

O uso do ácido epsilon amino caproico intra-alveolar para o controle do sangramento pós-exodontia em pacientes anticoagulados

The use of epsilon amino caproic acid intraalveolar to control bleeding after extraction in anticoagulated patients

Rosângela Varella Silva

Mestre em Cirurgia Bucomaxilofacial pela UFRJ
Professora da Disciplina de Cirurgia Oral da UGF

Telma Barbosa Gadelha

Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica/Hematologia da UFRJ

Isabela Cristina Mendes de Araújo Franco

Médica Coordenadora da Clínica de Anticoagulação do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Marisa Francisco Ferreira

Especialista em Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais pela UFRJ

Sandra Regina Torres

Professora Adjunta do Departamento de Patologia e Diagnóstico Oral da FO/UFRJ

RESUMO

Pacientes em uso de anticoagulantes quando submetidos a exodontias estão expostos ao risco de sangramento pós-operatório. Estudos recentes sugerem a manutenção da terapia anticoagulante desde que o INR esteja em níveis terapêuticos. Recursos adicionais para controle de sangramento, como o uso do ácido épsilon amino caproico (AEAC), podem ser adotados. O objetivo deste trabalho foi o de relatar uma série de casos onde pacientes com INR ≤ 3 foram submetidos a exodontias simples e os alvéolos preenchidos com AEAC na forma de comprimido macerado. Em 25 exodontias realizadas, apenas um paciente necessitou de intervenção profissional para o controle do sangramento pós-operatório. Os resultados sugerem que o AEAC intra-alveolar, quando associado a cuidados rotineiros, pode contribuir para a hemostasia em pacientes anticoagulados.

Palavras-chave: anticoagulação; exodontia; ácido épsilon amino caproico.

ABSTRACT

When patients on anticoagulants are submitted to dental extractions, there is risk of postoperative bleeding. The maintenance of anticoagulant therapy has been indicated since the INR is within the therapeutic levels. Additional resources for bleeding control like the use of epsilon amino caproic acid (EACA) may be adopted. The objective of this study was to report a series of cases of tooth extractions followed by the intra-alveolar use of EACA, in patients using anticoagulants with INR ≤ 3.0 . From 25 tooth extractions, only one patient needed professional intervention to control postoperative bleeding. The results suggest that the use of intra-alveolar EACA, associated with routine post-surgical care, may contribute to hemostasis in patients using anticoagulants.

Keywords: anticoagulation; extraction; epsilon amino caproic.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela Faperj.

Introdução

Pacientes sob terapia anticoagulante e candidatos a procedimentos cirúrgicos orais apresentam maior risco de sangramento trans e pós-operatório. No manejo odontológico destes pacientes deve ser considerado o risco de sangramento relacionado ao procedimento proposto e o risco de tromboembolismo no caso da suspensão da terapia anticoagulante. Por este motivo, quando há necessidade de realizar exodontias em pacientes sob terapia anticoagulante, o ideal seria controlar o sangramento com medidas locais que possibilitem a manutenção da terapia anticoagulante rotineira.

Alguns autores defendem um protocolo individualizado para o atendimento destes pacientes (19). A maioria dos estudos parece concordar com a inutilidade de modificar ou interromper a anticoagulação, visto que a suspensão ou a redução temporária do anticoagulante pode expor os pacientes ao risco de tromboembolismo (2, 15). Para o controle do sangramento, diante da manutenção da terapia anticoagulante, medidas locais são recomendadas, entre elas, o uso de antifibrinolíticos tais como o ácido tranexâmico e o ácido epsilon amino caproico (AEAC) (6). Estes fármacos têm sido utilizados na forma de enxaguantes orais ou ainda umedecendo compressas de gaze que são aplicadas sobre pressão na ferida cirúrgica (3).

Pacientes portadores de trombose venosa profunda, fibrilação atrial, válvulas cardíacas artificiais, embolismo pulmonar, isquemia cerebral e vítimas de infarto agudo do miocárdio, entre outras condições, necessitam realizar terapia anticoagulante a fim de minimizar eventos trombóticos (10). Os fármacos mais utilizados para esta finalidade são os antagonistas da vitamina K, principalmente representados pela varfarina sódica e o acenocoumarol. Estes são inibidores competitivos da vitamina K, que é necessária para a carboxilação de resíduos do ácido glutâmico em fatores da coagulação (II, VII, IX, X) e da proteína C e proteína S. Esta inibição resulta na falha de formação do ácido gama-carboxiglutâmico e, conseqüente, produção de proteínas de coagulação funcionalmente inertes (8). A Organização Mundial da Saúde (OMS) em colaboração com o Comitê Internacional de Trombose e Hemostasia (CITH) e a Comissão Internacional de Padronização em Hematologia (CIPH) recomendaram, em 1983, a utilização da razão internacional normalizada (INR) como método laboratorial de monitorização da anticoagulação decorrente do uso destes fármacos. O valor normal do INR é igual a 1,0 e a maioria das condições clínicas exige valores entre 2,0 e 3,0, para uma anticoagulação adequada (19).

