epidemiológico, este de escala nacional, detectou-se um número médio de dentes perdidos ou com exodontia indicada na população acima de 65 anos semelhante aos dados do estado de São Paulo (25 dentes/indivíduo)²⁹.

Já ao se avaliar a população entre 35 e 44 anos, observou-se importante diminuição nas indicações de exodontia ao se comparar resultados de 2003 e 2010: em 2003 o número de dentes perdidos ou com exodontia indicada era de

13,2 e, em 2010, esse mesmo indicador caiu para 7,3 dentes por habitante, mostrando uma possível mudança no tipo de atenção odontológica oferecida (mais conservadora), e o próprio sucesso da prevenção, resultando numa quantidade menor de dentes com indicação de exodontia³⁰.

Mesmo que a maioria dos dados disponíveis de estudos observacionais apoie a realização de exodontias em pacientes em DAPT, muitos cirurgiões-dentistas ainda temem o efeito da terapia antiagregante na incidência de complicações hemorrágicas³¹⁻³³.

Quando comparado prospectivamente a um grupo controle, o risco de sangramento prolongado imediato (com duração até 60 minutos) em exodontias foi significativamente maior em pacientes em uso de DAPT (RR=177,3, $p<0,001$). Entretanto, todos os casos foram controlados com sucesso com medidas hemostáticas locais, concluindo os autores que exodontias podem ser realizadas com segurança em pacientes em uso de DAPT³⁴.

Em relação ao volume de sangue perdido durante exodontias, um estudo reportou a ocorrência de sangramento intraoperatório excessivo (maior que 30mL) entre pacientes em uso de DAPT e indivíduos sem uso de medicação antiagregante (2/100 vs. 1/100, $p=0,36$)³⁵. Por outro lado, um estudo com metodologia semelhante não observou sangramento intraoperatório maior que 50mL tanto em pacientes do grupo em uso de DAPT quanto controle, mesmo sendo significativa a diferença entre ambos (16,07mL vs. 6,10mL, $p=0,002$)³⁶.

Lu et al.³⁷, em 2016, demonstraram em estudo retrospectivo a relação entre processos inflamatórios agudos locais e aumento na incidência de sangramento local em pacientes em uso de antiagregantes, tanto em terapia simples como dupla. Nesta população, foi observada incidência

significativamente maior de sangramento pós-operatório em exodontias por motivo de doença periodontal ($p=0,03$).

O uso de novos e mais potentes antiagregantes como prasugrel e ticagrelor também ressaltam a importância de estudos clínicos direcionados a realização de exodontias em diferentes esquemas terapêuticos de DAPT. Em estudo que analisou 129 pacientes em uso de AAS submetidos a exodontia, o uso concomitante de prasugrel aumentou de forma significativa o tempo de sangramento, em relação ao uso concomitante de clopidogrel (em média 10 minutos, +21%, $p<0,05$)³⁸. Já Doganay et al.³⁹, em 2018, analisaram retrospectivamente 222 pacientes submetidos a exodontias e encontraram incidências de 3,2%, 4,5%, 5,9% e 8,3% ($p>0,05$) de sangramento perioperatório em pacientes tratados com AAS, clopidogrel, ticagrelor ou DAPT, respectivamente.

Entretanto, uma recente revisão sistemática sobre o assunto resalta que mesmo diante um risco aumentado de sangramento, exodontias podem ser realizadas com segurança em pacientes em uso da DAPT desde que sejam adotadas medidas hemostáticas locais adequadas⁴⁰.

No que se refere à associação entre agregação plaquetária e sangramento em procedimentos cirúrgicos bucais de rotina, estudo observacional publicado em 2010 com 99 pacientes em uso de diferentes tipo e combinações de medicações antitrombóticas demonstrou associação significativa entre o risco de sangramento moderado (observado em 8% da amostra) e ASPItest (RC 0,97, 95% IC 0,94-0,99, $p=0,038$) avaliada pelo Multiplate® Analyzer (*Roche Diagnostics, Mannheim, German*). Os autores concluem que um maior valor de ASPItest indica maior proteção do paciente

contra sangramento e sugerem a incorporação de novos testes de agregabilidade plaquetária na avaliação pré-operatória de pacientes complexos⁴¹.

A partir daí outros estudos tentaram correlacionar testes de agregabilidade plaquetária com a ocorrência de sangramentos após cirurgias bucais. Buhatem Medeiros et al.³⁶ em 2017 quantificaram o volume de sangue perdido em exodontias em pacientes em DAPT (n=38) comparados a um grupo controle (n=35). Todos os pacientes foram submetidos a teste de agregabilidade plaquetária específico tanto para AAS quanto P2Y12, por meio do VerifyNow® (*Instrumentation Laboratory, Bedford, MA*), porém não foi observada correlação significativa entre os resultados de agregabilidade plaquetária e o volume de sangramento ($p=0,568$ e $0,633$ para AAS e P2Y12 respectivamente).

Em 2018, Nagao et al.⁴² realizaram estudo com 65 pacientes em uso de antiagregantes plaquetários e 15 pacientes controle submetidos a extrações dentárias, todos avaliados por meio do Multiplate® Analyser. Os autores relataram “dificuldade hemostática” (definida como a necessidade de mais de 10 minutos de compressão local para obtenção da hemostasia) em 6 pacientes. Os testes de agregometria plaquetária demonstraram valores significativamente menores tanto para AAS quanto P2Y12 em pacientes em uso de medicações antiagregantes ($p<0,001$ e $<0,01$, respectivamente). O valor de corte para predição de dificuldade hemostática foi 16,5U para AAS (sensibilidade 0,833 e especificidade 0,508) e 21U para P2Y12 (sensibilidade 0,847 e especificidade 0,500). Mesmo sendo um dos primeiros estudos a correlacionar hemostasia com agregometria, os autores concluem que o teste de agregação plaquetária para AAS pode ser útil na predição de dificuldades hemostáticas em exodontias.

1.4 Agentes hemostáticos locais

Agentes hemostáticos podem variar em efetividade, custo e conveniência, e devem ser parte do planejamento e rotina operatória de exodontias. O agente hemostático ideal para cirurgia bucal deve ser seguro, bem tolerado, bacteriostático, ter formato adequado, estéril e descartável, deve permanecer no local aplicado, dissolver após as primeiras semanas, integrar à rotina operatória e ser usado com alta confiabilidade pelo operador em pacientes em uso de medicações que alteram a hemostasia⁴³.

Atualmente existem diversos agentes hemostáticos disponíveis para uso odontológico. De uma forma geral, eles podem ser classificados como baseados ou não em colágeno.

Produtos derivados de colágeno podem ser utilizados para obter hemostasia em 2 a 5 minutos por meio de múltiplos mecanismos de hemostasia como a liberação de serotonina, ativação do fator XII, estímulo para adesão de plaquetas e o próprio efeito mecânico de tamponamento^{44, 45}. Hemostáticos à base de colágenos incluem Avitene® (*Davol, Inc, Warwick, RI*) e INSTAT® (*Ethicon, Inc, San Angelo, TX*), que são duas formas populares de colágeno microfibrilar. Sua afinidade por superfícies úmidas e adesão a instrumentais e luvas tornam esses produtos de difícil manuseio⁴⁵.

Os agentes hemostáticos não baseados em colágeno mais comuns são cera para osso, curativos de algodão impregnados de vasoconstritor, trombina, Gelfoam® (*Pfizer, Inc, New York, NY*) e Surgicel® (*Ethicon, Inc, San Angelo, TX*). A cera para osso foi desenvolvida em 1892 e requer meticulosa remoção

de qualquer resíduo potencialmente inflamatório aderido ao tecido ósseo⁴⁶. Curativos de algodão impregnados com epinefrina são muito eficazes quando hemostasia é necessária, mas representam risco inflamatório ao deixar fibras de algodão nos tecidos bucais bem como um potencial impacto cardiovascular pelo vasoconstritor⁴⁶. A trombina também pode ser usada como agente tópico, porém apresenta difícil manuseio e alto custo. Gelfoam®, devido às próprias características do material, têm a tendência de aumentar de volume quando utilizado, o que dificulta sua manipulação bem como a visibilidade do cirurgião⁴⁶. O Surgicel® é uma gaze de celulose oxidada que forma uma espécie de coágulo artificial para promover hemostasia. Existem na literatura científica alguns relatos de reação de corpo estranho ao Surgicel® em cirurgia cardíaca e neurocirurgia, portanto sua permanência no sítio cirúrgico deve ser avaliada com cautela^{47, 48}; entretanto seu uso em cirurgias bucais é recomendado, bem tolerado e amplamente utilizado⁴⁹.

A terapia anti-fibrinolítica também é uma opção entre os agentes hemostáticos e seu mecanismo de ação está relacionado com a inibição reversível do plasminogênio, o que previne a degradação da fibrina pela plasmina. Sua aplicação tópica por meio de irrigação, bochechos ou associada a outros hemostáticos após exodontias, resulta em mínima absorção sistêmica e pode reduzir o sangramento pós-operatório sem efeitos sistêmicos^{50, 51}.

1.4.1 Agente hemostático com base em quitosana

Inicialmente desenvolvido para auxiliar no controle de hemorragias pós-traumáticas de difícil controle, o agente hemostático à base de quitosana

HemCon® (*HemCon Medical Technologies, Inc, Beaverton, OR*) é um curativo estéril que proporciona o controle rápido da hemorragia externa, de intensidade moderada a grave, causada por traumatismo ou ferimento perfurante⁵².

Este agente é biocompatível, adere ao local da lesão e forma uma barreira antimicrobiana, reduzindo o risco de infecção no local⁵². Além da propriedade hemostática e antimicrobiana, também apresenta atividade analgésica e atua na reparação óssea e tecidual⁵³.

Desenvolvido em 2001 e aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA em 2005, o agente hemostático à base de quitosana HemCon® Bandage foi introduzido nos campos de batalha do Iraque e do Afeganistão, utilizado por médicos militares no controle da hemorragia externa em vítimas de combate⁵⁴.

A quitosana (poli-N-acetil glicosamina) é um biopolímero hidrofílico formado por um complexo carboidrato derivado da quitina, que, depois da celulose, é o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza e principal componente do exoesqueleto de crustáceos e insetos. Dependendo do método de preparo, a quitosana varia em peso molecular e na qualidade da desacetilação. O termo genérico “quitosana” é aplicado quando a extensão da desacetilação da quitina é maior que 70%. Já a designação genérica “quitina” é usada quando a extensão da desacetilação é insignificante, ou abaixo de 20%⁵⁵. De acordo com Waibel et al.⁵⁶, não há efeitos colaterais conhecidos no uso da quitosana em pessoas alérgicas a crustáceos.

1.4.1.1 Propriedades, mecanismos de ação e eficácia

Chou et al.⁵⁷, em 2003, investigaram os efeitos da quitosana sobre as plaquetas de coelhos e demonstraram que a quitosana, além de aumentar a adesão e agregação plaquetária, aumenta significativamente o número de plaquetas no local. Segundo os autores, este mecanismo de ação da quitosana pode estar associado ao aumento da concentração de íons cálcio, mobilização e aumento da expressão do complexo de glicoproteína IIb/IIIa, expresso na superfície plaquetária, o que explica, ao menos parcialmente, a ação hemostática do curativo.

O agente hemostático à base de quitosana adere firmemente na superfície dos tecidos quando em contato com sangue ou umidade. Esta ação adesiva forma uma potente e flexível barreira que sela e estabiliza a lesão^{57, 58}. Além disso, necessita de menor tempo de compressão local para obter a hemostasia, quando comparado a outros curativos hemostáticos conforme modelo experimental realizado em porcos. Em ferimentos onde a origem do sangramento é muito profunda ou inacessível o tratamento com o agente não é efetivo, já que há necessidade do seu contato com o ferimento para sua ação⁵⁷.

A literatura relata que a efetividade do agente hemostático pode ocorrer devido à penetração do sangue rapidamente em seu interior, onde as cargas de policações da quitosana interagem com as cargas de ânions dos eritrócitos e formam o coágulo independente de plaquetas ou de fatores da coagulação^{54, 59}.

Brown et al.⁵⁹ avaliaram, em 2009, 34 casos de hemorragia externa em que o agente a base de quitosana foi utilizado e observaram que em 79% delas o agente foi eficiente.

Segundo Bachtell et al.⁵², em 2006, o curativo à base de quitosana foi seguro e efetivo como agente hemostático na redução de sangramento

prolongado em fístulas arteriovenosas pós-hemodiálise e contribuiu para a redução do tempo de compressão no local da fístula. Esses pacientes apresentavam coagulopatias associadas à insuficiência renal crônica, como resultado da heparinização sistêmica, e devido ao uso de anticoagulantes orais empregados no tratamento de comorbidades.

Wedmore et al.⁵⁴ e Cox et al.⁶⁰ comparam o agente à base de quitosana com outro agente hemostático e relataram que o agente à base de quitosana é vantajoso por não causar nenhum tipo de reação tecidual. Todavia, ambos os autores referem que uma desvantagem do agente é a necessidade de treinamento prévio para sua utilização.

Dentre as características que distinguem quitina e quitosana dos demais polissacarídeos, destaca-se a atividade antimicrobiana. Esses polímeros provocam a inibição do crescimento de microrganismos, como *E. coli*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, entre outros. O mecanismo de atividade antimicrobiana está intimamente relacionado às propriedades físico-químicas do polímero e às características da membrana do microrganismo⁶¹.

No caso de bactérias gram-positivas, a quitosana forma películas ao redor da célula inibindo a absorção de nutrientes, enquanto em bactérias gram-negativas a quitosana penetra mais facilmente, causando distúrbios em seu metabolismo⁶².

Burkatovskaya et al., em 2006⁶¹ e 2008⁶³, investigaram a ação hemostática e antibacteriana do agente hemostático à base de quitosana (HemCon®) sobre diferentes espécies de bactérias gram-negativas e gram-positivas (*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *S. aureus*, por exemplo) em cobaias

normais e imunossuprimidas. Os autores relataram que o agente apresentou boa adesão e ação bactericida satisfatória sobre os microrganismos avaliados.

A quitosana também apresenta efeitos significativos na reparação tecidual. Em estudo realizado em coelhos, Bumgardner et al.⁵³, em 2007, pesquisaram a integração do implante de titânio quando revestido por quitosana. Seus resultados demonstraram que a quitosana favoreceu a formação óssea e osseointegração de implantes ortopédicos e dentais.

