

UNIVERSIDADE PAULISTA

**EXODONTIA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA SOB TERAPIA COM ÁCIDO ACETILSALICÍLICO:
ESTUDO PROSPECTIVO, DUPLO CEGO E ALEATÓRIO**

FREDERICO BUHATEM MEDEIROS

**SÃO PAULO
2009**

**UNIVERSIDADE PAULISTA
FREDERICO BUHATEM MEDEIROS**

**EXODONTIA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA SOB TERAPIA COM ÁCIDO ACETILSALICÍLICO:
ESTUDO PROSPECTIVO, DUPLO CEGO E ALEATÓRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Odontologia da Universidade Paulista - UNIP, como
requisito para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Luciano Lauria Dib

**SÃO PAULO
2009**

FREDERICO BUHATEM MEDEIROS

**EXODONTIA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA SOB TERAPIA COM ÁCIDO ACETILSALICÍLICO:
ESTUDO PROSPECTIVO, DUPLO CEGO E ALEATÓRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Odontologia da Universidade Paulista - UNIP, como
requisito para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Luciano Lauria Dib

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Dr. Luciano Lauria Dib (Orientador)

Dr. Élcio Magadalena Giovani

Dr. Pedro Farsky

¹ As opiniões contidas neste trabalho são da exclusiva responsabilidade do autor.

Dedicatória

Aos meus pais, Graça e Sérgio, por todo amor, carinho e apoio incondicional, mesmo que muitas vezes à distância, torcendo e me ajudando com a força e energia necessária para que eu alcançasse meus objetivos. Vocês sempre estiveram presentes em meus pensamentos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Luciano Lauria Dib, pelos ensinamentos que me ajudaram a percorrer inúmeros caminhos, conselhos e confiança refletidos em trabalhos, agradeço pela orientação sempre contínua, nos mostrando e incentivando que o objetivo pode ser alcançado com responsabilidade, trabalho e organização. Lembrando da famosa pergunta: O que é mais importante para você neste momento? Mestrado, Mestrado... rssrrs

A Carolina, minha namorada de hoje e sempre, pelo seu total apoio, dedicação, amor, carinho, companheirismo e paciência nestes dois anos que se passaram, sempre estando ao meu lado, ajudando e incentivando, principalmente nos momentos difíceis, para que eu fizesse o melhor.

Ao meu tio Dr. Benedito Buhatem, cardiologista, que me incentivou para sair de São Luís e iniciar meus estudos em São Paulo, sempre me orientando na vida profissional e pessoal com muita dedicação e afeto.

Ao meu tio querido e amado Nelson de Souza Buhatem (in memorian), que há pouco tempo nos deixou, partindo para uma vida cheia de alegria e felicidades; agradeço por todo carinho e apoio de forma incondicional na minha vida pessoal e profissional às vezes, até mesmo com simples palavra expressa de forma única todo o seu amor e carinho por mim; tenho certeza que onde você estiver, estará sempre me apoiando como sempre fez. Sinto muito orgulho e carinho por ter você ao meu lado. Muito obrigado por tudo.

Ao Prof. Dr. Januário de Andrade, que sempre me apoiou durante todo o transcorrer do meu mestrado, principalmente no início, sempre com muita alegria e sabedoria, ao qual sou muito grato por tudo o que representa.

A Profa. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Souza, diretora do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pela orientação e oportunidade para o desenvolvimento desta pesquisa.

A Profa. Dra. Cintia Saraceni, coordenadora do Programa de Mestrado em Odontologia da Universidade Paulista, pelo apoio, cooperação e disposição a me ajudar, sempre que solicitada.

A Dra. Lilia Timerman, cirurgiã-dentista chefe da Seção de Odontologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pela amizade, grande incentivo, apoio, confiança e reconhecimento.

A Dra. Valéria Cristina Leão de Souza Conrado, cirurgiã-dentista da Seção de Odontologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia que me “abriu as portas” oferecendo a oportunidade para o aprendizado em odontologia ao cardiopata, sempre acreditando em mim.

A amiga Dra. Gabriela A. M. C. de Angelis cirurgiã-dentista da Seção de Odontologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pela colaboração na seleção dos pacientes e por todos os momentos compartilhados.

Ao Dr. Ricardo Manrique, médico chefe do Laboratório de Pesquisa Clínica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pelas orientações e sugestões de grande importância que fizeram chegar ao êxito desta pesquisa.

A Seção de Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em especial ao Dr. Luiz Fernando Tanajura, pela cooperação e ajuda no início desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Élcio Magdalena de Giovani, pela amizade e colaboração em todas as oportunidades, sempre com muito carinho e dedicação.

Ao Dr. Carlos Alberto Adde, pelas ponderações na qualificação, que me incentivaram e permitiram elaborar um texto com maior precisão e qualidade.

A risonha amiga Rose da Costa Oliveira, secretária da Seção de Odontologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pela ajuda e dedicação no desempenho desta pesquisa sempre com o maior prazer e, por todos os momentos alegres vividos.

Ao Luiz (Índio) e Marluce do Laboratório de Pesquisa Clínica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pela contribuição a realização de exames de sangue, com total apoio e dedicação.

A Patrícia Viana da Silva, do Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela grande ajuda e orientação nos resultados deste trabalho.

Aos dentistas e amigos de Aprimoramento em Odontologia ao Cardiopata do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Daniela Chacur e Vitor Kawasetsu, pela ajuda na seleção dos pacientes e no desenvolvimento desta pesquisa. Saudades dos momentos agradáveis e inesquecíveis.

Aos professores Mariza A. Corazza Marques e Ricardo Salgado de Souza pelo convívio durante todos estes anos na clínica de Diagnóstico Bucal e no Centro de Detecção e Prevenção de Câncer Bucal da Universidade Paulista e, aprendizado repassado com muita dedicação e carinho.

Aos colegas de Mestrado, por todos estes anos batalhados de forma unida, nos créditos, na clínica, nos trabalhos, jornadas, congressos, orientando os alunos da graduação, corrigindo provas, na fase da qualificação e finalmente a defesa ufaaa! Sempre buscando e aperfeiçoando o melhor, para finalmente chegarmos ao tão esperado título de mestre.

Aos meus amigos da Grande Ilha – São Luís por compreenderem a minha ausência em todos estes anos, nunca esquecendo a nossa amizade e bons momentos vividos, em especial ao “irmão” Dreyfus Helal.

Aos pacientes que compuseram esta pesquisa, pois sem eles não existiria pesquisa científica em todos os aspectos.

A todos aqueles, que, mesmo não mencionados acima, estiveram presentes ao meu lado, contribuindo para a minha formação e para realização deste trabalho, o meu mais sincero agradecimento.

“Experiência não é o que aconteceu com você, mas o que você fez com o que lhe aconteceu.”

Aldous Huxley

“Escolha um trabalho que ames e não terás que trabalhar um único dia de sua vida”.

Confúcio

Medeiros FB. Exodontia em pacientes portadores de doença arterial coronariana sob terapia com ácido acetilsalicílico: estudo prospectivo, duplo cego e aleatório [Dissertação]. São Paulo: Universidade Paulista - UNIP; 2009.