Estudos têm demonstrado que procedimentos cirúrgicos odontológicos realizados em pacientes sob anticoagulação oral com varfarina, cujo INR está em níveis terapêuticos, são acompanhados de baixo risco de sangramento e quando estes ocorrem, podem ser facilmente controlados com medidas locais (3, 7, 13). Ressaltam que o risco de complicações trombóticas resultantes da suspensão da terapia é maior do que o risco de sangramento pós-operatório (13). Considerando a gravidade, complexidade e o custo do tratamento das complicações trombóticas, deve-se questionar a suspensão da terapia. O va-

lor de INR menor que 4 é considerado seguro para realizar procedimentos cirúrgicos orais, desde que sejam adotadas terapias que auxiliem na hemostasia (10). Dentre as manobras utilizadas em Odontologia para alcançar a hemostasia, pode-se destacar o uso de cola de fibrina, esponjas hemostáticas e agentes antifibrinolíticos em diferentes apresentações, bem como o uso de suturas e a compressão da ferida cirúrgica com gaze (3).

Como medida alternativa para pacientes anticoagulados, muitos protocolos têm sido propostos visando um melhor controle do sangramento, sem a interferência da terapia anticoagulante, entre eles a substituição pré-operatória da varfarina sódica por heparina, a adoção de medidas locais de controle de sangramento e a prescrição de drogas antifibrinolíticas para o uso local ou sistêmico (2).

O uso do ácido tranexâmico como enxaguante bucal e da cola de fibrina intra-alveolar para o controle pós-operatório de pacientes anticoagulados com varfarina são considerados seguros e clinicamente capazes de promover hemostasia. O ácido tranexâmico possui vantagem sobre a cola, por ser de baixo custo e de pronto uso. Além disso, a irrigação dos alvéolos dentários com ácido tranexâmico, imediatamente após as exodontias, em associação ao uso de gaze embebida na solução, sob pressão nos alvéolos controla efetivamente o sangramento pós-operatório em pacientes anticoagulados, mesmo quando o INR está elevado (7).

Antifibrinolíticos, tais como o AEAC e o ácido tranexâmico, atuam inibindo a proteína ativadora do plasminogênio, impedindo a formação da plasmina, proteína responsável pela lise da fibrina (componente essencial do coágulo). A prescrição do antifibrinolítico deve ser realizada após entendimento com o médico assistente, a fim de evitar complicações decorrentes do uso do medicamento (6). Nos tecidos bucais, o antifibrinolítico pode ser usado topicamente, na forma de enxaguatórios, após o procedimento cirúrgico (11). Comprimidos macerados e aplicados na forma de pasta (misturado com soro fisiológico estéril ou solução anestésica) podem ser aplicados em gaze ou diretamente sobre a ferida cirúrgica (6).

O uso do AEAC, por via oral, em exodontias está recomendado (20). Entretanto, a literatura não aponta ensaios clínicos para verificar a eficácia do poder hemostático local do AEAC, após extração dentária em pacientes anticoagulados ou portadores de coagulopatias. O objetivo deste trabalho é descrever em uma série de casos de pacientes anticoagulados com varfarina, os achados decorrentes da utilização do AEAC intra-alveolar, associada a lavagens diárias com o medicamento, no controle do sangramento pós-exodôntico.

Material e Método

O estudo foi realizado numa população de pacientes em uso regular de anticoagulantes encaminhados pela Clínica de Anticoagulação do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), para realizarem tratamento odontológico no

Programa Saúde Bucal Especial do HUCFF.

As exodontias foram realizadas em situações onde a manutenção do dente não foi possível através do tratamento conservador. Pacientes maiores de 18 anos de idade, em uso de varfarina oral, associados ou não a anti-agregante plaquetários, com valores de INR $\leq 3,0$, que sabiam ler e expressaram seu consentimento foram incluídos no estudo. Os critérios de exclusão foram: pacientes com contagem de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$; grávidas ou em fase de lactação; pacientes com hipersensibilidade aos componentes do AEAC; pacientes portadores de coagulopatias e pacientes com dentes anquilosados, semi-inclusos, inclusos ou com alterações morfológicas radiculares capazes de complicar o procedimento.