Além disso, a quitosana, em meio aquoso ácido e também pela enzima lisozima, é facilmente despolimerizada em N-acetilglucosamina e glucosamina, substâncias envolvidas no processo de reparação. Isto também explica a propriedade biodegradável da quitosana, associada à baixa toxicidade que faz da quitosana também um polímero biocompatível⁵⁵.

Özmeriç et al.⁶⁴ em 2000 estudaram o efeito quitosana enriquecida com taurina na reparação de defeitos ósseos. Os autores observaram que, enquanto a taurina tem ação antioxidante beneficiando o processo inflamatório, a quitosana é capaz de ativar macrófagos e neutrófilos, prevenindo infecção e acelerando o processo de reparação.

É atribuída também à quitina e à quitosana ação analgésica tópica, uma vez que ambas teriam a propriedade de absorver a bradicinina liberada no sítio da inflamação⁵⁵.

1.4.1.2 Uso odontológico

De acordo com o fabricante, a função do agente hemostático com base em quitosana HemCon® Dental Dressing (HDD) (*HemCon Medical*

Technologies, Inc, Beaverton, OR) como curativo odontológico após cirurgias bucais e traumas é formar uma barreira física temporária no tecido da mucosa bucal e produzir alívio da dor.

Após a exodontia, o agente hemostático deve ser posicionado sobre o alvéolo dentário ao nível da gengiva, recobrando toda a ferida cirúrgica. Inicialmente, era necessária a remoção do mesmo com auxílio da irrigação da ferida cirúrgica com solução salina ou água quando completado os 7 dias de pós-operatório, porém os curativos comercializados atualmente não apresentam esta necessidade, pois se dissolvem espontaneamente em até 48 horas⁶⁵.

Em estudo que comparou a efetividade do agente aqui estudado com sulfato férrico concentrado em cirurgias odontológicas pararendodônticas, Azargoon et al.⁶² não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre ambos, porém o “tempo de hemostasia” do agente à base de quitosana foi menor no grupo quitosana, em relação ao sulfato férrico.

Malmquist et al.⁴³, em 2008, realizaram estudo do tipo boca dividida avaliando a eficácia do HDD como hemostático local comparado a compressa de gaze estéril em 17 pacientes submetidos a exodontias. Dentre os pacientes incluídos, 9 faziam uso de anticoagulantes orais. Os resultados do estudo mostraram que o emprego do HDD como curativo hemostático resultou na interrupção do sangramento em menos de 1 minuto nos 74 locais operados, contra uma média de 9,53 minutos no grupo controle ($p < 0,001$). Aproximadamente 32% das exodontias tratadas com HDD apresentaram melhor reparação quando comparadas ao controle ($p < 0,02$).

Kumar et al.⁶⁶, já em 2016, avaliaram 30 pacientes em uso de anticoagulantes orais com metodologia semelhante. As exodontias realizadas

com HDD atingiram hemostasia em 1,49 minutos enquanto no grupo controle esse tempo foi de 4,06 minutos ($p < 0,001$). Dor pós-operatória no primeiro dia e reparação também foram significativamente melhores nos locais tratados com HDD em relação ao controle ($p = 0,001$ e $p < 0,0001$ respectivamente).

Em 2017, Pippi et al.⁶⁷ avaliaram o uso do HDD em pacientes em uso de antiagregantes plaquetários em monoterapia também com estudo do tipo boca dividida. Vinte pacientes foram submetidos a pelo menos 2 exodontias simultâneas e randomizados para o uso de HDD ou esponja hemostática em cada sitio cirúrgico. Os autores encontraram melhores valores de escores de dor após 7 dias (0 vs. $0,3 \pm 0,65$, numa escala de 0 a 2, $p = 0,0481$) e qualidade de reparação (70% melhor, $p = 0,0009$) a favor do grupo HDD. Entretanto, os autores observaram uma média de tempo de sangramento após exodontias numericamente menor no grupo controle comparado ao grupo com HDD ($282,15 \pm 235,89$ vs. $455,40 \pm 418,33$ segundos, $p = 0,278$).

A partir do exposto, pode-se concluir que exodontias podem ser realizadas com segurança em pacientes utilizando DAPT, desde que medidas hemostáticas locais sejam adotadas para mitigar o risco de sangramento. Pelos resultados positivos apresentados no controle hemostático, na atividade antimicrobiana, na analgesia e na reparação tecidual, o curativo hemostático HDD aparenta ser uma opção interessante para uso nestes indivíduos. Entretanto, do que seja de nosso conhecimento, nenhuma publicação avaliou de forma randomizada a eficiência do HDD em pacientes em uso de DAPT, proposta do presente estudo

2 Objetivos

2.1 Objetivo primário

- Comparar o tempo de sangramento intrabucal após exodontias com o uso de dois agentes hemostáticos (HDD vs. controle – gaze de celulose oxidada) em pacientes em uso de terapia antiagregante plaquetária dupla.

2.2 Objetivos secundários

- Comparar os níveis de reatividade plaquetária obtidos por meio do Multiplate® Analyser com o tempo de sangramento intrabucal e a incidência de sangramento prolongado após exodontias dentárias.
- Comparar fatores bucais locais com o tempo de sangramento intrabucal e a incidência de sangramento prolongado após exodontias dentárias.
- Comparar o processo cicatricial de exodontias após 7 dias com o tipo de agente hemostático utilizado.

3 Métodos

3.1 Desenho

Ensaio clínico prospectivo, randomizado, simples-cego, intra-paciente do tipo boca dividida. Este protocolo encontra-se registrado no ClinicalTrials.gov sob o número NCT02918045.

3.2 Cálculo amostral

Até o início deste protocolo de pesquisa não foram encontradas informações de estudos prévios analisando especificamente o Tempo de Sangramento Intrabucal (TSI) em pacientes em DAPT submetidos a exodontias. Dessa forma, o cálculo do tamanho da amostra (n) foi realizado em análise de segurança dos 10 primeiros pacientes incluídos no estudo. Foi admitida a hipótese de que o HDD reduziria o TSI em 30% quando comparado ao grupo controle. Nesta amostra, a média do TSI para o grupo HDD foi de $3,5 \pm 3,63$ minutos e de $5,2 \pm 4,37$ minutos para o grupo controle. Aplicando-se o teste t-Student para amostras pareadas e levando-se em conta uma diminuição média de $1,7 \pm 4,0$ no grupo tratado, em relação ao grupo controle, para um poder estatístico de 89% e um $\alpha < 0,05$, o tamanho amostral foi calculado para 60 pacientes válidos.

3.3 Metodologia

3.3.1 Critérios de inclusão

- Pacientes em uso de terapia antiagregante plaquetária dupla;
- Indicação de pelo menos duas exodontias;
- Idade superior a 18 anos de idade.

3.3.2 Critérios de exclusão

- Uso concomitante de anticoagulantes orais ou parenterais;
- Portadores de discrasias sanguíneas e/ou desordens hemorrágicas congênitas;
- Contagem plaquetária $< 100000/\text{mm}^3$;
- Uso contínuo de anti-inflamatórios esteroidais e/ou não-esteroidais;
- Creatinina $> 2,6\text{mg/dL}$;
- Infarto agudo do miocárdio com início há menos de uma semana;
- Pressão arterial sistólica $\geq 180\text{mmHg}$ no momento do procedimento cirúrgico;
- Alergia a crustáceos.

Indivíduos com histórico ou uso atual de álcool, tabaco, cafeína e outras medicações de não-prescrição médica foram orientados a descontinuar essas substâncias num período de 72 horas antes do procedimento cirúrgico e coleta dos exames laboratoriais.

Em casos de dentes vizinhos unirradiculares onde ambos apresentassem indicação de exodontia, foram realizadas as duas exodontias e o sítio cirúrgico resultante receberia uma unidade do hemostático local randomizado para aquela

região. Nesta situação, o dente incluído no estudo era também considerado como birradicular.

Pacientes com processos infecciosos agudos com fístula ativa e/ou abscesso em cavidade bucal receberam antibioticoterapia para remissão do quadro infeccioso antes da inclusão no protocolo.

3.3.3 Método de randomização

O ensaio clínico randomizado intra-paciente com desenho experimental boca-dividida (*split-mouth*) é aquele onde o objetivo é avaliar diferentes tipos de intervenção sobre um dente ou área da boca⁶⁸. Dessa forma, a unidade de randomização não é o paciente e sim uma parte dele, neste caso, o dente a ser extraído.

Todos os pacientes incluídos apresentavam indicação de pelo menos duas exodontias, que foram realizadas consecutivamente, porém na mesma abordagem cirúrgica. Tanto a ordem operatória (qual dente seria extraído primeiro) quanto o hemostático local a ser utilizado (controle ou HDD) foram pré-determinados randomicamente por um plano de randomização gerado por computador e oculto do pesquisador executante até o início do procedimento. A técnica hemostática utilizada foi aplicada de forma aberta.

3.3.4 Avaliação laboratorial e clínica pré-operatória

Durante a anamnese foram coletados dados demográficos, sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca) e história médica e odontológica

pregressa.

No mesmo dia do procedimento cirúrgico foram realizados exames laboratoriais (hemograma e coagulograma completos, hemoglobina glicada) e reatividade plaquetária, por meio do Multiplate® Analyser. Este teste baseia-se na diferença de impedância entre dois eletrodos colocados em um recipiente com sangue total e um ativador (agonista) da agregação plaquetária. Foram utilizados dois tipos de agonista: ADPtest (que mede ação do clopidogrel, prasugrel, ticagrelor e outros antagonistas de ADP) e ASPItest (que avalia a agregação dependente da ciclo-oxigenase, relacionada a ação do AAS, anti-inflamatórios não esteroidais e outros inibidores da ciclo-oxigenase). Foi realizado também o exame de tempo de sangramento cutâneo de Ivy⁶⁹, por meio de dispositivo para incisão padronizada, em aproximadamente metade da amostra (33/60 pacientes).

O exame clínico odontológico incluiu avaliação periodontal por meio do índice gengival⁷⁰ e avaliações individuais dos dentes a serem extraídos incluindo medição da profundidade clínica de sondagem (PCS)⁷¹ e retração gengival (RG)⁷¹ e perda de inserção clínica (PIC)⁷¹.

A indicação de exodontia foi determinada por meio de exame clínico e radiográfico (radiografia periapical) realizado na Unidade de Odontologia do InCor-HCFMUSP.

3.3.4.1 Índice gengival (IG)

Por meio de inspeção visual e tátil, com auxílio de uma sonda periodontal milimetrada, as alterações da forma e contorno dos tecidos periodontais, foram

classificadas em uma escala de 0 a 3, sendo:

0 - gengiva sadia: sem alterações no seu formato, coloração e de textura;

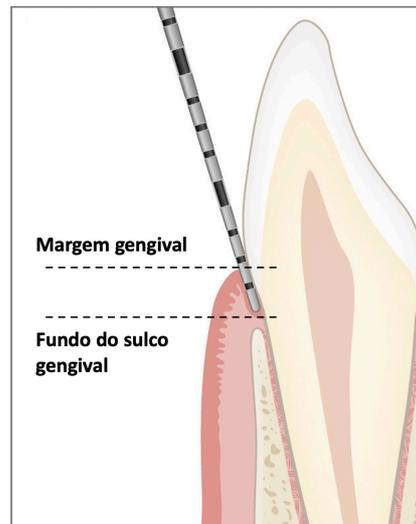
1 - gengiva com leve inflamação: discreta mudança de cor, discreto edema e sem sangramento à sondagem;

2 - gengiva com moderada inflamação: vermelhidão, edema e sangramento à sondagem;

3 - gengiva com inflamação acentuada: vermelhidão, edema, ulcerações e sangramento espontâneo.

3.3.4.2 Profundidade clínica de sondagem (PCS)

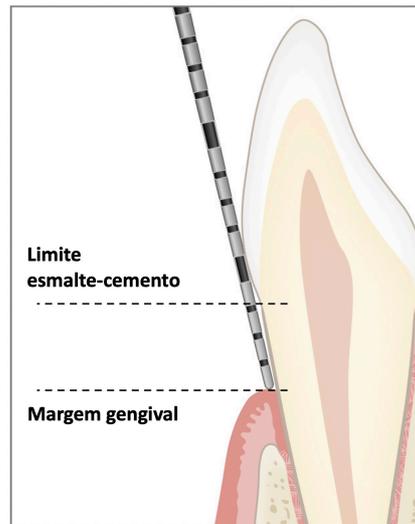
A PCS foi obtida pela mensuração, em milímetros, da distância da margem gengival até o fundo do sulco gengival, por meio da introdução da sonda periodontal até se obter leve resistência em seis pontos distintos para cada dente (mésio-lingual, lingual, disto-lingual, mésio-vestibular, vestibular e disto-vestibular), como ilustrado na Figura 1. O maior valor entre estas medidas era registrado como a PCS do dente avaliado. Nos casos onde as medições não resultaram em números inteiros elas foram arredondadas para baixo quando $<0,5\text{mm}$ ou para cima quando $>0,5\text{mm}$.



FONTE: adaptado de <https://www.periodontalchart-online.com>
Figura 1. Profundidade clínica de sondagem (PCS) obtida pela distância entre margem gengival e fundo de sulco gengival.

3.3.4.3 Retração gengival (RG)

A RG foi obtida pela mensuração, em milímetros, da distância entre o limite esmalte-cimento do dente e da margem gengival nos mesmos 6 pontos distintos descritos anteriormente, para cada dente (Figura 2). O maior valor entre estas 6 medições foi registrado como RG do dente avaliado. Quando a margem gengival livre estava localizada coronariamente à junção esmalte-cimento, ela foi registrada com um valor negativo. Em casos de retração gengival, a leitura foi considerada positiva, sendo a margem gengival localizada apicalmente à junção esmalte-cimento.



FONTE: adaptado de <https://www.periodontalchart-online.com>

Figura 2. Retração gengival (RG) obtida pela distância entre limite esmalte-cemento e margem gengival.

3.3.4.4 Perda de inserção clínica (PIC)

A PIC foi calculada pela soma aritmética dos valores do PCS e RG e representa a quantidade de inserção clínica de cada dente, sendo considerada padrão-ouro para avaliar a doença periodontal⁷².

3.3.5 Procedimento cirúrgico

3.3.5.1 Soluções e técnica anestésica

Foram utilizados dois cartuchos (3,6 mL) de solução anestésica de mepivacaína 3% sem vasoconstritor (Mepisv®, DFL, Rio de Janeiro, Brasil) por meio de seringa Carpule e agulha 30G. Caso necessária, a complementação anestésica foi realizada com o mesmo anestésico.