Resumo

O ácido acetilsalicílico (AAS) tem sido empregado na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, entretanto, muitos profissionais realizam a suspensão desta terapia quando em procedimentos cirúrgicos odontológicos, visando diminuir o risco de episódios hemorrágicos, mas podendo propiciar eventos tromboembólicos. Diante deste dilema, realizamos uma pesquisa clínica em pacientes sob terapia com ácido acetilsalicílico submetidos à exodontia, com o objetivo de mensurar a quantidade de sangramento apresentado durante o procedimento. Métodos: Foram incluídos 63 pacientes portadores de doença arterial coronariana com indicação de extração dentária. Todos os pacientes estavam em uso de 100mg/dia de ácido acetilsalicílico e foram divididos em dois grupos de forma aleatória: grupo S, com suspensão do AAS por sete dias antes da exodontia e grupo NS, sem suspensão do AAS. No dia do procedimento cirúrgico, foi realizado exame de agregação plaquetária e, no trans-operatório mensurada a quantidade de sangramento por meio da coleta de sangue aspirado. Resultados: A média da quantidade de sangramento (\pm desvio padrão) foi de $12,10 \text{ ml} \pm 9,375$ para os pacientes que suspenderam a medicação e $16,38\text{ml} \pm 13,545$ para os pacientes que mantiveram a medicação. Esta diferença não foi estatisticamente significante ($p\text{-valor}= 0,151$). Métodos hemostáticos locais foram suficientes para controlar o sangramento e em nenhum dos casos houve episódios de hemorragia no trans e/ou pós-operatório. O índice de reatividade plaquetária apresentou diferença estatisticamente significante ($p\text{-valor}= 0,004$) entre os grupos. No grupo S foi de $242,58 \pm 71,263$ e no grupo NS foi de $192,09 \pm 60,543$. Conclusão: Não houve diferença estatisticamente significante com relação à quantidade de sangramento após exodontia entre os grupos, que suspenderam ou não suspenderam a terapia com 100 mg/dia de AAS.

Palavras-chave: exodontia, ácido acetilsalicílico, doença arterial coronariana.

Medeiros FB. Tooth extraction in patients with coronary artery disease under therapy with acetylsalicylic acid: prospective, double blind and random study [Essay]. São Paulo: Universidade Paulista - UNIP; 2009.

Abstract

The acetylsalicylic acid (ASA) has been used in the primary and secondary prevention of cardiovascular events, however, when it is used in dental surgical procedures many professionals carry out the suspension of this therapy aiming to decrease the risk of hemorrhagic episodes which could increase the risk of thromboembolic events. Facing this dilemma we made a clinical trial in patients under therapy with acetylsalicylic acid submitted to tooth extraction with the goal of measuring the amount of bleeding during the procedure. Methods: Sixty - three patients with coronary artery disease having a tooth extraction indication were included. All of the patients were using acetylsalicylic acid in a dosage of 100mg/day and were randomly divided into two groups: Group S, with suspension of the acetylsalicylic acid for seven days before exodontia and the Group NS, without suspension of the acetylsalicylic acid. At the day of the surgical procedure a platelet aggregation test was performed and the intraoperative bleeding was measured by aspirated collection of blood. Results: The average amount of bleeding (\pm standard deviation) was $12,10\text{ml} \pm 9,375$ for the patients who have interrupted the medication and $16,38\text{ml} \pm 13,545$ for the patients who did not interrupt the medication. The difference was not statistically significant ($p\text{-value}= 0,151$). Local haemostatic methods were enough to control bleeding and there were no hemorrhage episodes in any of the cases either in the trans and/or post-operative. The index of platelet reactivity showed differences statistically significant ($p\text{-value}= 0,004$) between the groups. In group S it was $242,58 \pm 71,263$ and in group NS was $192,02 \pm 60,543$. Conclusion: There was no statistically significant difference concerning the amount of bleeding during tooth extraction between the two groups studied.

Keywords: tooth extraction, acetylsalicylic acid, coronary artery disease

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Métodos de hemostasia local	40
Tabela 2	Correlação da homogeneidade dos grupos S e NS quanto às variáveis qualitativas	57
Tabela 3	Correlação da homogeneidade dos grupos S e NS quanto às variáveis quantitativas	58
Tabela 4	Média do Índice de Reatividade Plaquetária	58
Tabela 5	Quantidade de pacientes de acordo com categorias do Índice de Reatividade Plaquetária	59
Tabela 6	Hemostasia quanto ao uso de adesivo biológico	59
Tabela 7	Régressão linear múltipla com variável dependente quantidade de sangramento	61

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	A aspirina e seu mecanismo	23
Figura 2	Raiz residual	53
Figura 3	Irrigação com SF 0,9% e Aspiração	53
Figura 4	Sutura	53
Figura 5	Sangramento Trans-operatório	53
Figura 6	Representação de mensuração do sangramento	54
Figura 7	Distribuição dos pacientes de acordo com a inclusão e exclusão	56
Figura 8	Média da quantidade de sangramento nos grupos S e NS	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA - Ácido Araquidônico

AAS - Ácido Acetilsalicílico

ADP - Adenosina Difosfato

ADR - Adrenalina

AI - Angina Instável

AINES - Anti-inflamatórios não esteroidais

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC - Acidente Vascular Cerebral

AVE - Acidente Vascular Encefálico

BMS - Bare Metal Stent

COX - Cicloxygenase

COX-1 - Cicloxygenase-1

COX-2 - Cicloxygenase-2

DAC - Doença Arterial Coronariana

DCV - Doenças Cardiovasculares

DES - Drug Eluting Stent

FvW - Fator de Von Willebrand

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

IDPC - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

IRP - Índice de Reatividade Plaquetária

PAF - Fator de Ativação Plaquetária

PGG₂ - Prostaglandina G₂

PGH₂ - Prostaglandina H₂

PRP - Plasma Rico em Plaquetas

SCA - Síndrome Coronariana Aguda

SF - Soro Fisiológico

SST - Sem Supradesnívelamento do Segmento ST

TP - Tempo de Protrombina

TS - Tempo de Sangramento

TTP - Tempo de Tromboplastina Parcial

TXA₂ - Tromboxano A₂

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	18
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1 Ácido Acetilsalicílico.....	20
2.1.1 Histórico.....	20
2.1.2 Farmacocinética e Biotransformação.....	21
2.1.3 Mecanismo de Ação.....	22
2.1.4 Aplicações Clínicas.....	25
2.1.5 Interações Medicamentosas.....	25
2.2 Doença Arterial Coronariana.....	26
2.3 Exames Laboratoriais.....	34
2.3.1 Agregação Plaquetária.....	36
2.4 Odontologia.....	39
3 PROPOSIÇÃO.....	49
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	50
4.1 Pacientes.....	50
4.2 Critérios de Inclusão.....	50
4.3 Critérios de Não - Inclusão.....	50
4.4 Consentimento Livre e Esclarecido.....	51
4.5 Métodos.....	51
4.5.1 Protocolo de Atendimento.....	51
4.5.2 Exame de Agregação Plaquetária.....	55
4.5.3 Análise Crítica de Riscos e Benefícios.....	55
4.5.4 Local de Realização das Etapas.....	55
5 RESULTADOS.....	56
6 DISCUSSÃO.....	63
7 CONCLUSÃO.....	70

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS

1 INTRODUÇÃO

Os avanços da Medicina permitem uma longevidade maior para pacientes com doenças cardiovasculares (DCV) por meio de um aumento no controle dos fatores de risco como: hipertensão, estresse, diabetes, obesidade, tabagismo, sedentarismo, assim como uma terapêutica medicamentosa mais eficiente. Incluído neste grupo estão os pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC), distúrbio no qual depósitos de gordura acumulam-se nas células que revestem a parede de uma artéria coronária e, consequentemente, obstruem o fluxo sanguíneo, dando origem aos acidentes aterotrombóticos.