Todos os pacientes foram submetidos à anamnese, exame clínico e radiográfico. No dia em que foi realizada a exodontia, tiveram sangue coletado para avaliação do tempo ação de protrombina (TAP) e INR que serviram como parâmetros para a realização do procedimento cirúrgico. Os pacientes portadores de condições cardíacas predisponentes a endocardite bacteriana receberam profilaxia antibiótica conforme recomendações da Associação Americana de Cardiologia (AHA) de 2007. Para a antisepsia oral, realizaram previamente a exodontia, um bochecho com solução de clorexidina 0,12% (Perioxidin® - Gross, Rio de Janeiro, Brasil). Todos os procedimentos de exodontia foram realizados através de técnicas cirúrgicas convencionais não traumáticas, utilizando fórceps e alavancas, sob anestesia local (lidocaína a 2% e epinefrina 1:100.000), evitando-se laceração dos tecidos e remoção excessiva de osso. Apenas uma exodontia foi realizada por tempo cirúrgico. Os pacientes receberam a aplicação de um comprimido de 0,5 g do ácido épsilon amino capróico (AEAC - Ipsilon® - Nikko do Brasil, Rio de Janeiro, Brasil) triturado e misturado a soro fisiológico a 0,9% e aplicado intra-alveolar, após a exodontia. Em seguida foi realizada uma sutura com fio não absorvível, tipo seda 3.0. Adicionalmente, foram orientados a realizar lavagens bucais com um comprimido de 0,5 g do medicamento AEAC macerado e diluído em duas colheres de sopa de água filtrada, três vezes ao dia, nos dois primeiros dias após a exodontia. Também receberam as orientações pós-cirúrgicas de rotina, recomendadas pelo serviço e prescrição de paracetamol 750 mg (medicamento genérico), 01 comprimido a cada 6 horas, por via oral, para controle de dor pós-operatória.

A avaliação do sangramento imediato foi realizada pelo profissional no dia do ato cirúrgico, imediatamente após a sutura e 20 minutos após o término da exodontia. Avaliação do sangramento foi definida como: sem sangramento (ausência de sangue na saliva); sangramento leve (presença de sangue na saliva); sangramento moderado (controlado com medidas locais) e sangramento grave (quando necessária intervenção cirúrgica e/ou transfusão). Para a avaliação do sangramento tardio, foram fornecidos diários do protocolo e os pacientes foram orientados a realizar o registro dia-



riamente. Os dados foram inseridos em banco de dados do SPSS 17.0 (IBM, Chicago, EUA) e analisados de forma descritiva.

Resultados

Um total de 25 exodontias foram realizadas em 16 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão da pesquisa. As características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos estão listadas na Tabela I.

Tabela I. Características demográficas e clínicas dos 16 pacientes estudados

Variáveis	N (%)
Gênero	
Masculino	9 (56,30)
Feminino	7 (43,80)
Cor	
Leucodermas	8 (50,0)
Melanoderma	5 (31,30)
Feoderma	3 (18,80)
Idade (Média ± DP)	61,50 ± 8,63
Indicações para a terapia anticoagulante	
Infarto agudo do miocárdio	4 (25,00)
Tromboembolismo venoso	1 (6,30)
Portadores de próteses valvulares cardíacas	3 (18,80)
Fibrilação atrial	10 (62,50)
INR no dia da cirurgia (Média ± DP)	2,01 ± 0,58
TAP no dia da cirurgia (Média ± DP)*	21,88 ± 5,55

INR = razão internacional normalizada; TAP = tempo de ação da protrombina; DP= desvio padrão.

*O valor do TAP não estava disponível para um dos pacientes.

Os resultados obtidos na avaliação do sangramento imediato e após 20 minutos da exodontia estão mostrados na tabela II.

Tabela II. Avaliação do sangramento pós-operatório imediato realizado pelo profissional nas 25 exodontias realizadas

Classificação do sangramento	Sangramento imediato n (%)	Após 20 minutos n (%)
Sem sangramento	16 (64%)	20 (80%)
Sangramento leve	9 (36%)	5 (20%)
Sangramento moderado	0	0
Sangramento grave	0	0

O comportamento do sangramento tardio, de acordo com a percepção dos pacientes e o preenchimento do diário, está explicitado na tabela III. Três diários não foram devolvidos aos pesquisadores. As médias de pacientes com sangramento médio leve e com sangramento moderado foram respectivamente, $1,36 \pm 0,49$ e $1,20 \pm 0,40$.