A técnica anestésica padronizada foi intrabucal por bloqueio regional de

acordo com a região a ser operada, com complementação infiltrativa local, precedida de anestesia tópica com gel de benzocaína 20%.

3.3.5.2 Técnica cirúrgica

As exodontias foram realizadas por via alveolar, sempre que possível, seguindo preceitos das manobras cirúrgicas fundamentais (diérese, exérese e hemostasia/síntese)⁷³, com menor trauma possível, executadas pelo mesmo cirurgião. A técnica de hemostasia local e síntese foi padronizada por limpeza e debridamento gengival do sítio cirúrgico, lavagem com soro fisiológico 0,9%, uso de um dos materiais de hemostasia (HDD ou gaze de celulose oxidada - controle) e técnica de sutura em “oito” com nó externo utilizando-se fio reabsorvível poliglactina 910 4.0. O uso do hemostático HDD estabilizado com uso de sutura está ilustrado na Figura 3. O tempo desde a diérese até término da técnica hemostática e síntese foi registrado para cada sítio cirúrgico.



Figura 3. Hemostático local HDD extra-alveolar estabilizado com técnica de sutura em “oito” com nó externo.

3.3.6 Trauma cirúrgico

O trauma cirúrgico foi avaliado por dois escores distintos. O primeiro, chamado de “escala de trauma cirúrgico” define o trauma de cada exodontia de acordo com o dente envolvido e a forma com que o procedimento foi realizado como se segue: 1 = exodontia com fórceps de dente com raiz única, 2 = exodontia com fórceps de dente com 2 raízes, 3 = exodontia com fórceps de dente com 3 raízes, 4 = exodontia não-alveolar de qualquer dente⁷⁴. A segunda escala utilizada divide cada procedimento em unidades cirúrgicas, dependendo do dente envolvido: o valor de 1 unidade foi designado para cada incisivo, canino ou pré-molar extraído. Dentes molares ou exodontias múltiplas foram designadas 2 unidades devido à maior superfície cirúrgica⁷⁵.

3.3.7 Sangramento imediato

Para quantificar o sangramento imediato à exodontia, foi mensurado o tempo de sangramento intrabucal (*intra-oral bleeding time*) conforme proposto por Brennan et al. em 2002⁷⁶ e novamente em 2008⁷⁷. De acordo com este método, após a sutura e realização das medidas hemostáticas locais sem compressão de gaze, o sítio cirúrgico é observado durante o intervalo de 2 minutos. Ao final desse período, uma gaze remove qualquer sangramento que ultrapasse os limites do alvéolo dentário. Este mesmo procedimento é realizado em intervalos sequenciais de 5, 8, 11, 14 e 20 minutos. É marcado como teste positivo qualquer sangramento que se estender além da margem do alvéolo dentário ao final de um intervalo de observação. O TSI é definido como o

intervalo de tempo necessário para que o sangramento não se estenda além das margens do alvéolo. Sendo assim, se o sangramento é observado além das margens do alvéolo ao final dos intervalos de 2, 5 e 8 minutos, mas não ao final do intervalo de 11 minutos, o TSI será registrado como 8 minutos (ou seja, o intervalo anterior àquele em que não foi observado sangramento).

Em casos que excederam a marcação de 20 minutos no TSI, o sítio cirúrgico recebeu compressa com gaze até que a completa hemostasia fosse obtida. O paciente era então observado por 30 minutos e liberado desde que não apresentasse sangramento ativo.

Todos os pacientes receberam orientações pós-operatórias por escrito e confirmadas oralmente. Foi prescrito o mesmo analgésico no pós-operatório (dipirona sódica) para uso em caso de dor, e os indivíduos foram orientados a não usar qualquer outro medicamento analgésico. Pacientes com alergia a dipirona sódica receberam prescrição de outro analgésico (paracetamol).

3.3.8 Sangramento prolongado

A definição de sangramento prolongado no pós-operatório de cirurgias bucais utilizada no presente estudo foi estabelecida por Lockhart et al.⁷⁸ em 2003, quando o paciente apresenta pelo menos um dos seguintes critérios: sangramento persistente após 12 horas; paciente contata por telefone ou retorna ao consultório odontológico de origem; paciente procura serviços de urgência/emergência por conta do sangramento; presença de grande hematoma ou equimose nos tecidos bucais adjacentes à exodontia ou necessidade de transfusão sanguínea.

Pensando nisso, para o acompanhamento de possíveis complicações hemorrágicas tardias, foi realizado contato telefônico com aplicação de questionário padronizado em dois momentos distintos: 12 e 48 horas após as exodontias. O questionário era composto das seguintes perguntas:

- Houve sangramento no período relativo ao acompanhamento? (s/n)
- Foi necessário uso de gaze para comprimir o local em decorrência de sangramento? (s/n)
- Foi necessário buscar qualquer serviço de emergência ou consultório dentário devido ao sangramento? (s/n)

3.3.9 Pós-operatório

Todos os pacientes foram convocados para uma consulta de avaliação pós-operatória 7 dias após a intervenção cirúrgica. Foram avaliadas complicações relacionadas a ocorrência de sangramento como presença de hematoma ou equimose intra ou extrabucal.

Foi realizada também a comparação entre os processos de reparação no mesmo paciente (HDD vs. controle) por meio de observação da condição clínica, levando-se em consideração os seguintes aspectos: presença de vermelhidão, presença de tecido de granulação, grau de epitelização, presença de sangramento e dor a palpação. Como resultado, cada sítio cirúrgico era classificado como melhor, pior ou semelhante ao outro. Somente após concluída esta avaliação a anotação era transcrita para a ficha clínica do paciente e assim revelado qual sítio cirúrgico havia recebido HDD ou controle. Segundo informações do próprio fabricante, o hemostático HDD se dissolve

completamente em até 48h e não estaria presente na ferida cirúrgica no momento da avaliação de reparação tecidual.

3.4 Análises estatísticas

Para as variáveis categóricas os dados estão apresentados como números absolutos e percentuais; variáveis contínuas são apresentadas em médias (\pm desvio padrão) ou medianas (percentil 25 - 75), de acordo com a distribuição gaussiana ou não-gaussiana, respectivamente.

As variáveis categóricas foram comparadas de forma pareada com a utilização do teste de McNemar ou Wilcoxon, quando indicado.

As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à distribuição gaussiana ou não-gaussiana pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação de variáveis contínuas em que o paciente era controle de si mesmo foram utilizados os testes T de Student (se distribuição gaussiana) ou Wilcoxon (se não-gaussiana) para amostras pareadas. Na comparação entre variáveis contínuas não-gaussianas entre grupos distintos foram utilizados os testes de Mann-Whitney ou Kruskal Wallis, quando indicado. Teste de regressão linear foi aplicado na comparação entre duas variáveis contínuas.

Valores de $p < 0,05$ (bicaudal) foram considerados estatisticamente significantes. O programa utilizado nas análises estatísticas foi o IBM SPSS Statistics para Mac, versão 26 (IBM Corp., Armonk, N.Y., EUA) e para o gráfico do desfecho principal foi utilizado o R, versão 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) com o pacote *ggplot2*.

3.5 Financiamento

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 2014/01021-4. Não houve qualquer participação da fonte patrocinadora no desenho, execução ou análise estatística dos resultados obtidos.

3.6 Questões éticas

Este protocolo está de acordo com as recomendações contidas na declaração de Helsinki e foi aprovado, juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pela Comissão Científica do InCor e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, antes do início do estudo. Todos os pacientes assinaram o TCLE antes de participarem neste protocolo de pesquisa.

4 Resultados

4.1 População estudada

As inclusões ocorreram no período de 11 de abril de 2017 e 23 de julho de 2019. Quatrocentos e um pacientes foram inicialmente avaliados no ambulatório da Unidade de Odontologia ou enfermaria da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração/HCFMUSP, sendo que 60 pacientes completaram o estudo até a análise final (Figura 4).

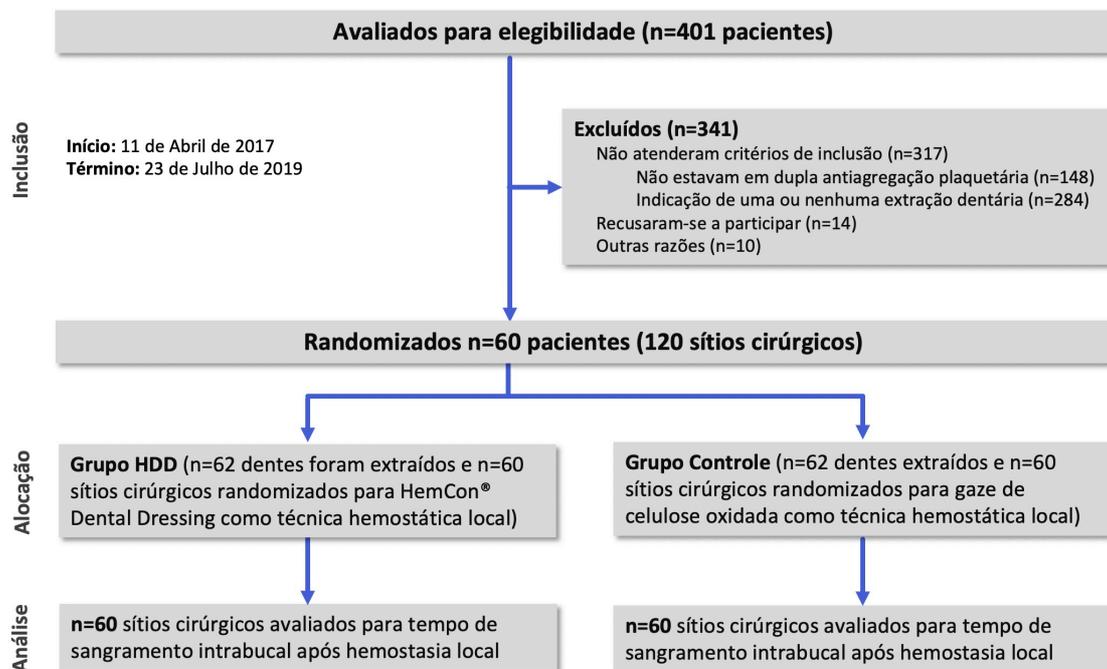


Figura 4. Diagrama do estudo.

A Tabela 1 mostra as características demográficas e basais dos pacientes incluídos na análise final. Com relação ao histórico cardiológico, todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam coronariopatia, aguda ou crônica, com maior prevalência de paciente crônicos (n=39, 65%). Todos os pacientes

agudos realizaram ICP com instalação de *stent* e 34 (92%) pacientes crônicos haviam sido submetidos a ICP.

Com exceção da agregabilidade plaquetária, os exames laboratoriais mostraram-se, em média/mediana, dentro dos parâmetros de normalidade. Como esperado, os testes de reatividade plaquetária mostraram valores rebaixados, com medianas de 19 (13 - 34) e 38 (27 - 52) AUC respectivamente, para ASPItest e ADPtest. Parte da amostra (n=33) realizou o tempo de sangramento de Ivy prévio ao procedimento cirúrgico bucal, com média próxima ao limite superior dos valores de referência considerados (434,64 segundos, sendo a referência de 120 a 480 segundos). Nove pacientes (9/33, 27%) apresentaram valores acima da referência, mas nenhum deles acima de 20 minutos, valor a partir de qual o exame não é mais contabilizado.

Tabela 1. Características demográficas, médicas e laboratoriais basais.

Característica	(n=60)
Idade – anos	59 (54 - 65)
Sexo masculino – n (%)	48 (80%)
Histórico médico – n (%)	
Hipertensão	55 (91,7%)
Diabetes	22 (36,7%)
Dislipidemia	56 (93,3%)
Tabagismo	29 (48%)
Histórico cardiológico – n (%)	
Coronariopatia aguda*	21 (35%)
Coronariopatia crônica**	39 (65%)
Terapia antiagregante – n (%)	
AAS + Clopidogrel	57 (95%)

AAS + Ticagrelor	3 (5%)
Eritrócitos (mil/mm ³)	4,65 (4,30 - 4,90)
Hemoglobina (g/dL)	13,7 ± 1,7
Hematócrito (%)	41 ± 5
Neutrófilos (mil/mm ³)	4595 (3739 - 5605)
Plaquetas (mil/mm ³)	228,50 (196,75 - 272,50)
HbA1C (%)	5,90 (5,68 - 7,08)
TP (segundos)	11,41 ± 0,82
TTPA (segundos)	28,35 ± 3,44
RNI	0,9 (0,9 - 1,0)
Tempo de sangramento de Ivy (segundos) (n=33)	434,64 ± 273,78
Agregabilidade plaquetária (AUC)	
ASPItest	19 (13 - 34)
ADPtest	38 (27 - 52)

Variáveis contínuas com distribuição normal estão reportadas como média ± desvio padrão e variáveis de distribuição não-normal estão reportadas como mediana (percentis 25 - 75).

*Até 2 meses após um episódio agudo;

**Após 2 meses de um episódio de coronariopatia aguda (n=34, 92% submetidos a ICP recente).

A Tabela 2 apresenta a distribuição de diferentes características odontológicas basais entre os grupos, conforme avaliadas no dia das exodontias. Das 124 exodontias realizadas, 57 foram dentes maxilares (superiores) e 67 foram dentes mandibulares (inferiores). Foram considerados dentes anteriores incisivos centrais, incisivos laterais e canino, dentes posteriores foram considerados de primeiro pré-molar até terceiro. Ambos os grupos se mostraram balanceados em relação a estas características, sem diferenças estatisticamente significantes entre características como número de raízes, localização dos dentes e avaliação periodontal clínica. Em quatro situações foram realizadas exodontias múltiplas para o mesmo grupo. Nestes casos, dentes unirradiculares

vizinhos com indicação de exodontia foram considerados como um único sítio cirúrgico e receberam uma unidade do hemostático randomizado para aquele caso. Nas variáveis odontológicas basais, mais especificamente no número de raízes, tais casos foram reportados como birradiculares.

Tabela 2. Variáveis odontológicas basais dos grupos HDD e controle.