Cada dia que passa, torna-se mais frequente a presença destes pacientes nos consultórios odontológicos. Fato este que obriga o cirurgião dentista a ter um conhecimento mais abrangente das doenças cardiovasculares, bem como dos medicamentos utilizados por estas pessoas.

O ácido acetilsalicílico (AAS), de fácil acesso e baixo custo, é um dos medicamentos antiplaquetários mais usados em pacientes portadores de DAC para prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, devido à boa efetividade sobre a agregação plaquetária, bloqueando irreversivelmente a enzima cicloxigenase (COX). Por outro lado, estes medicamentos podem propiciar um maior sangramento durante procedimentos cirúrgicos odontológicos. Em decorrência deste aumento do risco hemorrágico, muitos cirurgiões dentistas recomendam que a terapia com AAS seja interrompida antes de cirurgias orais. No entanto, sabe-se que suspender ou alterar a terapia antiplaquetária pode expor estes pacientes ao risco de tromboembolismo.

Em pacientes usuários de AAS, que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos, o desafio está em reverter o efeito dessas drogas e na habilidade de evitar o efeito rebote, capaz de levar a um quadro oclusivo. A razão deste perigo está fundamentada no próprio fato de estas drogas estarem indicadas para pacientes com diagnóstico, ou grave risco de tromboembolismo, cuja suspensão ou reversão farmacológica poderá induzir um fenômeno trombótico com hiperatividade coagulante ou plaquetária, redundando no aumento de eventos isquêmico-necróticos. A intervenção cirúrgica tem que lidar com o problema da alteração hemostática induzida por essas drogas e o risco imediato de sangramento e suas consequências (MORAES, 2006).

Quanto à hemostasia, os pacientes devem ser questionados rotineiramente com relação a possíveis distúrbios hemorrágicos e a utilização de medicamentos que interfiram na coagulação, dentre eles o AAS. A anamnese precisa incluir perguntas sobre equimoses faciais, petéquias, sangramentos ou discrasia sanguínea que possa ser intrínseca ao paciente ou provocada por agentes medicamentosos ou ambos (KREISNER et al., 2003), sendo necessário, ainda, perguntas específicas sobre sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos odontológicos e a história familiar sobre acontecimentos hemorrágicos.

Apesar do conceito ainda predominante de que é grande o risco de hemorragia em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos quando em uso desses tipos de drogas, alguns artigos sugerem que muitos possam ser operados seguramente, sem a necessidade de interromper sua terapia medicamentosa. Dessa maneira é de suma importância que estudos clínicos sejam realizados em nosso meio para a definição de técnicas adequadas para o tratamento odontológico cirúrgico destes pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Ácido Acetilsalicílico

2.1.1 Histórico

O ácido acetilsalicílico foi, pela primeira vez, desenvolvido comercialmente há mais de 100 anos, em 1897, por Felix Hoffman, e foi registrado com o nome de "Aspirina" (JACK, 1997). Os efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos são conhecidos há centenas de anos, mas somente em 1971 John Vane, do Royal College of Surgeons, descreveu o mecanismo antiagregante plaquetário da aspirina, que consiste na acetilação irreversível e inativação da enzima cicloxigenase-1 (COX-1) (VANE, 1971).

O AAS, ou aspirina, foi introduzido aproximadamente em 1980 e vem sendo usado para tratar uma infinidade de condições inflamatórias (AWTRY e LOSCALZO, 2000). Sua história pode ser traçada desde o antigo Egito, onde o extrato da casca do salgueiro (*Salix alba*, *Salicaceae*) era usado no tratamento da inflamação. A salicina foi isolada desta planta em 1829 pelo farmacêutico francês Henri Leroux. Mais tarde, o médico escocês MacLagan usou a salicina para tratar a febre, a dor e o processo inflamatório da febre reumática em 1874. Neste mesmo ano, a síntese orgânica do ácido salicílico foi feita pelo célebre químico alemão Kolbe (VAINIO; MORGAN, 1997). Não obstante, a atividade antiplaquetária deste agente apenas foi reconhecida em 1950 (AWTRY e LOSCALZO, 2000).

Segundo Awtry e Loscalzo (2000) os salicilatos já eram usados como analgésicos desde os tempos de Hipócrates e seus efeitos antipiréticos conhecidos há cerca de 200 anos.

2.1.2 Farmacocinética e Biotransformação

Segundo Couto et al. (1998), o ácido acetilsalicílico é absorvido por via oral, no estômago e na porção superior do intestino delgado. Seu início de ação começa entre 20 a 30 minutos, atingindo sua concentração máxima em uma a duas horas. Tem meia vida plasmática de 15 a 20 minutos. Pode, no entanto, sob altas doses, atingir concentrações sanguíneas detectáveis por períodos de até 30 horas. Patrono (1994) ressalta que o efeito inibitório plaquetário significante é notado dentro de 60 minutos da ingestão, e uma dose única de 100 mg de aspirina bloqueia completamente a produção de tromboxano A₂ (TXA₂) durante toda a vida das plaquetas, na maioria dos indivíduos. Seu efeito persiste pelo tempo de vida das plaquetas (10 dias) devido à inativação plaquetária irreversível da enzima cicloxigenase-1 (COX-1). Como 10% das plaquetas são renovadas por dia, no final de 10 dias, aproximadamente, todas as plaquetas funcionarão normalmente.

De acordo com Messerli et al. (1990), após a absorção, são encontrados no sangue, na saliva, no líquido sinovial e cefalorraquidiano e na bile. No sangue, sofre processo de hidrólise a ácido acético e ácido salicílico. Seus metabólitos são excretados pelos rins. A posologia varia de 50 a 1500 mg /dia, não havendo benefícios com as altas doses em relação à redução de risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte cardiovascular, aumentando os efeitos colaterais da mesma, especialmente os gastrointestinais.

2.1.3 Mecanismo de Ação

Segundo Gabriel et al. (2007), quando a camada íntima dos vasos sanguíneos é lesada, como, por exemplo, após um ferimento ou a ruptura de uma placa aterosclerótica, o colágeno subendotelial e os fatores de von Willebrand (FvW) são expostos para a circulação sanguínea. As plaquetas séricas aderem ao colágeno subendotelial e aos fatores de von Willebrand por meio das glicoproteínas Ia/Ila e aos receptores Ib/V/IX. A adesão plaquetária estimula a ativação plaquetária, que promove mudanças na forma das plaquetas e liberação de quantias elevadas de cálcio para dentro das plaquetas. O aumento da concentração de cálcio ionizado livre dentro das plaquetas acarreta diversas consequências. Primeiro, induz a uma mudança conformacional nos receptores plaquetários da glicoproteína IIb/IIIa, permitindo que as plaquetas se liguem a proteínas adesivas da circulação, tais como o fibrinogênio. Segundo, catalisa a liberação de moléculas ativas dos grânulos plaquetários para a circulação sanguínea, onde elas podem se ligar aos receptores de superfície de plaquetas adjacentes - estimulando suas ativações. Terceiro, promove a ação da fosfolipase A₂ - responsável pela produção de ácido araquidônico (AA). O ácido araquidônico plaquetário é convertido em TXA₂, em uma reação catalisada pela enzima COX-1, para formar prostaglandina G₂/H₂, e tromboxano sintase, para formar TXA₂. O TXA₂ aumenta a expressão dos receptores de fibrinogênio na superfície plaquetária e é liberado na circulação, aonde interage com os receptores de tromboxano da superfície das plaquetas adjacentes, estimulando suas respectivas ativações. O TXA₂ também age sinergicamente com outros produtos liberados pelas plaquetas ativadas, tais como, adenosina difosfato (ADP), fibrinogênio e fator V, intensificando a ativação plaquetária. Além disso, o TXA₂ é um potente vasoconstritor.