Das 25 exodontias realizadas, em apenas um evento, foi necessária a intervenção profissional para o controle do sangramento, que se manteve até o sexto dia pós-operatório e não pode ser controlado por gaze sobre pressão. Este paciente apresentava um INR de 1,85 no dia da cirurgia e uma nova sutura foi realizada no sexto dia pós-operatório para tratar a hemorragia alveolar.

Tabela III. Avaliação do sangramento pós-operatório tardio segundo a percepção dos pacientes nas 25 exodontias realizadas

Classificação do sangramento	Dia 1 n (%)	Dia 2 n (%)	Dia 3 n (%)	Dia 4 n (%)	Dia 5 n (%)	Dia 6 n (%)	Dia 7 n (%)
Sem sangramento	11 (44)	13 (52)	18 (72)	21 (84)	21 (84)	21 (84)	22 (88)
Sangramento leve	9 (36)	8 (32)	3 (12)	zero	0	0	0
Sangramento moderado	2 (8)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0
Sangramento grave	0	0	0	0	0	0	0

Discussão

Neste estudo, foram realizadas 25 exodontias em 16 pacientes com a manutenção da terapia anticoagulante com varfarina isoladamente ou em associação a antiagregantes plaquetários e com o valor máximo de INR igual a 3,0. A maioria dos trabalhos revisados consideram estes valores seguros para a realização de procedimentos cirúrgicos orais, onde há baixa expectativa de sangramento pós-operatório (1, 3, 4, 9). Em apenas um evento houve sangramento pós-operatório que exigiu intervenção profissional, o que representou 4% da população estudada. Neste caso, o paciente apresentou um INR de 1,85 no dia da cirurgia, portanto um valor abaixo do nível terapêutico esperado e do valor máximo fixado para o estudo. Em contrapartida, era portador de doença periodontal e o dente extraído foi um molar superior com mobilidade acentuada. A inflamação gengival pode ter influenciado na hemorragia, portanto, a adequação do meio bucal antes da execução de procedimentos cirúrgicos em pacientes anticoagulados é relevante. Foi sugerido anteriormente que a presença de fatores irritantes locais parece ser mais determinante na indução de hemorragias trans e pós-operatórias do que propriamente os valores do INR (5).

Alguns estudos demonstram que pacientes submetidos a exodontias simples, com o INR variando entre 1,5 e 4,0, não apresentam incidência significativa de hemorragia mesmo com a manutenção da varfarina sódica (3, 5). Por outro lado, existem relatos do aumento da incidência de complicações trombóticas letais quando a terapia anticoagulante é suspensa (15). Embora ainda não exista um protocolo internacional que defina um valor seguro do INR para a realização de procedimentos cirúrgicos orais, muitos estudos sugerem que valores de INR até 4,0 possibilitam exodontias simples sem intercorrências (10, 18). Considerando que a maioria das condições onde a anticoagulação está indicada exigem valores de INR entre 2,0 e 3,0, estes pacientes podem ser submetidos a procedimentos orais de pequeno volume de sangramento, beneficiando-se da manutenção da terapia anticoagulante (12, 17).

Constatamos que das 25 intervenções realizadas no presente estudo, em 9 delas (36%) o valor do INR estava em níveis terapêuticos. Nos demais casos, os valores situaram-se abaixo de 2,0, porém diferentes de 1,0 (valor normal do INR). Valores de INR subterapêuticos podem ser explicados pela influência da alimentação e da dose empregada do anticoagulante.


Atualmente há um consenso na literatura, que a decisão de suspender ou manter a terapia anticoagulante deve se basear no volume de sangramento estimado para o procedimento cirúrgico proposto e no risco de complicações tromboembólicas. Em pacientes com alto risco de complicações trombóticas, a substituição pré-operatória da varfarina por heparina de baixo peso molecular deve ser considerada. Da mesma forma, a complexidade e o alto custo do tratamento de complicações trombóticas, que exigem internações prolongadas, deve ser contraposta ao tratamento das complica-

ções hemorrágicas. No presente estudo, não foi indicada a substituição da terapia oral por heparina em nenhum caso.

O papel da terapia local no controle da hemostasia, bem como os diversos produtos disponíveis para esta finalidade devem ser destacados (2, 3, 7, 16). Neste estudo, associamos a sutura dos alvéolos dentários à aplicação intra-alveolar imediata de uma pasta conseguida pela mistura de um comprimido macerado de ácido épsilon amino caproico em soro fisiológico, para o controle da hemostasia. A execução de técnicas cirúrgicas atraumáticas e o reforço dos cuidados pós-operatórios provavelmente contribuíram para a baixa incidência de complicações hemorrágicas pós-operatórias observada. O protocolo cirúrgico para pacientes anticoagulados baseado na tríade: técnica cirúrgica atraumática, risco de sangramento versus complicações trombóticas e instruções pós-operatórias cuidadosas deve ser adotado (10).