	HDD	Controle	p
Número de raízes – n (%)			
Unirradicular	33 (55%)	31 (51,7%)	
Birradicular	17 (28,3%)	22 (36,7%)	0,904†
Trirradicular	10 (16,7%)	7 (11,6%)	
Dentes anteriores – n (%)	20 (31,6%)	25 (40%)	0,383§
Dentes posteriores – n (%)	42 (68,4%)	37 (60%)	
Dentes maxilares – n (%)	27 (43,5%)	30 (48,4%)	0,648§
Dentes mandibulares – n (%)	35 (56,5%)	32 (51,6%)	
Avaliação periodontal clínica			
RG (mm)	5 (2 - 6)	4 (3 - 7)	0,959†
PCS (mm)	3 (2 - 5)	3 (2 - 5)	0,651†
PIC (mm)	5 (3 - 10)	6 (3 - 9)	0,952†

† teste de Wilcoxon; § teste de McNemar.

Variáveis contínuas com distribuição normal estão reportadas como média ± desvio padrão.

RG = recessão gengival; PCS = profundidade clínica de sondagem; PIC = perda de inserção clínica; HDD = HemCon Dental Dressing®.

A classificação do índice gengival está representada na Tabela 3, com maiores frequências de pacientes com inflamação gengival moderada (n=24, 40%) e leve (n=23, 38,3%).

Tabela 3. Distribuição da classificação do Índice Gengival entre pacientes do estudo.

Índice gengival	Gengiva	Inflamação	Inflamação	Inflamação
	sadia	leve	moderada	acentuada
n (%)	1 (1,7%)	23 (38,3%)	24 (40%)	12 (20%)

A Tabela 4 apresenta a variação da frequência cardíaca e pressão arterial mensuradas no início e ao final do procedimento, após a realização dos dois procedimentos. Apenas a pressão arterial diastólica apresentou variação estatisticamente significativa ($p=0,009$).

Tabela 4. Frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica aferidas antes e após a realização das exodontias.

	Inicial	Final	p
	média ± DP	média ± DP	
FC (bpm)	66,9 ± 12,04	67,12 ± 10,54	0,723††
PAS (mmHg)	142,25 ± 19,89	144,78 ± 23,66	0,271††
PAD (mmHg)	80,37 ± 14,03	84,45 ± 14,87	0,009††

†† teste t de Student;

FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistêmica; PAD = pressão arterial diastólica; HDD = HemCon Dental Dressing®.

Nos 120 procedimentos avaliados, a realização de odontosecção associada a osteotomia foi necessária em 3 casos, sendo 2 no mesmo paciente (elevando a classificação de trauma cirúrgico destes procedimentos para 4). Nenhuma cirurgia apresentou intercorrência importante durante o ato cirúrgico a ponto de levar à necessidade de suspensão e/ou alteração do planejamento inicial. As escalas de unidades de cirurgia e trauma cirúrgico não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos HDD e controle ($p=0,285$ e $p=0,727$, respectivamente) (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição das classificações de unidades de cirurgia e trauma cirúrgico dos procedimentos realizados entre os grupos HDD e controle.

		HDD	Controle	
		n (%)	n (%)	
Unidades de cirurgia	1	36 (60%)	40 (66,7%)	0,285†
	2	24 (40%)	20 (33,3%)	
Trauma cirúrgico	1	34 (56,7%)	32 (53,3%)	0,727†
	2	15 (25%)	18 (30%)	
	3	10 (16,7%)	8 (13,3%)	
	4	1 (1,7%)	2 (3,3%)	

† teste de Wilcoxon.

Unidades de cirurgia: 1 = cada incisivo, canino ou pré-molar extraído; 2 = dentes molares ou exodontias múltiplas.

Escala de trauma cirúrgico: 1 = exodontia com fórceps de dente com raiz única; 2 = exodontia com fórceps de dente com 2 raízes; 3 = exodontia com fórceps de dente com 3 raízes; 4 = exodontia não-alveolar de qualquer dente.

Trinta e três pacientes (55%) reportaram algum tipo de sangramento nas primeiras 12h, sendo que 27 (81%) destes relataram que o uso de compressa local com gaze estéril por 30 minutos foi suficiente para conter o sangramento. Os demais pacientes relataram que o sangramento cessou de forma espontânea, sem qualquer tipo de intervenção. Como ambas exodontias foram realizadas no mesmo tempo cirúrgico, a incidência de sangramento prolongado foi mensurada por paciente e não por grupo (HDD ou controle), não sendo possível diferenciar, por meio do contato telefônico, de qual sítio cirúrgico o sangramento era originário. Apenas um paciente retornou ao ambulatório devido a sangramento, após 6h do procedimento. Entretanto, não foi necessário nenhum procedimento operatório adicional e o sangramento foi controlado com compressa de gaze estéril no local e reforço das orientações pós-operatórias. No contato realizado após 48h, 6 pacientes reportaram a ocorrência de

sangramento no período observado (entre 12h e 48h) e todos foram resolvidos com compressa local com gaze estéril. Segundo os critérios seguidos pelo presente estudo, 7 pacientes (8,5%) foram classificados como sangramento prolongado, 6 deles por relatar sangramento que se estendeu além de 12h e um deles pelo surgimento de hematoma nos tecidos bucais adjacentes ao procedimento cirúrgico.

Foi observada diferença significativa na comparação dos tempos de procedimento desde a diérese até o término da hemostasia/síntese, entre os grupos HDD e controle: 563 (473 - 705) segundos vs. 426 (342 - 554) segundos, respectivamente, com $p < 0,001$.

4.2 Objetivo primário: Comparação do tempo de sangramento intrabucal entre os grupos HemCon Dental Dressing® e controle

Os resultados do objetivo primário do estudo estão sumarizados na Figura 5. Como se nota, a mediana do tempo de sangramento intrabucal obtido após o uso do hemostático HDD em exodontias em pacientes em DAPT foi de 2 (2 - 5) minutos. Nas exodontias cuja hemostasia foi realizada com gaze de celulose oxidada (controle), a mediana do TSI foi de 5 (2 - 8) minutos, sendo a diferença entre os métodos hemostáticos estatisticamente significativa ($p = 0,001$).

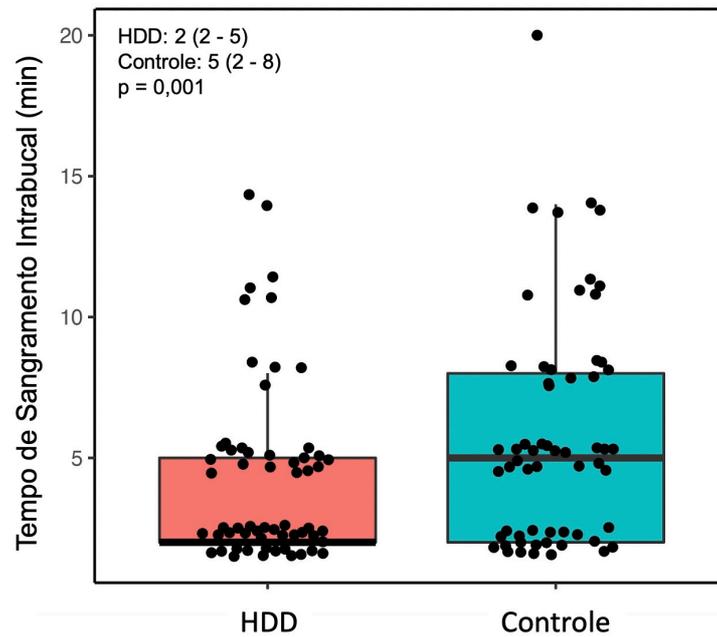


Figura 5. Comparação do tempo de sangramento intrabucal entre grupos HDD e controle.

4.3 Objetivos secundários

4.3.1 Comparação do processo de reparação de exodontias após 7 dias com o tipo de agente hemostático utilizado

Dos 60 pacientes incluídos no estudo, 3 não retornaram para a avaliação no 7º dia após as exodontias. Dos 57 que comparecem, a ferida cirúrgica apresentava melhor aspecto visual de reparação no grupo HDD em 37% dos casos (21 de 57), semelhante entre os grupos em 54% dos casos (31 de 57) e melhor no grupo controle em 9% dos casos (5 de 57) ($p=0,003$) (Figura 6).

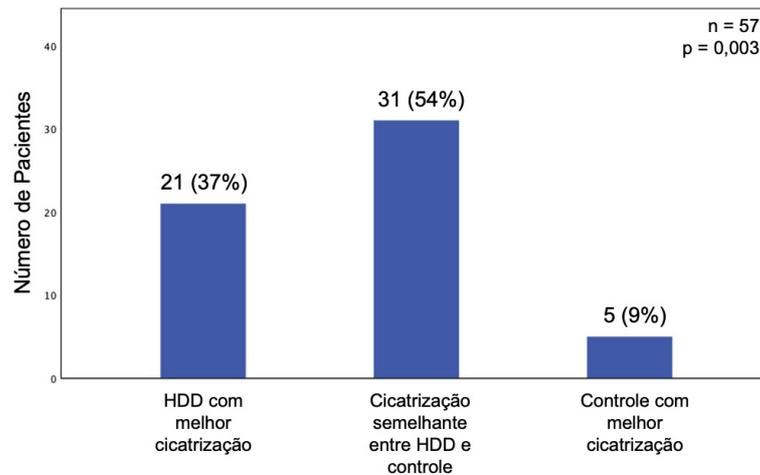


Figura 6. Comparação da reparação entre exodontias que receberam HDD ou controle após 7 dias.

4.3.2 Comparação entre reatividade plaquetária e tempo de sangramento intrabucal e ocorrência de sangramento prolongado após exodontias

A correlação entre a reatividade plaquetária com TSI obtido em cada grupo (HDD ou controle) está apresentada na Figura 7. Como se nota, as correlações foram fracas em todos os cenários avaliados, com valores de $r = 0,707$ e $-0,600$ para Multiplate ADPtest vs. TSI nos grupos HDD e controle, respectivamente, e $-0,327$ e $-0,640$ para Multiplate ASPtest vs. TSI também nos grupos HDD e controle.

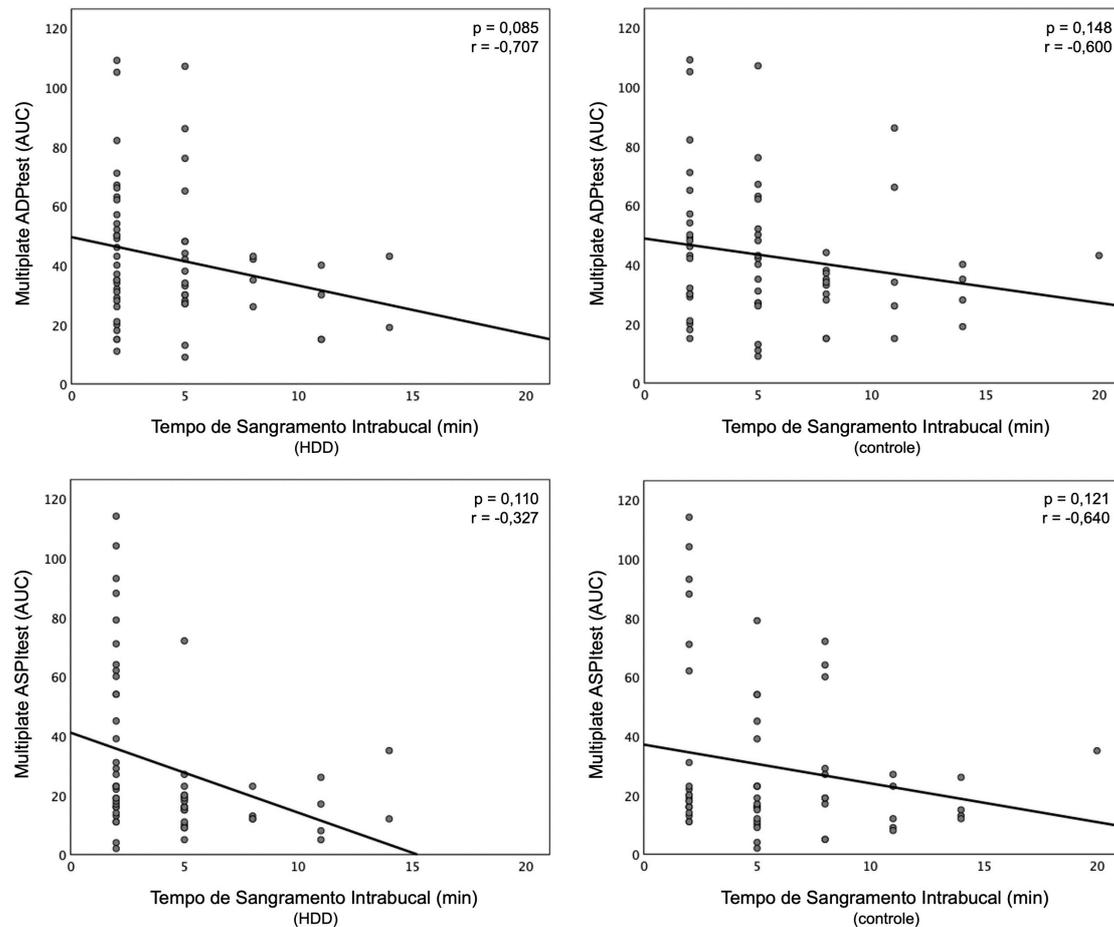


Figura 7. Regressão linear para comparação entre reatividade plaquetária obtida por Multiplate ADPtest e ASPItest e os tempos de sangramento intrabucal observados após as exodontias nos grupos HDD e controle.

Os testes de reatividade plaquetária também foram comparados com a incidência de sangramento prolongado. Como ambas exodontias foram realizadas no mesmo tempo cirúrgico, não foi possível avaliar o sangramento prolongado especificamente para cada exodontia. Dessa forma, a incidência de sangramento prolongado foi mensurada por paciente e não por grupo (HDD ou controle). No total, 33 (55%) pacientes apresentaram sangramento prolongado. Não foi observada significância estatística na comparação da incidência de sangramento prolongado tanto com Multiplate ADPtest ($p=0,863$) quanto Multiplate ASPItest ($p=0,526$) (Figura 8).