A enzima cicloxigenase (COX), existe em duas isoformas: a primeira, COX-1 está presente e tem atividade no retículo endoplasmático da maioria das células, exercendo papel fundamental na proteção da mucosa gástrica, manutenção do fluxo renal e na regulação e agregação da atividade plaquetária; a segunda cicloxigenase-2 (COX-2) é

rapidamente induzida por estímulos pró-inflamatórios, resultando na produção de prostaglandinas que atuarão na resposta inflamatória (AWTRY e LOSCALZO, 2000; KNIGHT et al., 2003).

A enzima COX está envolvida na síntese de prostanóides, catalisando a conversão do ácido araquidônico em uma prostaglandina G₂ (PGG₂). Por ação de uma enzima peroxidase, a PGG₂ é convertida em prostaglandina H₂ (PGH₂), que é uma precursora direta das várias formas de prostaglandinas e tromboxano (TXA₂) (FUNK et al., 1991; FITZ, 1991).

De acordo com Gabriel et al. (2007) o ácido acetilsalicílico (AAS) reduz a ativação plaquetária por meio da acetilação irreversível da COX-1, e, portanto, reduz a produção de TXA₂ pelas plaquetas (Fig.01). A inibição da COX-1 é rápida, saturável em baixas doses, isto é, dose-dependente, irreversível e permanente por toda a vida da plaqueta - visto que a mesma não apresenta maquinário biossintético para sintetizar novas proteínas.

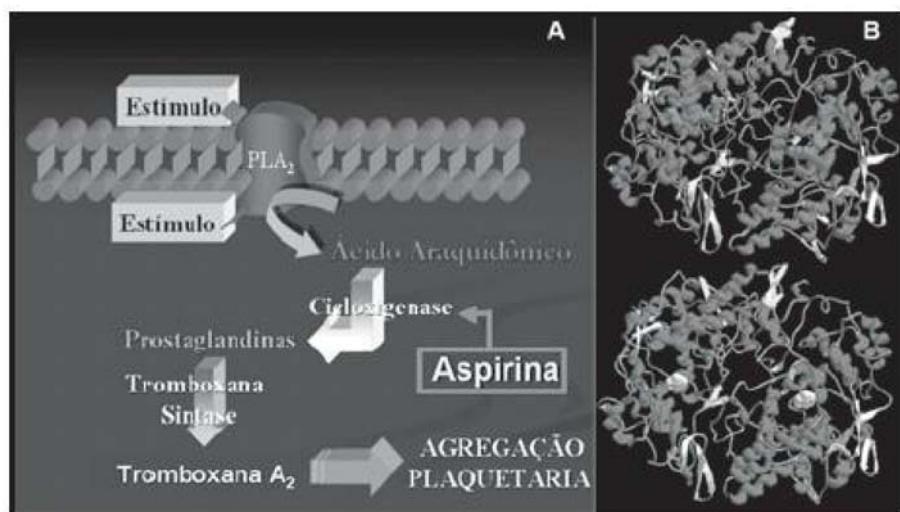


Figura 01 - A aspirina e seu mecanismo. A: produção de ácido araquidônico e tromboxano A₂, via metabólico-alvo da aspirina; B: enzima cicloxigenase ligada ao ácido araquidônico (acima) e à aspirina (abaixo) (CASTRO et al., 2006).

O ácido acetilsalicílico exerce seus efeitos primariamente pela inibição da biossíntese de prostanóides, tais como o TXA₂, as prostaciclinas e outras prostaglandinas (CAMARGO et al., 2007).

O tromboxano é predominantemente produzido pelas plaquetas e tem importante efeito vasoconstritor e estimulador da agregação plaquetária (FITZ, 1991).

O AAS atua principalmente na COX-1 e seu efeito é decorrente da acetilação do grupo hidroxila do resíduo de serina na posição 529 da cadeia polipeptídica da COX causando uma inibição irreversível desta enzima. O resultado é a diminuição da conversão do ácido araquidônico em prostaglandina G₂ e, consequentemente, redução da síntese de prostaglandinas e TXA₂. O efeito antitrombótico do AAS decorre da inibição da COX-1 em vários tecidos (CATELLA - LAWSON et al., 2001).

Nas plaquetas, o uso de doses tão baixas quanto 30 mg/dia de AAS resultam em inibição quase que completa da síntese de TXA₂, isso ocorre antes mesmo que a droga atinja a circulação sistêmica (PATRONO et al., 2005).

Como a inibição da COX-1 é irreversível, o efeito do AAS permanece por 8 a 10 dias, que é o tempo de meia-vida plaquetária. Após a interrupção do tratamento com o AAS, a atividade da COX recupera-se lentamente, conforme o aparecimento de novas plaquetas na circulação sanguínea. Isto explica o paradoxo de como uma medicação com meia-vida plasmática de aproximadamente 20 minutos pode ter um efeito antitrombótico prolongado mesmo quando administrada somente uma vez ao dia. Da mesma forma, como a inibição da COX é permanente, a administração de repetidas doses de AAS tem um efeito cumulativo e, após 7 a 10 dias de uso, observa-se uma supressão completa da síntese de TXA₂ plaquetário. Além do efeito antitrombótico e

anti-inflamatório, estudos experimentais têm demonstrado que o AAS pode ter propriedades antioxidantes, reduzindo a produção de superóxido pelas células endoteliais induzida pela angiotensina II e causando relaxamento vascular e diminuição da pressão arterial (WU et al., 2002).

Ainda de acordo com Gabriel et al. (2007) o AAS pode potencialmente alterar a patogênese da doença cardiovascular ao proteger as lipoproteínas de baixa densidade da modificação oxidativa, ao melhorar a disfunção endotelial em pacientes com aterosclerose e ao atenuar a resposta inflamatória por agir como um antioxidante.

2.1.4 Aplicações Clínicas

O ácido acetilsalicílico é um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE), com propriedades antipiréticas e analgésicas. É usado para controle da dor, independentemente da sua origem, tais como cefaléias simples, dismenorréia, mialgias e odontalgias, prevenção primária ou secundária de infarto agudo do miocárdio e de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, em razão de sua propriedade de redução da adesão plaquetária. É de grande valor para diminuir a temperatura, no alívio da cefaléia e de dores articulares e musculares (KREISNER et al., 2003).

2.1.5 Interações Medicamentosas

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) algumas substâncias podem ter seu efeito alterado se administradas com AAS, ou influenciar o efeito da mesma. Estes também podem estar relacionados com medicamentos usados recentemente.

O AAS aumenta a ação de:

- o efeito de medicamentos anticoagulantes, como derivados de cumarina e heparina;
- o risco de hemorragia gastrointestinal se for tomada com álcool ou medicamentos que contenham cortisona ou seus derivados;
- o efeito de certos medicamentos usados para baixar a taxa de açúcar no sangue (sulfoniluréias);
- os efeitos desejados e indesejados do metotrexato;
- os níveis sanguíneos de digoxina, barbitúricos e lítio;
- os efeitos desejados e indesejados de um grupo particular de medicamentos analgésicos/anti-inflamatórios e antirreumáticos (não-esteróides);
- o efeito de sulfonamidas e suas associações;
- o efeito do ácido valpróico, um medicamento usado no tratamento de epilepsia.