A utilização do ácido épsilon amino caproico na forma de enxaguante bucal parece ter contribuído positivamente para os resultados obtidos. O uso de antifibrinolíticos como bochechos pós-operatórios tem sido defendido por alguns autores e criticados por outros que acreditam na dissolução do coágulo quando bochechos são realizados (7, 10). Desta forma, tivemos o cuidado em orientar os pacientes a utilizar a mistura para enxaguar a boca, sem bochechar.

Conclusão

Pode-se concluir que a execução de técnicas cirúrgicas minimamente traumáticas, associadas ao uso do EACA intra-alveolar e instruções pós-operatórias rigorosas em pacientes com a manutenção da terapia anticoagulante com varfarina, oferecem baixa incidência de risco de complicações hemorrágicas e ao mesmo tempo trombóticas. São necessários estudos clínicos futuros para comparar se o uso de medicamentos locais é determinante no controle da hemostasia quando comparado com as medidas pós-operatórias rotineiras em pacientes anticoagulados. 

Referências Bibliográficas

1. ALFRAMIAN, D. J., LALLA, R. V., PETERSON, D. E. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2007; 103 (suppl. 1): S45.e1-S45.e11.
2. AL-MUBARAK, S., RASS, M. A., ALSUWYED, A. *et al.* Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 689-91.
3. BACCI, C., BERENGO, M., FAVERO, L. *et al.* Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy prospective case-control study. *Clin. Oral Impl. Res.* 2011; 22: 151-6.
4. BEIRNE, O. R. Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2005; 63: 540.
5. BLINDER, D., MANOR, Y., MARTINOWITZ, U. *et al.* 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: 518.
6. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de atendimento odontológico a pacientes com coagulopatias hereditárias. 2005.
7. CARTER, G., GOSS, A., LLOYD, J. *et al.* Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: A randomized prospective clinical study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003; 61: 1432-5.
8. DEVANI, P., LAVERY, K. M., HOWELL, C. J. T. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1998; 36: 107-11.
9. DUNN, A. S., TURPIE, A. G. G. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: A systematic review. *Arch Intern. Med.* 2003; 163-71.
10. FERRIERI, G. B., CASRIGLIONI, S., CARMAGNOLA, D. *et al.* Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 65: 1149-54.
11. GHOSH, K., SHETTY, S., JIJINA, F. *et al.* Role of epsilon amino caproic acid in the management of haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*; 2004, 10 (1): 58-62.
12. LI, H., CHEN, F. C., REA, R. F. *et al.* No increased bleeding events with continuation of oral anticoagulation therapy for patients undergoing cardiac device procedure. *PACE.* 2011; 34: 868-74.
13. LIM, W., WANG, M., CROWTHER, M. *et al.* The management of anticoagulated patients requiring dental extraction: a cross-sectional survey of oral and maxillofacial surgeons and hematologists. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 2157-9.
14. MEDEIROS, F. B., ANDRADE, A. C. P., ANGELIS, G. A. M. *et al.* Bleeding evaluation during single tooth extraction in patients with coronary artery disease and acelsalicylic acid therapy suspension: A prospective, Double-blinded and randomized study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011, in press.
15. MERHA, P., COTTRELL, D. A., BESTGEN, S. C. *et al.* Management of heparin therapy in the high-risk, chronically anticoagulated, oral surgery patient: a review and a proposed nomogram. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2000; 58: 198-202.
16. MORIMOTO, Y., NIWA, H., MINEMATSU, K. Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2008; 66: 51-7.
17. SACCO, R., SACCO, M., CARPENEDO, M. *et al.* Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2007; 104: e18-e21.
18. SALAM, S., YUSUF, H., MILOSEVIC, A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 45: 463-6.
19. TODD, D. W. Evidence to Support an Individualized Approach to Modification of Oral Anticoagulant Therapy for Ambulatory Oral Surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2005; 63: 536-9.
20. ZEIGLER, Z. R. Effects of epsilon aminocaproic acid on primary hemostasis. *Haemostasis.* 1991; 21 (5): 313-20.

Recebido em: 08/01/2013 / Aprovado em: 28/02/2013

Rosângela Varella Silva

Rua Gildásio Amado, 55/1510 - Barra da Tijuca

Rio de Janeiro/RJ, Brasil - CEP: 22631-020

E-mail: rvarellasilva@gmail.com