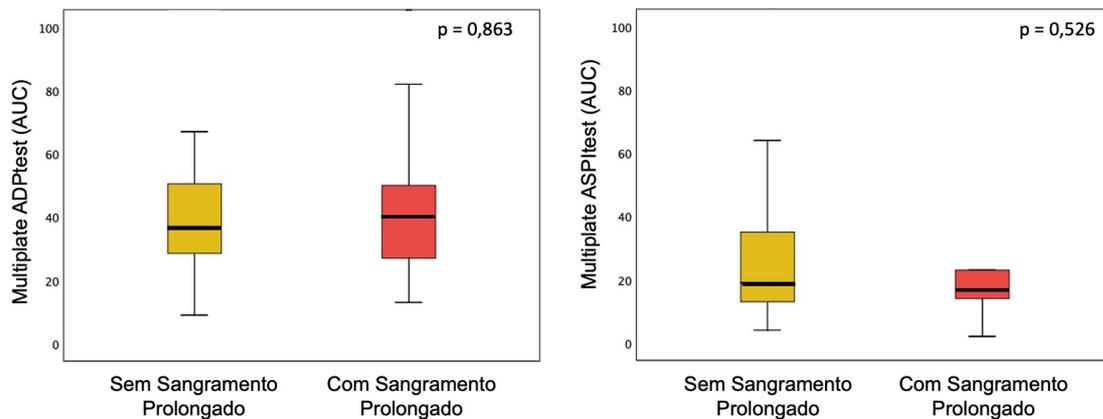


Figura 8. Análise da agregabilidade plaquetária por meio do Multiplate ADPtest e ASPItest comparadas com a incidência ou não de sangramento prolongado após exodontias.

4.3.3 Comparação entre fatores bucais locais, tempo de sangramento intrabucal e a ocorrência de sangramento prolongado após exodontias

Foram considerados fatores locais possivelmente relacionados ao sangramento (Índice Gengival e a Profundidade de Inserção Clínica). O IG foi comparado com os TSI obtidos após hemostasia com HDD ou gaze de celulose oxidada (controle), não sendo observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,169$ e $p=0,343$, respectivamente) (Figura 9).

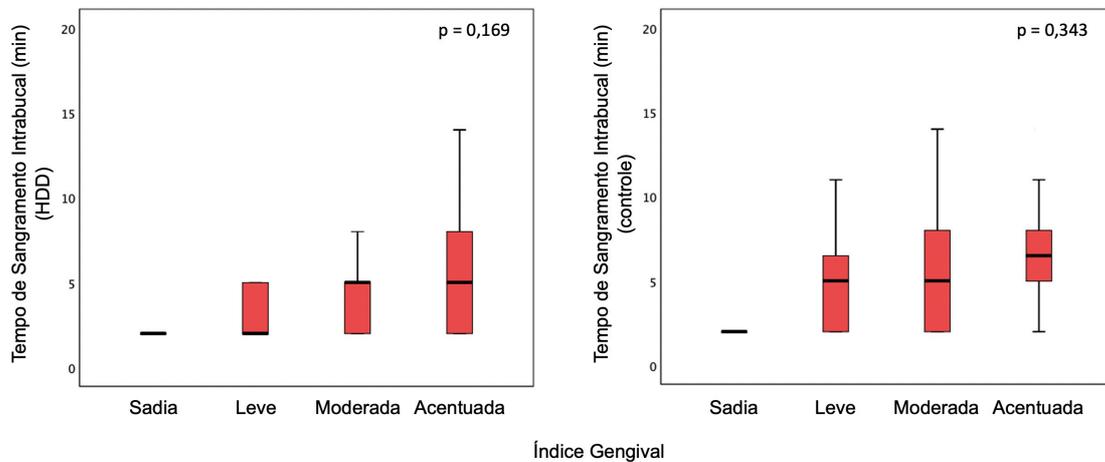


Figura 9. Comparação entre índice gengival e o tempo de sangramento intrabucal, por grupo (HDD ou controle), após exodontias no mesmo paciente utilizando-se hemostático HDD ou controle.

A PIC de cada dente submetido a exodontia foi comparada com seu respectivo TSI (HDD ou controle) sem correlação significativa ($r=0,565$ e $0,574$ respectivamente) (Figura 10).

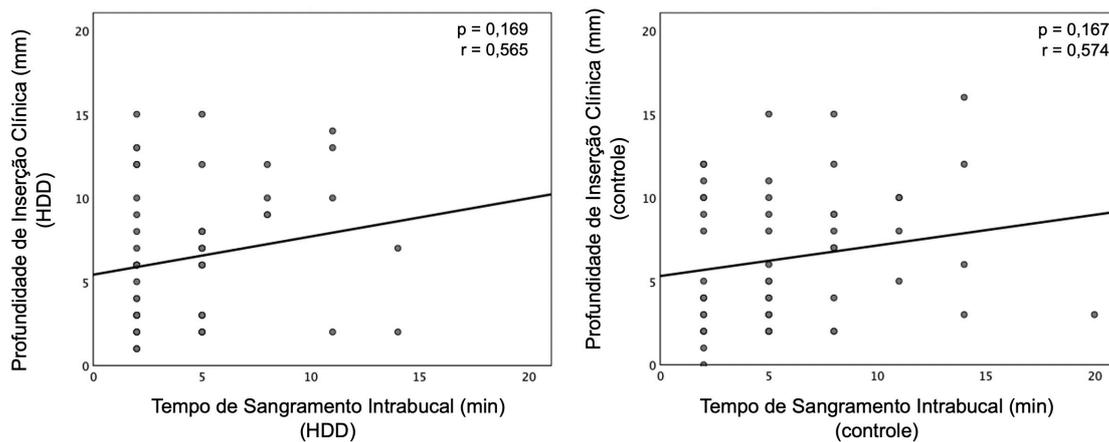


Figura 10. Regressão linear para comparação entre o tempo de sangramento intrabucal e profundidade de inserção clínica de cada dente extraído, por grupo (HDD ou controle).

A comparação tanto do IG quanto da PIC (HDD ou controle) com a incidência de sangramento prolongado não demonstrou diferenças

estatisticamente significativas ($p=0,749$, $0,862$ e $0,494$ respectivamente), como observado nas Figuras 11 e 12.

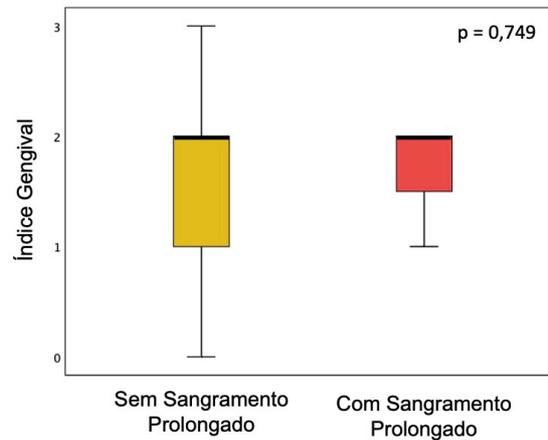


Figura 11. Relação entre a incidência ou não de sangramento prolongado após exodontias e índice gengival.

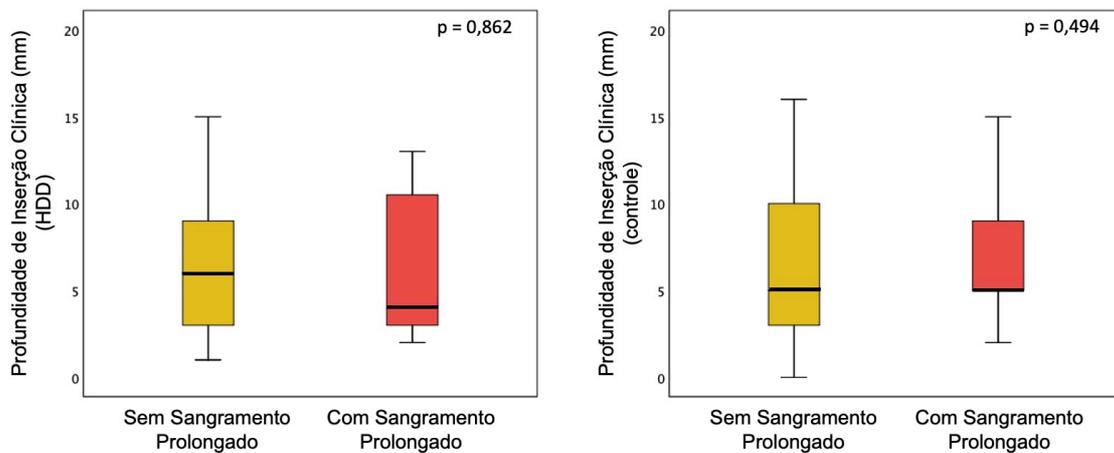


Figura 12. Relação entre a incidência ou não de sangramento prolongado após exodontias e a profundidade de inserção clínica de cada dente extraído, por grupo (HDD ou controle).

5.1 Objetivo primário

O presente estudo demonstra que, em exodontias em pacientes em uso de DAPT, o uso do hemostático HDD reduz o tempo de sangramento intrabucal quando comparado a hemostático convencional.

Resultados similares ao do presente estudo, com o HDD, foram observados por Malmquist et al.⁴³ em 2008, analisando tempo de hemostasia após exodontias em 17 pacientes, sendo 9 deles em uso de anticoagulantes orais. Adicionalmente, os benefícios do uso do HDD como método hemostático para procedimentos cirúrgicos bucais também foram demonstrados em outros cenários clínicos^{62, 66, 79, 80}.

Especificamente em pacientes em uso de DAPT, a eficácia de métodos de hemostasia na prevenção de sangramentos provenientes de exodontias ainda não foi plenamente estabelecida em decorrência da escassez de estudos randomizados controlados sobre o tema, uma vez que a maioria dos trabalhos publicados se basearam em análises retrospectivas^{37, 39, 67, 81-84}.

Do que seja do nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo clínico randomizado realizado exclusivamente com pacientes em DAPT utilizando-se o HDD como técnica hemostática, comparada a um método convencional de controle. O uso concomitante de dois antiagregantes plaquetários resulta num efeito sinérgico pelo bloqueio de diferentes vias de ativação plaquetária, o que potencializa o efeito antitrombótico da terapêutica mas, por outro lado, também aumenta o risco de sangramento espontâneo ou associado a procedimentos cirúrgicos⁸⁵. A descontinuação precoce da DAPT, estratégia adotada

previamente para prevenção de possíveis hemorragias em procedimentos cirúrgicos bucais, relaciona-se a aumento na incidência de eventos trombóticos²². O uso de uma técnica hemostática eficiente, portanto, surge como opção eficaz no manejo cirúrgico destes pacientes em uso de DAPT^{34, 86}, permitindo que se realizem cirurgias bucais com segurança mesmo na vigência de antiagregantes plaquetários. Dentro deste contexto, os resultados do presente estudo são extremamente relevantes ao demonstrarem que o uso do HDD permite a realização de exodontias com segurança, mesmo na vigência de DAPT.

Contrariamente aos resultados previamente referidos, Pippi et al.⁶⁷ observaram, em pacientes utilizando antiagregação plaquetária com AAS, clopidogrel ou ticlopidina, maior tempo de hemostasia após exodontias utilizando-se HDD como técnica hemostática comparado a controle, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p=0,0452$). Neste estudo, os autores optaram por não utilizar suturas nas exodontias onde o HDD foi utilizado como técnica hemostática, seguindo orientações do fabricante, que faculta o uso ou não de suturas junto ao HDD, uma vez que o próprio efeito selante do material seria suficiente para mantê-lo em posição. Os autores acreditam que a sutura possa ter exercido maior pressão nos tecidos gengivais ao redor do sítio cirúrgico nos casos controle e, portanto, influenciado no menor tempo de hemostasia observado em relação ao HDD. Já em outro estudo realizado pelos mesmos autores⁸⁴, porém em pacientes em uso de anticoagulantes orais, não foram encontradas diferenças significativas entre grupo tratado com HDD e controle.

O próprio uso de suturas em procedimentos bucais em pacientes com risco de sangramento é controverso e varia entre protocolos. Para alguns

autores^{87, 88}, o uso de suturas deve ser evitado e, se necessário, suturas não-reabsorvíveis devem ser utilizadas, no intuito de prevenir um aumento na resposta inflamatória que poderia resultar num efeito fibrinolítico que desestabilizaria o coágulo sanguíneo⁸⁹. Por outro lado, Brewer et al.⁹⁰ defendem que tanto suturas reabsorvíveis como não-reabsorvíveis podem ser utilizadas, dependendo do critério individual e habilidade do cirurgião-dentista, sendo o único inconveniente das suturas não-reabsorvíveis a necessidade de uma visita pós-operatória (4-7 dias após o procedimento) com possibilidade de hemorragia quando as suturas são removidas.

O presente estudo padronizou o uso de suturas em ambos os grupos, utilizando material reabsorvível com a mesma técnica de síntese para ambas exodontias, realizada em oito com nó externo, comumente utilizada para auxiliar na manutenção de material hemostático dentro do alvéolo, ou, no caso do HDD, estabilizar o material nas bordas, sem forçá-lo para o interior do alvéolo⁷³.

O estudo de Pippi et al.⁶⁷, bem como outros estudos que avaliaram a eficácia do HDD em exodontias^{43, 66, 79}, mensurou o tempo de hemostasia por meio da medida contínua de tempo no cronômetro desde a aplicação do método hemostático até o término do sangramento nas bordas cirúrgicas, considerado sangramento imediato. Entretanto, o processo de hemostasia é dinâmico e acredita-se que o tempo exato para o término do sangramento nas bordas do alvéolo seja variável entre observadores, deixando a interpretação deste resultado bastante subjetiva. O TSI proposto por Brennan et al.⁷⁷, e utilizado no presente estudo, oferece uma metodologia pragmática para aferir o tempo até hemostasia após exodontias, padronizando este tipo de medida e oferecendo maior reprodutibilidade. Ele propõe o uso de intervalos pré-definidos como

marcadores de tempo entre cada aferição, com a secagem das bordas do alvéolo entre cada medida, o que facilita a visualização da extensão do sangramento. Dessa forma, o resultado torna-se menos dependente da interpretação do examinador e mais confiável do ponto de vista metodológico.

Variáveis como posição e tamanho do dente a ser extraído são fatores que poderiam pré-determinar uma maior propensão a sangramento de um grupo em relação ao outro. No entanto, no presente estudo não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à posição dos dentes na arcada (anterior ou posterior com $p=0,383$ e superior ou inferior com $p=0,648$), e número de raízes ($p=0,904$). A quantidade de trauma cirúrgico realizado para cada exodontia também pode ser um fator determinante na quantidade de sangramento entre diferentes exodontias, mesmo considerando-se dentes do mesmo tamanho e posição. Na presente amostra, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao trauma cirúrgico, medido por duas variáveis diferentes para o mesmo fim (para unidades de cirurgia com $p=0,285$ e para trauma cirúrgico com $p=0,727$). Estes resultados mostram homogeneidade entre os dentes submetidos à exodontia, o que favorece a análise comparativa entre o sangramento proveniente de cada um, com menor interferência de outras variáveis.