O AAS diminui a ação de:

- certos medicamentos que aumentam a excreção de urina (antagonistas de aldosterona e diuréticos de alça);
- medicamentos para baixar a pressão arterial;
- medicamentos para o tratamento da gota, que aumentam a excreção de ácido úrico (por ex. probenecida, sulfimpirazona).

2.2 Doença Arterial Coronariana

No Brasil, as doenças cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de morte, respondendo por 1/3 dos óbitos no país (RIBEIRO et al., 2005). De acordo com

dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do DATASUS do Ministério da Saúde, o coeficiente de mortalidade por doença cardiovascular é de, aproximadamente, 442/100.000 habitantes.

Não há uma causa única para as doenças cardiovasculares, mas sabe-se que existem fatores que aumentam a probabilidade de sua ocorrência. São os denominados fatores de risco cardiovascular. Entre eles, os principais são: hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, diabetes mellitus, sedentarismo, obesidade, hereditariedade e estresse (PEREIRA-FILHO et al., 2002).

Doença arterial coronariana é um distúrbio no qual depósitos de gordura acumulam-se nas células que revestem a parede de uma artéria coronária e, consequentemente, obstruem o fluxo sanguíneo, dando origem aos acidentes aterotrombóticos. Os depósitos de gordura (denominados ateromas ou placas) formam-se gradualmente e desenvolvem-se nos grandes ramos das duas artérias coronárias principais, as quais circundam o coração e provêem sangue ao mesmo. Esse processo gradual é conhecido como aterosclerose. Os ateromas produzem proeminências no interior da luz das artérias, estreitando-as (BERKOW, 1989). As artérias coronárias afetadas perdem elasticidade, e à medida que as placas de gordura crescem, provocam o seu estreitamento e este, faz com que menos sangue oxigenado seja levado até ao músculo cardíaco, o que pode provocar dores no peito (angina) e se a placa obstruir completamente uma artéria coronária ou se ocorrer a sua ruptura pode originar um ataque cardíaco (infarto do miocárdio) (PEREIRA-FILHO et al., 2002).

À medida que os ateromas crescem, alguns se rompem e fragmentos livres caem na corrente sanguínea ou pode ocorrer à formação de pequenos coágulos sanguíneos provocando a obstrução total e súbita do vaso (BERKOW, 1989).

Para que o coração se contraia e bombeie o sangue normalmente, o músculo cardíaco (miocárdio) necessita de um fornecimento contínuo, através das artérias coronárias, de sangue enriquecido de oxigênio. No entanto, à medida que a obstrução de uma artéria coronária agrava, pode ocorrer uma isquemia (irrigação sanguínea inadequada) do miocárdio com consequente lesão cardíaca. A causa mais comum de isquemia do miocárdio é a doença arterial coronariana, cujas principais complicações são a angina e o infarto do miocárdio (BERKOW, 1989).

Os autores McKee et al. (2002) e Mason et al. (2005) descrevem que a hemostasia secundária ocorre como resultado da conversão de fibrinogênio em fibrina, mediado pela trombina, e subsequente estabilização do agregado plaquetário. No tocante a fenômenos aterotrombóticos, o inibidor plaquetário mundialmente utilizado é o ácido acetilsalicílico.

A aterotrombose, entretanto, consiste em um processo fisiológico complexo, e o risco absoluto de eventos vasculares recorrentes entre pacientes usuários de AAS permanece elevado, sendo estimado entre 8% a 18% após dois anos. Isto sugere que os efeitos antiplaquetários do AAS podem não ser homogêneos para todos os pacientes e/ou que agentes terapêuticos múltiplos podem ser necessários para adequadamente bloquear a função plaquetária (MCKEE et al., 2002; MASON et al., 2005).

As medidas da agregação plaquetária, da ativação plaquetária e do tempo de sangramento confirmam a variabilidade das respostas antitrombóticas dos pacientes ao tratamento com ácido acetilsalicílico (GABRIEL et al., 2007). Estudos clínicos prospectivos têm demonstrado que a diminuição da resposta à terapia com AAS está associada a um aumento do risco de eventos aterotrombóticos (GUM et al., 2003). Estas observações contribuem para a consolidação do conceito de resistência ao AAS

que descreve a falha do AAS em produzir uma resposta biológica satisfatória, como inibição plaquetária, ou a incapacidade do AAS em prevenir eventos aterotrombóticos (MCKEE et al., 2002; MASON et al., 2005).

Muitos estudos dentre eles o *Antiplatelet Trialists* (1994) e o *Physicians Health Study* (1989), demonstraram a eficácia do AAS tanto na prevenção primária quanto secundária de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortes por doenças cardiovasculares.

As síndromes coronarianas são manifestações agudas da doença arterial coronariana (DAC). A angina instável (AI), o infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento supra ST (SST) e o infarto agudo do miocárdio com supra ST compõem esse grupo de síndromes cujo substrato patogênico comum é a aterosclerose (OLIVEIRA et al., 2001; PEREIRA-FILHO et al., 2002; RIBEIRO et al., 2005). Estas entidades clínicas são consequências da ruptura de placa aterosclerótica ou fissura importante, com agregação de plaquetas e formação de trombos subocclusivos ou oclusivos. A ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica instável termina desencadeando um processo de trombogênese e de redução ou obstrução do fluxo sanguíneo coronariano. Este processo expõe o conteúdo lipídico central e promove a adesão plaquetária e a ativação da cascata de coagulação. As plaquetas ativadas liberam diversas substâncias vasoativas, incluindo tromboxano A₂ (TXA₂) e adenosina difosfato (ADP), que promovem a adesão plaquetária e hemostasia primária (GABRIEL et al., 2007).

Como resultado, temos um desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio que se expressa clinicamente na forma de angina, podendo evoluir para IAM ou morte súbita cardíaca (OLIVEIRA et al., 2001; RIBEIRO et al., 2005).

O paciente com doença arterial coronariana tem risco trombótico aumentado. A introdução de agentes antiplaquetários como o AAS na prática médica revolucionou o cuidado dos pacientes com desordens cardiovasculares. Quando esses agentes são empregados nas síndromes coronarianas agudas e crônicas em intervenções coronarianas percutâneas, observa-se redução significativa de eventos cardiovasculares, tais como morte, infarto agudo do miocárdio não-fatal, acidente vascular cerebral e angina recorrente (MERRITT et al., 2004).

As evidências clínicas do benefício do AAS nas síndromes coronarianas agudas têm sido cada vez mais demonstradas, tanto na angina instável como no infarto agudo do miocárdio em estudos que consistem sólidas referências para a recomendação dessa terapêutica (MERRITT et al., 2004).

Utilizada na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, o AAS reduz em 34% a prevalência de infarto do miocárdio, em 25% os derrames cerebrais, em 67% o tromboembolismo pulmonar e em 23% a trombose venosa profunda (*ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION*, 2002). A abrangência de sua proteção, entretanto, é limitada, sendo seu efeito antiagregante plaquetário não homogêneo para todos os pacientes (EIKELBOOM et al., 2002).

Embora amplamente empregada na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, 29% dos pacientes usuários de ácido acetilsalicílico como único antiagregante plaquetário mostraram-se resistentes aos efeitos antitrombóticos do AAS. Além disso, idade avançada, tabagismo e etilismo influenciaram diretamente o fibrinogênio. Os autores acreditam no papel relevante e atual da resistência ao AAS na prática médica de clínicos e cirurgiões cardiovasculares e sugerem, ainda, que os pacientes que recebem AAS sejam periodicamente avaliados por meio da agregação

plaquetária e, em caso de resistência, o AAS seja substituído, ou algum outro medicamento seja associado (Gabriel et al., 2006).

No *Veterans Administration Cooperative Study*, foram estudados, de forma randomizada, controlado e duplo-cego, 1.266 pacientes, homens, portadores de angina instável. Receberam placebo ou AAS na dose de 325 mg por dia. Foi verificada, com o AAS, importante redução de risco de infarto agudo do miocárdio não-fatal, de mortalidade e de eventos combinados infarto agudo do miocárdio não-fatal e morte. O benefício foi mantido por um ano, com baixa incidência de efeitos colaterais (LEWIS et al., 1983).

O relato inicial do uso de ácido acetilsalicílico na prevenção primária de DCV foi feito pelo *Physicians' Health Study (USPHS)* em 1989. Neste estudo randomizado, duplo-cego, placebo, envolvendo 22.071 participantes seguidos por um período médio de 60,2 meses, o uso de AAS (325 mg em dias alternados) reduziu em 44% o risco do primeiro infarto agudo do miocárdio (IAM) quando comparado ao placebo e não houve diferença significativa em relação à incidência de acidente vascular cerebral.

Na revisão sistemática do *Antiplatelet Trialists Collaboration* (2002) o uso de AAS em 2.920 pacientes com angina estável foi associado à redução de 33% do risco de eventos cardiovasculares. Essa mesma revisão de estudos randomizados demonstrou que a redução dos eventos vasculares foi comparável para doses de 75 - 150 mg/dia e 160 - 325 mg/dia; doses diárias inferiores a 75 mg/dia tiveram menor benefício. A terapia com AAS tem suas limitações. A agregação plaquetária causada pela adenosina, pela serotonina, pelas catecolaminas e pelo "shear stress" não é completamente inibida pelo uso de AAS. Estudos recentes sugerem que até 5% a 45% dos pacientes podem ser resistentes aos efeitos antiplaquetários da terapêutica com

AAS, possivelmente em decorrência de sua inabilidade em suprimir completamente a síntese de TXA₂ (GUM et al., 2003).

A resistência ao ácido acetilsalicílico, todavia, pode ser definida como resistência clínica ou laboratorial. A primeira é definida como a falência do AAS em prevenir eventos isquêmicos aterotrombóticos em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Já a resistência laboratorial refere-se à falha do AAS em inibir a produção do TXA2 plaquetário ou em inibir os testes de função plaquetária (agregação plaquetária), que são dependentes da produção plaquetária do tromboxano (HANKEY; EIKELBOOM, 2006).

Gabriel et al. (2006) demonstraram que 12 dos 41 pacientes coronariopatas, usuários de AAS na dosagem de 100 mg/dia, como único medicamento antiagregante plaquetário, apresentaram valores de agregação plaquetária normo ou hiperagregantes, revelando a presença de resistência ao AAS em 29% destes pacientes.

Estudos randomizados demonstraram que baixas doses, como 75 mg, são efetivas para a redução do risco do IAM, ou morte em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) sem supra de ST e angina crônica. São também efetivas em diminuir a mortalidade e a ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE) em pacientes com isquemia cerebral transitória e de AVE após endarterectomia de carótida. Assim não parece haver uma dependência de doses crescentes para maior eficácia antitrombótica (TAYLOR et al., 1999).

Já de acordo com Manrique (1979) os trabalhos que levaram à ilusão de baixas doses de AAS para prevenção de possíveis danos de uma área isquêmica, ocasionado pela diminuição do fluxo sanguíneo, estão baseados em estudos sobre o efeito desta

droga em plaquetas normais. No entanto, hoje está bem esclarecido que nos pacientes ateroscleróticos os trombócitos são hiperagregantes e que o tempo de vida média está reduzido, em outras palavras, as plaquetas de pacientes normais e ateroscleróticos não se comportam de maneira igual.

O AAS, apesar de ser um magnífico inibidor da agregação plaquetária, não modifica o tempo de vida médio plaquetário, previamente diminuído nos pacientes ateroscleróticos, este fato faz com que o efeito irreversível não se prolongue pelo tempo que se observa em pacientes normais, pois a velocidade de reposição plaquetária é diferente, consequentemente se aceitarmos a sensibilidade do sistema de indução de agregação plaquetária do paciente aterosclerótico, chegaremos à conclusão de que doses fracionadas (baixas doses) não oferecem a proteção adequada que o paciente aterosclerótico requer (MANRIQUE, 1979).

O *Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT)* foi um estudo prospectivo com AAS em pacientes com angina crônica estável e sem infarto do miocárdio prévio. Neste ensaio clínico, 2035 pacientes foram randomizados para AAS, na dose de 75 mg, ou placebo. Todos os indivíduos eram tratados com Sotalol. O seguimento médio foi de 50 meses. Comparado ao grupo controle, a associação de Sotalol com AAS se associou a uma redução de 34% ($p = 0,003$) no desfecho primário – infarto do miocárdio ou morte súbita, havendo ainda redução de 32% no desfecho secundário – eventos vasculares, morte vascular, mortalidade total, AVC. Este estudo fundamenta de maneira conclusiva o uso do AAS na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com angina estável (JUUL-MOLLER et al., 1992).

Entretanto, estudos subsequentes confirmaram o benefício do uso do AAS em prevenir o primeiro evento cardiovascular. O *Thrombosis Prevention Trial* (1998) comparou o efeito do AAS (75mg/dia) ao placebo em 5.085 homens com pelo menos

dois fatores de risco para DCV e observou uma redução significativa de 32% no risco do primeiro IAM entre aqueles que utilizaram AAS.

Intervenções cirúrgicas predispõem a eventos trombóticos e tromboembólicos. A suspensão de antiagregantes plaquetários no pré-operatório pode explicar piores resultados de angioplastia em pacientes com doenças coronarianas, isto quando realizada muito próxima da intervenção cirúrgica, principalmente em casos que foi utilizado stent, os autores descreveram trombose de stent e desfechos catastróficos (morte, infarto agudo do miocárdio) em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca em dias muito próximos à angioplastia. Neste estudo, os agentes antiplaquetários haviam sido suspensos antes da cirurgia e os eventos ocorreram dentro de 14 dias do implante do stent (KALUZA et al., 2000).

Embora amplamente utilizada na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares e no manuseio de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, a dose diária ideal recomendada para terapia com AAS ainda não foi claramente elucidada. Em 2001, as Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose ressaltaram o uso de AAS em doses acima de 100 mg/dia, para indivíduos que se encontram sob alto risco para eventos cardiovasculares (prevenção secundária, diabéticos ou risco absoluto de eventos coronarianos $\geq 20\%$ em 10 anos), que não apresentem contra indicações.

2.3 Exames Laboratoriais

Os defeitos hemostáticos são causados por anormalidades plaquetárias, dos fatores de coagulação ou da parede vascular. Estes defeitos podem ser diagnosticados com exames laboratoriais.

Previamente a cirurgias odontológicas, os pacientes devem ser submetidos a exames de rotina para identificação de possíveis diáteses hemorrágicas. Os exames devem incluir o tempo de protrombina (TP), o tempo de tromboplastina parcial (TTP), o tempo de sangramento (TS), a contagem de plaquetas e a agregação plaquetária (LOCKHART et al., 2003a).