A situação periodontal dos dentes a serem submetidos a exodontia também pode influenciar o sangramento após o uso de um agente hemostático. Quanto maior a presença de inflamação nos tecidos periodontais, maior a quantidade de sangramento após um procedimento de exodontia⁹¹. Na presente amostra, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto à perda de inserção clínica, recessão gengival ou profundidade clínica de

sondagem entre os diferentes dentes a serem submetidos a exodontia ($p=0,952$, $p=0,959$ e $p=0,651$, respectivamente). Estes resultados demonstram uma homogeneidade entre a situação periodontal dos dentes incluídos em cada grupo.

5.2 Processo de reparação

Foi observada melhor reparação nas exodontias no grupo HDD foi utilizado como técnica hemostática, quando comparado ao grupo controle ($p=0,003$). Este achado vai de encontro com estudos realizados por diversos autores^{43, 66, 67, 84}, que também encontraram melhor reparação com o uso de HDD. Estes achados muito provavelmente se relacionam à quitosana que, além de promover a reparação tecidual⁹², também estimula a produção de fatores de crescimento plaquetário e possui ação antibacteriana, variáveis que impactam favoravelmente na qualidade da reparação⁶¹. Além disso, a aplicação extra-alveolar do HDD pode otimizar o processo cicatricial, pois se relaciona exclusivamente com a formação e manutenção do coágulo sanguíneo nas bordas cirúrgicas, sem interferência de nenhum material adicional dentro do alvéolo⁶⁷.

A gaze de celulose oxidada (ou Surgicel®) utilizada como controle, é um hemostático intra-alveolar que acelera o mecanismo de coagulação pelo aumento de volume do material hemostático em contato com sangue, tornando-se uma espécie de massa gelatinosa que exerce pressão sobre o sangramento. Entretanto, devido a este caráter intra-alveolar, acredita-se que alterações no processo de reparação, como alveolites, sejam mais comuns em exodontias

tratadas com gaze de celulosa oxidada se comparadas ao uso de hemostáticos extra-alveolares. Em estudo publicado por Suleiman⁹³ em 2006 foi observada incidência de alveolite em 25% dos casos tratados com Surgicel® contra apenas 6% nas exodontias onde este hemostático não foi utilizado ($p < 0,02$). Da mesma forma, estudo publicado por Halfpenny et al.⁹⁴ em 2001 observou maior incidência de dor nos casos que receberam Surgicel® quando comparados a outro hemostático. O presente estudo realizou ambas exodontias no mesmo tempo cirúrgico, o que dificultou a realização de avaliações de dor e/ou sangramento pós-operatório individuais. No entanto, após 7 dias, o grau de reparação dos dois sítios cirúrgicos foi comparado de acordo com critérios pré-definidos e caracterizada como melhor, pior ou semelhante ao outro. Somente após definida esta avaliação, o prontuário do paciente era checado e a randomização de cada sítio cirúrgico era revelada. Acreditamos que não era possível o examinador identificar a randomização de cada exodontia após os 7 dias uma vez que, em ambos alvéolos, não haveria sinais clínicos do hemostático utilizado (o HDD se dissolve em saliva após 48h e o Surgicel® é posicionado intra-alveolar).

5.3 Reatividade plaquetária nos cenários avaliados

No presente estudo notou-se numericamente aumento de sangramento com menor reatividade plaquetária, porém as correlações em si se mostraram pobres nos diversos cenários avaliados. Além disso, as medianas de reatividade plaquetária nos grupos com ou sem sangramento prolongado foram similares. Estes resultados vão de encontro com a observação realizada por Buhatem

Medeiros et al.³⁶, que estudando pacientes em uso de DAPT não encontraram correlação significativa entre volume de sangramento durante exodontias e reatividade plaquetária. Os achados do presente estudo provavelmente se relacionam a um número pequeno de pacientes para esse tipo de análise, e ao pequeno volume de sangramento que se observa nesse tipo de intervenção. Por outro lado, Nagao et al.⁴² observaram correlação entre a ocorrência de dificuldade hemostática (necessidade de mais de 10 minutos para hemostasia) e o níveis de reatividade plaquetária avaliada por Multiplate Analyser®. Os autores definem o valor de corte para predição de dificuldades hemostáticas como 6,5 AUC para o ASPItest e 21 AUC para ADPtest. Em nossa amostra, apenas 11 pacientes apresentaram ADPtest menor que 21 AUC e, dentre estes, pouco mais da metade (n=6, 54,5%) apresentou sangramento prolongado, com apenas 3 apresentando TSI (HDD ou controle) maior que 10 minutos. Apenas um paciente apresentou ASPItest menor que 6,5 AUC e ADPtest menor que 21 AUC simultaneamente, com TSI no grupo HDD de 11 minutos e relato de sangramento prolongado controlado em casa com compressa de gaze estéril.

Seis pacientes (10%) apresentaram valores de reatividade plaquetária para ASPItest considerados dentro da normalidade (AUC>71) e 12 pacientes (20%) para ADPtest (AUC>57), valores próximos aos referidos previamente pelo grupo, entre outros autores⁹⁵. A variabilidade interindividual da resposta farmacodinâmica a medicações antiplaquetárias é reconhecida pela literatura científica e estudos prospectivos utilizando diferentes métodos de avaliação da reatividade plaquetária reportaram que a resposta atenuada aos antiagregantes plaquetários está associada com um aumento no risco de eventos isquêmicos e ampla variabilidade em sua incidência, como por exemplo de 5% até 56% em

pacientes submetidos a ICP⁹⁶⁻⁹⁹. Múltiplos fatores foram propostos para explicar a variação individual da resposta aos antiagregantes. Como com qualquer medicação, a má aderência é uma consideração importante, mas no presente estudo havia um controle rigoroso do uso do medicamento pelos pacientes ambulatoriais (n=1, 1,6% estava hospitalizado). Má absorção poderia também contribuir para uma redução na resposta aos antiagregantes, bem como índice de massa corporal, interações medicamentosas ou até mesmo fatores genéticos como o polimorfismo dos citocromos CYP3A4 e CYP2C19¹⁰⁰.

O tempo de sangramento de Ivy foi realizado em parte da amostra do estudo (n=33) com média (434 segundos) próxima ao valor de referência para este teste (480 segundos). Este exame é historicamente utilizado para investigação de alterações hemostáticas e quantificar a função plaquetária em pacientes em uso de AAS. Em nossa amostra, 10 pacientes (33%) apresentaram valores do tempo de sangramento de Ivy superiores ao valor de referência. Não foram observados, nestes casos, incidência de sangramento prolongado bem como valores de TSI discrepantes em relação ao resto da amostra. Em conformidade com este resultado, estudos já demonstraram que o tempo de sangramento de Ivy representa um preditor pobre de sangramento clínico, com baixa sensibilidade e especificidade^{76, 101}.

5.4 Variação da pressão arterial sistêmica

Acredita-se que a resposta da pressão arterial sistêmica a procedimentos cirúrgicos bucais seja influenciada por diferentes fatores, incluindo o estresse psicológico e físico causado pelo estímulo de dor, o nível basal de pressão

arterial sistêmica e a dose de catecolaminas administradas junto ao anestésico local. Abraham-Inpijn et al.¹⁰² demonstraram que o aumento na pressão arterial sistólica durante exodontias pode variar de 10 a 70mmHg em indivíduos normotensos e hipertensos, o que também foi verificado por outros estudos^{103, 104}. Em análise post-hoc do presente estudo, foi observada diferença estatisticamente significativa ($p=0,009$) na variação entre as médias de pressão arterial diastólica inicial e final, mas não na frequência cardíaca e pressão arterial sistólica. Lisboa et al.¹⁰⁵ observaram resultados semelhantes na variação da pressão arterial diastólica, com pico logo após o término do procedimento. Por outro lado, os mesmos autores observaram que o pico da pressão arterial sistêmica se deu ainda no pré-operatório, logo antes da injeção do anestésico local, dado que não foi mensurado no presente estudo. Dantas et al.¹⁰⁶, que avaliaram o efeito da mepivacaína com epinefrina na pressão arterial sistêmica, também observou variação significativa da pressão arterial diastólica (cerca de 1,5mmHg), mesmo que permanecendo dentro dos parâmetros de normalidade. No presente estudo, mesmo com uma diferença maior entre as médias (cerca de 2,2mmHg), o valor ainda pode ser considerado dentro dos padrões recomendados para realização de procedimentos cirúrgicos bucais^{107, 108}. Em relação aos fatores relacionados à variação da resposta da pressão arterial sistêmica, é possível descartar neste estudo o uso de catecolaminas associadas ao anestésico local como possível fator causal, uma vez que foi utilizada a mepivacaína sem vasoconstritor, portanto sem catecolaminas, em todos os pacientes. Importante ressaltar também que parte majoritária da amostra apresentava hipertensão arterial ($n=55, 91,7\%$) como parte da história médica, o que pode relacionar a um maior nível pressórico basal.

5.5 Duração do procedimento cirúrgico

O tempo para posicionamento do material hemostático após a exodontia foi avaliado por Pippi et al. em dois estudos diferentes^{67, 84}. Em ambos estudos, o tempo de aplicação do hemostático HDD foi significativamente menor em ($p < 0,1$ e $p = 0,002$, respectivamente), com valor médio em cerca da metade do tempo observado no grupo controle. No presente estudo, embora o tempo mensurado represente o tempo total do início da exodontia até o término da aplicação, observamos tempo significativamente maior para o grupo HDD comparado ao controle ($p < 0,001$). Como todas as exodontias foram realizadas pelo mesmo operador, sem diferença significativa nas variáveis de trauma cirúrgico ou unidades de cirurgia, que poderia denotar procedimentos mais complexos e, portanto, mais demorados para HDD ou controle, podemos considerar que, em grande parte destes resultados, o maior tempo de procedimento foi causado pela aplicação do hemostático em si, e não pela exodontia. Nos estudos de Pippi et al.^{67, 84} a aplicação do HDD resumiu-se ao posicionamento do material sobre o alvéolo cirúrgico após ajuste de suas dimensões com tesoura e adaptação à gengiva marginal. As instruções de uso do HDD afirmam que ele pode ser utilizado apenas em feridas operatórias abertas para assegurar a dissolução intrabucal em contato com saliva. Por este motivo, o HDD não deve ser utilizado em espaços anatômicos fechados ou sítios cirúrgicos cooptados em primeira intenção com uso de suturas. Clinicamente, o modelo de cirurgia adotado (exodontias) não é um problema, pois feridas cirúrgicas abertas com cicatrização por segunda intenção são o normal de

cirurgias bucais. No presente estudo, o uso do HDD consistiu na adaptação com tesoura do material às dimensões do alvéolo cirúrgico e sua estabilização com auxílio de sutura em “oito”, sem que houvesse pressão do material hemostático para dentro do alvéolo, permitindo, dessa forma, seu recomendado contato com o meio bucal. Sendo assim, possivelmente a adaptação e estabilização cuidadosa do HDD às bordas da ferida cirúrgica com o uso de suturas consumiu boa parte, se não a totalidade, da diferença observada entre os tempos operatórios de exodontias com HDD vs. controle, o que explicaria a diferença entre tempo operatório do presente estudo e os resultados observados nos estudos de Pippi et al.^{67, 84}. A aplicação do hemostático controle é seguramente muito mais rápida, uma vez que é intra-alveolar e não requer nenhuma adaptação ou cuidado adicional durante a sutura para sua estabilização.

5.6 Implicações clínicas e sugestões para futuras pesquisas

Nos últimos anos, um crescente número de pacientes em uso de antiagregantes plaquetários são submetidos a procedimentos dentários cirúrgicos. Embora vários procedimentos cirúrgicos possam ser realizados na cavidade bucal, a exodontia é o procedimento cruento mais simples e mais comumente realizado na Odontologia¹⁰⁹. Mesmo sendo bem estabelecido o risco da suspensão precoce da DAPT, cirurgiões-dentistas comumente temem o manejo do sangramento excessivo e frequentemente solicitam ao cardiologista a interrupção destas medicações. Entretanto, foi demonstrado que a antiga prática de interrupção pré-operatória de antiagregantes plaquetários não é suportada por evidência clínica e que o risco de sangramento nestes pacientes

pode ser controlado com medidas hemostáticas locais^{110, 111}. No presente estudo, ambas técnicas se mostraram seguras no controle do sangramento imediato, com menor TSI observado no uso do HDD. Espera-se um maior tempo operatório e treinamento para uso do HDD, e estudos específicos para determinar o impacto deste maior tempo nos diferentes desfechos de sangramento podem ser realizados. De uma forma geral, os achados deste estudo corroboram com a segurança na realização de procedimentos cirúrgicos bucais em pacientes em uso de DAPT, sem alteração no uso da medicação.

Além disso, fica evidente a importância das orientações pós-operatórias no controle do sangramento prolongado em exodontias realizadas em pacientes com maior risco de sangramento. No presente estudo, mais da metade dos pacientes incluídos (n=33, 55%), reportaram algum sangramento nas primeiras 12 horas após o procedimento cirúrgico, sendo que a maioria destes (n=27, 81%) relatou que o uso de medidas locais (como compressa com gaze estéril) foi suficiente no controle do sangramento. Todos os casos que relataram sangramento que se estendeu por mais de 12 horas, o uso de compressa com gaze estéril foi suficiente para o controle do mesmo. Dessa forma, a devida orientação e preparo do paciente para a identificação e controle de sangramentos menores se mostrou eficaz, evitando retornos desnecessários ao consultório, como também referido por outros autores^{77, 112}.

No mesmo sentido, uma avaliação pré-operatória cuidadosa do paciente ainda é necessária, no intuito de se investigar outros possíveis fatores que possam levar a um maior sangramento pós-operatório^{43, 79}.

O uso de testes de reatividade plaquetária “*point-of-care*” no monitoramento de pacientes em uso de antiagregantes plaquetários vêm

ganhando atenção. O Multiplate® Analyser é um teste de rápida execução e que utiliza sangue total, que poderia auxiliar a prever dificuldades hemostáticas no manejo dos pacientes com necessidade de procedimentos invasivos, como exodontias. Estudos clínicos prospectivos, com cálculo amostral adequado para este fim, podem ser realizados no intuito de se definir a relação entre valores de reatividade plaquetária e a incidência de sangramentos intra e pós-operatórios em cirurgias bucais.