O TS mede o tempo que o sangramento provocado por uma incisão cutânea padronizada leva até parar, pela formação do tampão hemostático temporário. Apresenta-se prolongado nos pacientes com anormalidades das plaquetas. O valor normal é de 4 a 8 minutos (SONIS et al., 1996; DANIEL et al., 2002). O TS foi durante muito tempo indicado para avaliar o grau de interferência do AAS na função plaquetária e, portanto o sangramento no trans e pós-operatório de procedimentos invasivos odontológicos. Contudo, a grande variabilidade e ausência de especificidade deste teste limitam seu emprego na detecção de discrasias sanguíneas (LOCKHART et al., 2003b).

A contagem de plaquetas fornece uma avaliação quantitativa plaquetária. A contagem normal de plaquetas deve ser de 150.000 a 400.000 mm³. Uma contagem plaquetária abaixo dos valores normais é chamada de trombocitopenia (DANIEL et al., 2002).

Alguns pacientes possuem um número adequado de plaquetas, mas apresentam tempo de sangramento prolongado. Nestes pacientes, devem ser consideradas as anormalidades na função plaquetária. A disfunção das plaquetas pode ser um defeito adquirido ou congênito. Como alteração adquirida da função plaquetária, tem-se os defeitos induzidos por drogas (SONIS et al., 1996). A ingestão do AAS prejudica a função plaquetária por sete a dez dias, período que corresponde mais ou menos à vida

das plaquetas; esta verificação indica que o AAS produz um efeito irreversível às plaquetas (KREISNER et al., 2003).

2.3.1 Agregação Plaquetária

A agregação plaquetária é a propriedade que as plaquetas têm de se unirem e com isto bloquearem totalmente a ruptura do vaso sanguíneo (SIQUEIRA, 2001). As plaquetas são pequenas células presentes na corrente sanguínea que fazem parte do processo de coagulação. Elas são fabricadas na medula óssea. Quando ocorre um sangramento, as plaquetas se agrupam no local afetado, aumentam de volume e se aderem ao local, atuando como um tampão plaquetário para reduzir o sangramento.

As plaquetas são ativadas por diversos fatores que resultam na via final comum do receptor de fibrinogênio GpIIb/IIIa que é particularmente importante na interação plaqueta / plaqueta (PLOW et al., 1992). Ele viabiliza a ligação de fibrinogênio ou FvW entre as plaquetas, o que permitirá a formação do agregado plaquetário através de pontes de fibrina entre as plaquetas (PLOW et al., 1992; HEEMSKERK et al., 2005).

A ativação plaquetária é outra etapa básica da hemostasia. À medida que as plaquetas vão aderindo ao subendotélio, elas começam a se ativar, como resultado do contato com o colágeno e com a trombina produzida no local. As plaquetas que forem se agregando às plaquetas já ativadas são também ativadas diretamente. Quando ocorre a ativação, elas mudam de forma de disco para uma forma esférica com prolongamentos (como se fossem pseudópodos) e liberam conteúdos dos seus grânulos no plasma, entre eles produtos de oxidação do ácido araquidônico pela via cicloxigenase (PGH_2 e seu produto, o tromboxano), ADP, fator de ativação plaquetária (PAF). Quando um indivíduo faz uso de AAS, ocorre a inativação da enzima

cicloxygenase, evitando a síntese de PGH₂ e tromboxano e ocasionando um prolongamento do tempo de sangramento (ÁVILA, 1997).

A ativação plaquetária e, consequentemente, processos de coagulação e trombose podem ser, em maior ou menor grau, inibidos por várias vias seletivas dependentes como a de tromboxano A₂ por meio do ácido acetilsalicílico (SOARES, 2001).

A agregação plaquetária é um exame que avalia a função das plaquetas pela exploração de diferentes vias de ativação plaquetária *in vitro*, quando um plasma citratado rico em plaquetas (PRP) é continuamente agitado por uma esfera de ferro em um aparelho denominado agregômetro de plaquetas. Esse aparelho mede uma combinação de absorção e dispersão de luz. Constitui um processo que registra alterações na transmissão da luz, pois, ao adicionar agentes agonistas, tem-se um decréscimo da mesma devido à mudança na forma das plaquetas, que passam de discóides a esféricas. Isto é seguido de um aumento gradual na transmissão de luz, devido à agregação das plaquetas, o que torna o meio mais claro. Este teste é válido para mostrar o defeito da hemostasia primária, quando se suspeita da história clínica do paciente e na presença de um prolongamento do tempo de sangramento (LOURENÇO, 2001; BERNARDI, 2004).

Dessa forma, o agregômetro permite mensurar parâmetros temporais, semiquantitativos e qualitativos na agregação *in vitro*. A resposta das plaquetas a vários agentes agregantes como adenosina difosfato (ADP), colágeno, adrenalina (ADR), trombina e ácido araquidônico (AA) pode ser quantificada no plasma rico em plaquetas ou no sangue total. Comparativamente aos outros testes que avaliam a hemostasia primária, essa técnica parece representar o melhor auxílio diagnóstico laboratorial na

verificação dos distúrbios qualitativos adquiridos ou congênitos das plaquetas (BERNARDI, 2004).

Os agentes primários como, por exemplo, adenosina difosfato, adrenalina, noradrenalina, serotonina, vasopressina e trombina são capazes de iniciar a agregação plaquetária diretamente por mecanismos que não dependem da produção de prostaglandinas ou da liberação de ADP contido nas plaquetas. Já os agregantes secundários, como, por exemplo, acetilcolina, araquidonato, ácidos graxos, fator de agregação plaquetária, agentes infecciosos e seus produtos produzem a agregação pela indução da liberação de ADP e/ou produção de prostaglandinas e metabólitos relacionados com as plaquetas (BERNARDI, 2004).

Este exame é realizado por meio de uma técnica quantitativa que permite obter uma evolução linear durante todo, ou maior parte do tempo, da observação do fenômeno de agregação plaquetária. Realizam-se quatro determinações com as letras: A, IA, C e IC, cada uma delas relacionada a uma diferente condição de estímulo, onde os valores de referência são: Normal = 15 a 35%; Hiperativo moderado = 36 a 60%; Hiperativo intenso = 61 a 100% (MANRIQUE, 1979).

Por meio das determinações das curvas A, IA, C e IC obtemos outro parâmetro de classificação, o Índice de Reatividade Plaquetária, o qual representa a soma dos quatro valores obtidos e tem como classificação: Normal = 90 - 140; Hiperagregante moderado = 141 a 240; Hiperagregante severo = 241 a 400. Esta técnica tem a vantagem de permitir unificar a informação oferecida pelas quatro determinantes, ou seja, os resultados são equacionais (MANRIQUE, 1979).

2.4 Odontologia

Ao longo dos anos, o uso do ácido acetilsalicílico tem sido considerado como fator de risco para complicações hemorrágicas quando executados procedimentos cirúrgicos ou cruentos.

Lemkin et al. (1974) relataram o caso de um paciente com hemorragia significante após múltiplas extrações dentárias, seguida à ingestão de AAS que pode ocorrer em pacientes sem desordens sanguíneas pré-existentes; e história recente, de alguns meses, em uso diário da mesma medicação (dose diária variando de 12 a 20 comprimidos) por dor musculoesquelética. O sangramento persistiu por 24 horas após a exodontia, não obstante aos esforços para conseguir a hemostasia com suturas, Surgicel, Gelfoam. Transfusão de plaquetas foi necessária para o controle do sangramento.