5.7 Limitações do estudo

Dada especificidade dos critérios de seleção, não foi possível selecionar sempre dentes do mesmo tamanho (por exemplo: mesmo número de raízes) para cada grupo, considerando-se o mesmo paciente. Sempre que possível, pacientes com indicação de exodontia do mesmo dente, em diferentes hemiarcos, foram incluídos. No entanto, pacientes com indicação de duas exodontias, porém de dentes de diferentes arcos ou diferentes tamanhos, também foram incluídos no estudo, o que poderia em algum grau influenciar o tempo de sangramento intrabucal. Por conta dessa possibilidade, diferentes avaliações de trauma cirúrgico foram aplicadas no intuito de diminuir ao máximo o impacto da variável.

Outra limitação observada foi relacionada à avaliação do sangramento prolongado. Todos os pacientes do estudo foram submetidos a exodontias simultâneas, sendo que cada uma delas recebeu um hemostático diferente (HDD ou controle). Como a avaliação do sangramento prolongado foi realizada por contato telefônico (após 12 ou 48h), não foi possível determinar exatamente de

qual alvéolo cirúrgico se originava o sangramento prolongado, caso ele estivesse presente. Uma avaliação direta do cirurgião seria necessária para determinar com certeza a origem do sangramento prolongado. Como este sangramento não era o objetivo principal do estudo, foi optada pela análise destes dados de forma conjunta, sem avaliar o sangramento prolongado por grupo de hemostático, mas sim por paciente.

6 Conclusões

Em pacientes submetidos a exodontia em uso de DAPT o hemostático HDD, em comparação a hemostático padrão, reduz significativamente o tempo de sangramento intrabucal.

Análises secundárias pré-especificadas mostraram:

- 1) A reatividade plaquetária mostra correlação pobre com tempo de sangramento intrabucal ou incidência de sangramento prolongado.
- 2) Os parâmetros de sangramento analisados não se correlacionaram com a profundidade clínica de inserção ou com o índice gengival.
- 3) O aspecto cicatricial no grupo HDD foi significativamente melhor em comparação ao grupo que utilizou hemostático padrão.

1. Andrade PB, Borges LSR. Antiplatelet Agents in Acute Coronary Syndromes. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2017;30(5):442-51.
2. Rao GH, Divani A. Past, present, and future of anti-platelet therapy. *J Vasc Interv Neurol*. 2008;1(2):57-60.
3. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
4. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
5. Savcic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25 Suppl 2:15-9.
6. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, Bhatt DL, Cattaneo M, Collet JP, Cuisset T, Gachet C, Montalescot G, Jennings LK, Kereiakes D, Sibbing D, Trenk D, Van Werkum JW, Paganelli F, Price MJ, Waksman R, Gurbel PA, Working Group on High On-Treatment Platelet R. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):919-33.
7. Furtado RHM, Giugliano RP, Strunz CMC, Filho CC, Ramires JAF, Filho RK, Neto PAL, Pereira AC, Rocha TR, Freire BT, D'Amico EA, Nicolau JC. Drug Interaction Between Clopidogrel and Ranitidine or Omeprazole in Stable Coronary Artery Disease: A Double-Blind, Double Dummy, Randomized Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(4):275-84.

8. Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation*. 2010;122(4):394-403.
9. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120(25):2577-85.
10. Bonello L, Laine M, Kipson N, Mancini J, Helal O, Fromonot J, Gariboldi V, Condo J, Thuny F, Frere C, Camoin-Jau L, Paganelli F, Dignat-George F, Guieu R. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(9):872-7.
11. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial I. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(7):494-502.
12. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E, Investigators C-T. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2005;352(12):1179-89.
13. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS, group Cc. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.
14. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW,

-
- Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ, Investigators C. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England journal of medicine*. 2006;354(16):1706-17.
15. Furtado RHM, Nicolau JC, Magnani G, Im K, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Spinar J, Budaj A, Kontny F, Corbalan R, Kiss RG, Abola MT, Johanson P, Jensen EC, Braunwald E, Sabatine MS, Bonaca MP. Long-term ticagrelor for secondary prevention in patients with prior myocardial infarction and no history of coronary stenting: insights from PEGASUS-TIMI 54. *European heart journal*. 2019.
 16. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, Held C, Andersson M, Himmelmann A, Ridderstrale W, Leonsson-Zachrisson M, Liu Y, Opolski G, Zateyshchikov D, Ge J, Nicolau JC, Corbalan R, Cornel JH, Widimsky P, Leiter LA, Committee TS, Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2019;381(14):1309-20.
 17. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, Group ESCSD. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77.
 18. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O'Gara PT, Sabatine MS, Smith PK, Smith SC, Jr., Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, Cigarroa JE, Curtis LH, Fleisher LA, Gentile F, Gidding S, Hlatky MA, Ikonomidis JS, Joglar

- JA, Pressler SJ, Wijeyesundera DN. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(5):1243-75.
19. Nicolau JC, Feitosa Filho GS, Petriz JL, Furtado RHM, Precoma DB, Lemke W, Lopes RD, Timerman A, Marin Neto JA, Bezerra Neto L, Gomes BFO, Santos ECL, Piegas LS, Soeiro AM, Negri AJA, Franci A, Markman Filho B, Baccaro BM, Montenegro CEL, Rochitte CE, Barbosa C, Virgens C, Stefanini E, Manenti ERF, Lima FG, Monteiro Junior FDC, Correa Filho H, Pena HPM, Pinto IMF, Falcao J, Sena JP, Peixoto JM, Souza JA, Silva LSD, Maia LN, Ohe LN, Baracioli LM, Dallan LAO, Dallan LAP, Mattos L, Bodanese LC, Ritt LEF, Canesin MF, Rivas M, Franken M, Magalhaes MJG, Oliveira Junior MT, Filgueiras Filho NM, Dutra OP, Coelho OR, Leaes PE, Rossi PRF, Soares PR, Lemos Neto PA, Farsky PS, Cavalcanti RRC, Alves RJ, Kalil RAK, Esporcatte R, Marino RL, Giraldez R, Meneghelo RS, Lima RSL, Ramos RF, Falcao S, Dalcoquio TF, Lemke VMG, Chalela WA, Mathias Junior W. Brazilian Society of Cardiology Guidelines on Unstable Angina and Acute Myocardial Infarction without ST-Segment Elevation - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(1):181-264.
20. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G, Society for Cardiovascular A, Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):e44-122.

21. Pototski M, Amenabar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci.* 2007;49(4):253-8.
22. Chassot PG, Marcucci C, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy. *Am Fam Physician.* 2010;82(12):1484-9.
23. Di Minno MN, Prisco D, Ruocco AL, Mastronardi P, Massa S, Di Minno G. Perioperative handling of patients on antiplatelet therapy with need for surgery. *Intern Emerg Med.* 2009;4(4):279-88.
24. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293(17):2126-30.
25. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, Messenger JC, Khanal S, Peterson ED, Bach RG, Krumholz HM, Cohen DJ. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation.* 2006;113(24):2803-9.
26. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, Maniar P, Lakhani SV, Waksman R, Lindsay J. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63(2):141-5.
27. Hewson ID, Daly J, Hallett KB, Liberali SA, Scott CL, Spaile G, Widmer R, Winters J. Consensus statement by hospital based dentists providing dental treatment for patients with inherited bleeding disorders. *Aust Dent J.* 2011;56(2):221-6.
28. Teixeira DSC. Condições de saúde bucal dos idosos moradores no município de São Paulo [dissertação de mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.

29. Matos DL, Lima-Costa MF. [Self-rated oral health among Brazilian adults and older adults in Southeast Brazil: results from the SB-Brasil Project, 2003]. *Cad Saude Publica*. 2006;22(8):1699-707.
30. Silva-Junior MF, Sousa ACC, Batista MJ, Sousa MLR. Condição de saúde bucal e motivos para extração dentária entre uma população de adultos (20-64 anos). *Ciência & Saúde Coletiva*. 2017;22(8):2693-702.
31. Ringel R, Maas R. Dental procedures in patients treated with antiplatelet or oral anticoagulation therapy - an anonymous survey. *Gerodontology*. 2016;33(4):447-52.
32. Rai R, Mohan B, Babbar V, Dang N. Practices and Perceptions of Doctors for Patients on Anti-platelets During Dental Surgery: A National Survey. *J Maxillofac Oral Surg*. 2014;13(3):249-52.
33. van Diermen DE, Bruers JJ, Hoogstraten J, Bovenlander M, van den Bosch A, van der Waal I. Treating dental patients who use oral antithrombotic medication: a survey of dentists in the Netherlands. *Journal of the American Dental Association*. 2011;142(12):1376-82.
34. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):964-7.
35. Park MW, Her SH, Kwon JB, Lee JB, Choi MS, Cho JS, Kim DB, Chung WS, Seung KB, Kim KY. Safety of dental extractions in coronary drug-eluting stenting patients without stopping multiple antiplatelet agents. *Clinical cardiology*. 2012;35(4):225-30.
36. Buhatem Medeiros F, Pepe Medeiros de Rezende N, Bertoldi Franco J, Porrio de Andrade AC, Timerman L, Gallottini M, Itagiba Neves IL, Ortega KL. Quantification of bleeding during dental extraction in patients on dual antiplatelet therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(9):1151-7.

37. Lu SY, Tsai CY, Lin LH, Lu SN. Dental extraction without stopping single or dual antiplatelet therapy: results of a retrospective cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(10):1293-8.
38. Dezsi BB, Koritsanszky L, Braunitzer G, Hangyasi DB, Dezsi CA. Prasugrel Versus Clopidogrel: A Comparative Examination of Local Bleeding After Dental Extraction in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(10):1894-900.
39. Doganay O, Atalay B, Karadag E, Aga U, Tugrul M. Bleeding frequency of patients taking ticagrelor, aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy after tooth extraction and minor oral surgery. *Journal of the American Dental Association.* 2018;149(2):132-8.
40. Zabojszcz M, Malinowski KP, Janion-Sadowska A, Lillis T, Ziakas A, Slawska A, Janion M, Siudak Z. Safety of dental extractions in patients on dual antiplatelet therapy - a meta-analysis. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2019;15(1):68-73.
41. Canigral A, Silvestre FJ, Canigral G, Alos M, Garcia-Herraiz A, Plaza A. Evaluation of bleeding risk and measurement methods in dental patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(6):e863-8.
42. Nagao Y, Masuda R, Ando A, Nonaka M, Nishimura A, Goto K, Maruoka Y, Iijima T. Whole Blood Platelet Aggregation Test and Prediction of Hemostatic Difficulty After Tooth Extraction in Patients Receiving Antiplatelet Therapy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(1):151-6.
43. Malmquist JP, Clemens SC, Oien HJ, Wilson SL. Hemostasis of oral surgery wounds with the HemCon Dental Dressing. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(6):1177-83.
44. Kim S, Rethnam S. Hemostasis in endodontic microsurgery. *Dent Clin North Am.* 1997;41(3):499-511.

45. Takeuchi H, Konaga E, Kashitani M, Gotoh K, Manabe K, Makino Y, Kohno H. The usefulness of Avitene for the control of oozing in laparoscopic cholecystectomy. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1993;176(5):495-6.
46. Kim S, Kratchman S. Modern endodontic surgery concepts and practice: a review. *J Endod*. 2006;32(7):601-23.
47. Buckley SC, Broome JC. A foreign body reaction to Surgicel(R) mimicking an abscess or tumour recurrence. *British journal of neurosurgery*. 1995;9(4):561-3.
48. Ibrahim MF, Aps C, Young CP. A foreign body reaction to Surgicel mimicking an abscess following cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2002;22(3):489-90; author reply 90.
49. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Archives of internal medicine*. 1998;158(15):1610-6.
50. Ker K, Beecher D, Roberts I. Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(7):CD010562.
51. Sindet-Pedersen S. Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol*. 1987;27(12):1005-8.
52. Bachtell N, Goodell T, Grunkemeier G, Jin R, Gregory K. Treatment of dialysis access puncture wound bleeding with chitosan dressings. *Dialysis & Transplantation*. 2006;35(11):672-81.
53. Bumgardner JD, Chesnutt BM, Yuan Y, Yang Y, Appleford M, Oh S, McLaughlin R, Elder SH, Ong JL. The integration of chitosan-coated titanium in bone: an in vivo study in rabbits. *Implant Dent*. 2007;16(1):66-79.

54. Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, Holcomb JB. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: experience in current combat operations. *The Journal of trauma*. 2006;60(3):655-8.
55. Spin-Neto R, Pavone C, Freitas RM, Marcantonio RAC, Marcantonio-Júnior E. Biomateriais à base de quitosana com aplicação médica e odontológica: revisão de literatura. *Revista de Odontologia da UNESP*. 2008;37(2):155-61.
56. Waibel KH, Haney B, Moore M, Whisman B, Gomez R. Safety of chitosan bandages in shellfish allergic patients. *Mil Med*. 2011;176(10):1153-6.
57. Chou TC, Fu E, Wu CJ, Yeh JH. Chitosan enhances platelet adhesion and aggregation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;302(3):480-3.
58. Clay JG, Grayson JK, Zierold D. Comparative testing of new hemostatic agents in a swine model of extremity arterial and venous hemorrhage. *Mil Med*. 2010;175(4):280-4.
59. Brown MA, Daya MR, Worley JA. Experience with chitosan dressings in a civilian EMS system. *J Emerg Med*. 2009;37(1):1-7.
60. Cox ED, Schreiber MA, McManus J, Wade CE, Holcomb JB. New hemostatic agents in the combat setting. *Transfusion*. 2009;49 Suppl 5:248S-55S.
61. Burkatovskaya M, Tegos GP, Swietlik E, Demidova TN, A PC, Hamblin MR. Use of chitosan bandage to prevent fatal infections developing from highly contaminated wounds in mice. *Biomaterials*. 2006;27(22):4157-64.
62. Azargoon H, Williams BJ, Solomon ES, Kessler HP, He J, Spears R. Assessment of hemostatic efficacy and osseous wound healing using HemCon dental dressing. *J Endod*. 2011;37(6):807-11.
63. Burkatovskaya M, Castano AP, Demidova-Rice TN, Tegos GP, Hamblin MR. Effect of chitosan acetate bandage on wound healing in infected and noninfected wounds in mice. *Wound Repair Regen*. 2008;16(3):425-31.

64. Ozmeric N, Ozcan G, Haytac CM, Alaaddinoglu EE, Sargon MF, Senel S. Chitosan film enriched with an antioxidant agent, taurine, in fenestration defects. *J Biomed Mater Res.* 2000;51(3):500-3.
65. Biomedical T. *HemCon® Dental Dressing Application Guide for Extractions and other Oral Surgery Procedures.* MMF-168 Rev. 4 02/17 ed: Tricol Biomedical; 2017.
66. Kumar KR, Kumar J, Sarvagna J, Gadde P, Chikkaboriah S. Hemostasis and Post-operative Care of Oral Surgical Wounds by Hemcon Dental Dressing in Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Split Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(9):ZC37-ZC40.
67. Pippi R, Santoro M, Cafolla A. The Use of a Chitosan-Derived Hemostatic Agent for Postextraction Bleeding Control in Patients on Antiplatelet Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(6):1118-23.
68. Lesaffre E, Philstrom B, Needleman I, Worthington H. The design and analysis of split-mouth studies: what statisticians and clinicians should know. *Stat Med.* 2009;28(28):3470-82.
69. Quick AJ. The bleeding time as a test of hemostatic function. *Am J Clin Pathol.* 1975;64(1):87-94.
70. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-35.
71. Listgarten MA. Periodontal probing: what does it mean? *J Clin Periodontol.* 1980;7(3):165-76.
72. Burt B, Research S, Therapy Committee of the American Academy of P. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol.* 2005;76(8):1406-19.

73. Edward E, Hupp JR, Tucker MR. *Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea*. 5 ed.: Elsevier; 2009.
74. Bodner L, Weinstein JM, Baumgarten AK. Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;86(4):421-4.
75. Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(1):93-7.
76. Brennan MT, Shariff G, Kent ML, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between bleeding time test and postextraction bleeding in a healthy control population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(4):439-43.
77. Brennan MT, Valerin MA, Noll JL, Napenas JJ, Kent ML, Fox PC, Sasser HC, Lockhart PB. Aspirin use and post-operative bleeding from dental extractions. *J Dent Res*. 2008;87(8):740-4.
78. Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease. *Br Dent J*. 2003;195(8):439-45.
79. Kale TP, Singh AK, Kotrashetti SM, Kapoor A. Effectiveness of Hemcon Dental Dressing versus Conventional Method of Haemostasis in 40 Patients on Oral Antiplatelet Drugs. *Sultan Qaboos University medical journal*. 2012;12(3):330-5.
80. Eldibany RM. Platelet rich fibrin versus Hemcon dental dressing following dental extraction in patients under anticoagulant therapy. *Tanta Dental Journal*. 2014;11:75-84.
81. Omar HR, Socias SM, Powless RA, Sprenker C, Karlinski R, Mangar D, Camporesi EM. Clopidogrel is not associated with increased bleeding

- complications after full-mouth extraction: A retrospective study. *Journal of the American Dental Association*. 2015;146(5):303-9.
82. Yanamoto S, Hasegawa T, Rokutanda S, Komori S, Tachibana A, Kojima Y, Koyama Y, Shibuya Y, Kurita H, Komori T, Umeda M, Japanese Study Group of Cooperative Dentistry with M. Multicenter Retrospective Study of the Risk Factors of Hemorrhage After Tooth Extraction in Patients Receiving Antiplatelet Therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(7):1338-43.
83. Napenas JJ, Hong CH, Brennan MT, Furney SL, Fox PC, Lockhart PB. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. *Journal of the American Dental Association*. 2009;140(6):690-5.
84. Pippi R, Santoro M, Cafolla A. The effectiveness of a new method using an extra-alveolar hemostatic agent after dental extractions in older patients on oral anticoagulation treatment: an inpatient study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;120(1):15-21.
85. Napenas JJ, Oost FC, DeGroot A, Loven B, Hong CH, Brennan MT, Lockhart PB, van Diermen DE. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(4):491-9.
86. Bajkin BV, Urosevic IM, Stankov KM, Petrovic BB, Bajkin IA. Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015;53(1):39-43.
87. Agarwal M, Mittal S, Vijay S, Yadav P, Panwar VR, Gupta N. Management of the dental patient on anticoagulant medication: a review. *N Y State Dent J*. 2014;80(4):29-32.
88. Arteaga-Vizcaino M, Diez-Ewald M, Vizcaino G, Bernardoni-Socorro C, Weir Medina J, Oliva I, Fernandez N. [Fibrinolytic activity of gingival fluid in hemophiliac patients]. *Invest Clin*. 1991;32(3):123-9.

89. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaert M, Mercier J. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93(3):247-50.
90. Brewer AK, Roebuck EM, Donachie M, Hazard A, Gordon K, Fung D, Clarkson J. The dental management of adult patients with haemophilia and other congenital bleeding disorders. *Haemophilia.* 2003;9(6):673-7.
91. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30(6):518-21.
92. Shen EC, Chou TC, Gau CH, Tu HP, Chen YT, Fu E. Releasing growth factors from activated human platelets after chitosan stimulation: a possible bio-material for platelet-rich plasma preparation. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(5):572-8.
93. Suleiman AM. Influence of Surgicel gauze on the incidence of dry socket after wisdom tooth extraction. *East Mediterr Health J.* 2006;12(3-4):440-5.
94. Halfpenny W, Fraser JS, Adlam DM. Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(3):257-9.
95. Gross L, Aradi D, Sibbing D. Platelet Function Testing in Patients on Antiplatelet Medications. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(3):306-20.
96. Dracoulakis MDA, Gurbel P, Cattaneo M, Martins HS, Nicolau JC, Kalil Filho R. High Residual Platelet Reactivity during Aspirin Therapy in Patients with Non-St Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Comparison Between Initial and Late Phases. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2019;113:357-63.

97. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):246-51.
98. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(1):123-9.
99. Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, Schomig A, von Beckerath N, Kastrati A. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):250-6.
100. Ferguson AD, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. *Tex Heart Inst J*. 2008;35(3):313-20.
101. Russeau AP, Vall H, Manna B. Bleeding Time. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2021.
102. Abraham-Inpijn L, Borgmeijer-Hoelen A, Gortzak RA. Changes in blood pressure, heart rate, and electrocardiogram during dental treatment with use of local anesthesia. *Journal of the American Dental Association*. 1988;116(4):531-6.
103. Tsuchihashi T, Takata Y, Kurokawa H, Miura K, Maruoka Y, Kajiyama M, Fujishima M. Blood pressure response during dental surgery. *Hypertens Res*. 1996;19(3):189-94.
104. Yoshimura Y. The relation of tooth extraction to anginal attack. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983;41(6):365-76.
105. Lisboa AH, Jitumori C, Hasselmann Júnior EA, Pes R, Pilatti GL. Analysis of blood pressure during tooth extraction. *RSBO*. 2014;11(1):47-51.

106. Dantas MVM, Gabrielli MAC, Hochuli-Vieira E. Efeito da mepivacaína 2% com adrenalina 1-100.000 sobre a pressão sanguínea. *Rev Odontol Unesp*. 2008;37(3):223-7.
107. Herman WW, Konzelman JL, Jr., Prisant LM, Joint National Committee on Prevention DE, Treatment of High Blood P. New national guidelines on hypertension: a summary for dentistry. *Journal of the American Dental Association*. 2004;135(5):576-84; quiz 653-4.
108. Southerland JH, Gill DG, Gangula PR, Halpern LR, Cardona CY, Mouton CP. Dental management in patients with hypertension: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2016;8:111-20.
109. Babaji P, Rishal Y. Clinical Evaluation of Role of Dual Antiplatelet Therapy on Bleeding after Dental Extraction. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(1):41-4.
110. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, De Hert S, Ford I, Gonzalez Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luescher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Uva MS, Voudris V, Funck-Brentano C, Authors/Task Force M. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(10):517-73.
111. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P, American Heart A, American College of C, Society for Cardiovascular A, Interventions, American College of S, American Dental A, American College of P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental

Association, with representation from the American College of Physicians.
Journal of the American Dental Association. 2007;138(5):652-5.

112. Koskinas KC, Lillis T, Tsirlis A, Katsiki N, Giannoglou GD, Ziakas AG.
Dental management of antiplatelet-receiving patients: is uninterrupted
antiplatelet therapy safe? *Angiology*. 2012;63(4):245-7.

Apêndice: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº:
BAIRRO: CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE: (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº:
BAIRRO: CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE: (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Extrações dentárias em pacientes sob terapia antiplaquetária dupla: comparação de duas técnicas hemostáticas locais”

1. DADOS DO PESQUISADOR EXECUTANTE:

PESQUISADOR : Bruno Guardieiro
CARGO/FUNÇÃO: Cirurgião-Dentista INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 84114

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Odontologia do Instituto do Coração

2. DADOS DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

PESQUISADOR : Itamara Lucia Itagiba Neves

CARGO/FUNÇÃO: Cirurgiã-Dentista
REGIONAL Nº 21265

INSCRIÇÃO CONSELHO

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Odontologia do Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO BAIXO RISCO MÉDIO
RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

1 – Desenho do estudo e objetivo

Você está sendo convidado(a) a participar deste estudo por fazer uso de medicação antiplaquetária chamada clopidogrel ou prasugrel ou ticagrelor associada ao ácido acetilsalicílico (AAS) e precisar de extrações dentárias. Essas medicações são prescritas após a realização de cateterismo cardíaco ou infarto para reduzir o risco de novos eventos. O objetivo desta pesquisa é observar o uso de dois curativos para reduzir o sangramento após extrações dentárias. Antes de decidir se será ou não voluntário(a) para este estudo leia atentamente este Termo de Consentimento.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

Caso você concorde em fazer parte deste estudo, serão realizadas extrações dentárias por motivo de cárie ou doença periodontal. A não realização desses procedimentos poderá trazer prejuízos à sua saúde bucal e geral. Serão utilizados dois curativos para controle de sangramento, um em cada extração. Ambos apresentam indicação e uso bem estabelecidos por estudos clínicos que comprovam a segurança para utilização no seu caso. O procedimento será feito em uma única consulta, devendo retornar em uma semana para retirada dos pontos e avaliação pós-operatória.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

Antes da extração dentária serão realizados exames laboratoriais: hemograma, coagulograma, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, tempo de sangramento de Ivy e agregometria plaquetária. São exames que permitem a avaliação do risco cirúrgico

e de sangramento para realização da extração dentária com segurança. Durante o pós-operatório você será contatado por telefone para responder perguntas sobre o sangramento.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3

O desconforto é mínimo pois é um tratamento comumente realizado pelo cirurgião-dentista. Os riscos são mínimos, podendo ocorrer: edema (inchaço) local, hemorragia (sangramento), dor leve e infecção. Em caso de sangramento, você deverá contatar-me por meio de um desses telefones (Unidade de Odontologia do InCor-HCFMUSP 11-2661-5229 ou celular 11-98279-7899) e havendo necessidade, você será orientado para dirigir-se ao Pronto-Socorro do InCor, onde será atendido por mim e pela equipe de plantão.

5 – Benefícios para o participante

Você terá como benefício o tratamento odontológico (incluindo os procedimentos realizados pela Unidade de Odontologia do InCor de rotina) através do agendamento na rotina da Unidade de Odontologia. Após o término do tratamento odontológico planejado, será dada alta odontológica e os controles posteriores deverão ser feitos em serviços externos.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar

Caso você aceite participar desta pesquisa, será realizado um exame dental completo. Os dentes com indicação de extração por cárie ou doença periodontal normalmente não apresentam outra alternativa de tratamento. Caso exista, será discutida e explicada a você antes do agendamento da extração. A manutenção destes dentes pode acarretar outros problemas como abscessos e dor.

7 – Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a **Dra. Itamara Lucia Itagiba Neves**, que pode ser encontrada na Unidade de Odontologia do Instituto do Coração do HCFMUSP; telefone: (11) 2661-5229. O pesquisador executante é o Dr. Bruno Guardieiro que pode ser encontrado neste celular: (11) 98279-7899. Se houver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225

– 5º andar, telefone: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

8- Retirando o consentimento

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9- Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Você tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

10- Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

11- Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa

Os dados referentes à pesquisa descrita serão utilizados somente para fins acadêmicos, descritos nesse termo e com o seu consentimento, de forma ética e moral sem outros interesses.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Extrações dentárias em pacientes sob terapia antiplaquetária dupla: comparação de duas técnicas hemostáticas locais”. Discuti com a Dra. Itamara Lucia I. Neves e com o Dr. Bruno Guardieiro sobre minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Apêndice: Aprovação do CEP



Hospital das Clínicas da FMUSP 3974/13/099
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: EXTRAÇÕES DENTÁRIAS EM PACIENTES SOB TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUPLA: COMPARAÇÃO DE DUAS TÉCNICAS HEMOSTÁTICAS LOCAIS
Pesquisador Responsável: Itamara Lucia Itagiba Neves **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Bruno Guardieiro **CAAE:** 30230214.0.0000.0068
Co-autores: Cyrillo Cavalheiro Filho, José Carlos Nicolau, Ricardo Simões Neves
Instituição: HCFMUSP
Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DOR INCOR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10978

Número do Parecer: 657.515

Data da Relatoria: 21/05/2014

Apresentação do Projeto: Trata-se de um estudo clínico, prospectivo envolvendo indivíduos que fazem uso de terapia antiplaquetária dupla após angioplastia coronária com instalação de stent. Serão realizadas extrações dentárias em 60 indivíduos e será avaliado o risco de sangramento utilizando-se 2 métodos diferentes de hemostasia local.

Objetivo da Pesquisa: Comparar o uso de dois agentes hemostáticos (um agente hemostático derivado de quitosana e outro composto de gaze de celulose oxidada) em pacientes sob terapia antiplaquetária dupla quanto ao tempo de sangramento intraoral após extrações dentárias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: A pesquisa apresenta risco baixo e o paciente não terá benefício direto participando desse estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Projeto bastante interessante, pertinente e que talvez demonstre uma alternativa de hemostasia local em indivíduos com risco maior de sangramento pela terapia antiplaquetária.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Termos de apresentação foram adequados conforme as sugestões.

Recomendações: Recomenda-se aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Foram realizadas as correções solicitadas

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

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

São Paulo, 26 de Maio de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

03/06/14
Fabiane

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16. 17. 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Apêndice: Orientações pós-operatórias



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP



SETOR DE ODONTOLOGIA DO INCOR – HCFMUSP

Orientações pós-operatórias

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