Foulke et al. (1976) descreveu um caso de hemorragia ocorrido alguns dias após limpeza dentária com ultra-som em paciente que ingeriu dois comprimidos de ácido acetilsalicílico na noite anterior ao tratamento dentário.

McGaul (1978) relatou um caso em que foi realizado cirurgia periodontal em quatro estágios, mas a hemorragia pós-operatória ocorreu somente no terceiro e quarto estágio, quando foi administrado ácido acetilsalicílico como medicação para analgesia pós-operatória.

Na literatura Ferraris e Swanson (1983) defendem a teoria de não parar a terapia com AAS antes de cirurgias orais menores.

Para Rogerson (1995), os métodos hemostáticos locais são geralmente muito efetivos quando ocorre sangramento no trans ou pós-operatório (Tabela 01).

Tabela 01 - Métodos de hemostasia local

Agente	Composição	Mecanismo de Ação
Vasoconstritor	Epinefrina ou levonordefrina	Vasoconstrição arterial
Cera para osso	Abelha e ácido salicílico	Bloqueio mecânico do sangramento ósseo
Sutura	Vários materiais	Compressão tissular
Gelfoam	Gelatina animal	Formação do coágulo plaquetas
Surgicel	Celulose oxidada	Estabilização do coágulo plaquetas
Colágeno	Colágeno bovino	Ativação plaquetária
Adesivo fibrinolítico	Plasma rico em plaquetas e trombina	Formação coágulo de fibrina
Eletrocautério	Corrente elétrica	Coagulação tissular
Laser	Corrente unipolar ionizada	Coagulação tissular

Segundo Sonis (1996) os pacientes podem estar em terapia crônica com ácido acetilsalicílico por várias indicações; pode ser usado como analgésico para cefaléia, odontalgia e outras dores menores, ou ser usada em pacientes com artrite, ataques isquêmicos passageiros e, em alguns casos, para prevenir o infarto do miocárdio. Esses pacientes devem passar por uma determinação do TS, antes do tratamento odontológico eletivo. A ingestão de ácido acetilsalicílico aumenta pouco o TS, na maioria dos pacientes, e o efeito hemostático, em geral, é relativamente ligeiro. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar uma sensibilidade acentuada ao AAS e apresentar um TS prolongado além do limite normal. O AAS ou drogas que o contenham devem ser suspensas por uma semana, e o TS redeterminado. Um tempo de sangramento dentro dos limites normais permite a execução da terapia odontológica. O AAS só deve ser recomeçado depois da cicatrização adequada dos tecidos moles e da redução, ao mínimo, do risco de sangramento pós-operatório, o que, geralmente,

requer proibição do uso de AAS durante alguns dias a uma semana após a cirurgia, e poderá ser necessário substituí-lo, como o salicilato de sódio ou outros analgésicos brandos, devendo os AINES ser evitados, pois podem provocar efeitos similares sobre a função das plaquetas.

Segundo Scher (1996) o sangramento pós-operatório difuso foi associado com o uso de AAS no pré-operatório, portanto defende a suspensão da terapia com AAS antes de qualquer procedimento cirúrgico. Entretanto os pacientes deste estudo estavam recebendo altas doses de AAS.

Thomanson et al. (1997) apresentaram um caso de hemorragia após uma gengivectomia em um paciente transplantado renal, que fazia uso crônico de ácido acetilsalicílico 150 mg/dia. Segundo os autores, em todos os casos até então registrados na literatura, tinham sido utilizadas doses mais elevadas dessa medicação; neste, as baixas doses da droga estavam sendo administradas para prevenção primária e secundária da tromboembolia arterial. Isso mostra que doses aparentemente baixas podem causar uma significante alteração da função plaquetária, com potencial de provocar sérias complicações.

Gaspar et al. (1999) em seu estudo concluíram que a hemostasia não representa qualquer problema durante procedimentos cirúrgicos orais ambulatoriais em pacientes sob terapia com ácido acetilsalicílico e recomendam continuar com a terapia sem nenhuma interrupção.

Sonksen et al. (1999) mostraram que o aumento no tempo de sangramento causado pelo uso de ácido acetilsalicílico em doses diárias de até 300 mg, não excedeu os limites normais na maioria dos pacientes. Assim, não precisam suspender o AAS

antes de cirurgia dentária, desde que o risco hemorrágico não seja maior que o risco de tromboembolismo associado à interrupção da droga.

Ardekian et al. (2000) realizaram um estudo randomizado para mensurar o efeito da terapia de longa duração com AAS no sangramento trans e pós-operatório em pacientes que foram submetidos à cirurgia oral menor. Estudaram 39 pacientes, em uso de AAS 100 mg por dia, divididos em dois grupos: controle, que suspenderam a terapia de aspirina sete dias antes da extração dentária, e experimental, que continuaram com aspirina. O TS foi colhido 1 hora antes do procedimento e o anestésico local de escolha foi a mepivacaína a 3%. A média do tempo de sangramento estava prolongada nos pacientes que continuaram com AAS comparado aos que suspenderam a terapia (3.1 minutos X 1.8 minutos, $P = 0,004$). Embora a diferença fosse estatisticamente significante entre os grupos, o valor encontrado ainda permanecia dentro dos valores normais do tempo de sangramento. O sangramento no trans-operatório foi considerado severo acima de 50 ml, moderado entre 20 a 50 ml, e pequeno de 0 a 20 ml. Em 85% dos pacientes o sangramento foi controlado com sutura e compressão local com gaze, e em 10% foi utilizado agentes antifibrinolíticos como ácido tranexâmico. Os autores relataram que não é necessário expor os pacientes ao risco de tromboembolismo, acidente cerebrovascular ou infarto do miocárdio antes de serem submetidos à extração dentária, desta forma concluíram que a terapia com baixas doses de AAS não deve ser suspensa antes de cirurgia oral e que a hemostasia local é suficiente no controle do sangramento.

Embora na literatura alguns autores ainda defendam a suspensão da terapia com antiagregantes plaquetários (AAS, dipiridamol, ticlopidina) uma semana antes de procedimento dentário; para Franken et al. (2000) a manutenção da terapêutica com AAS não apresenta riscos aumentados de sangramento durante e após procedimentos cirúrgicos orais menores.

Um estudo piloto de 30 pacientes submetidos à extração dentária mostrou que o tempo de sangramento cutâneo não teve correlação com o tempo de sangramento oral ou qualquer medida hemostática no pós-operatório (BRENNAN et al., 2002).

Todas as drogas antiplaquetárias usadas na prevenção secundária de doenças tromboembólicas podem causar complicações hemorrágicas no trans e pós-operatório. Contudo, a suspensão destas medicações antes de procedimentos cirúrgicos, expõe o paciente a problemas vasculares com potencial morbidade. Os autores sugerem que o paciente em uso de AAS com discrasia sanguínea ou alto risco hemorrágico decorrente de anomalias plaquetárias quantitativas ou qualitativas, coagulopatias adquiridas ou congênitas, insuficiência renal crônica, hepatopatia e etilismo, devem suspender o AAS sete dias antes da cirurgia para minimizar complicações hemorrágicas. Se a interrupção da terapia com AAS estiver contra-indicada, o paciente deve receber tratamento individualizado em hospital (DANIEL et al., 2002).

Lockhart et al. (2003a) sugerem que o sangramento pós-operatório é considerado significante de acordo com os seguintes critérios: o sangramento continua após 12 horas; isso faz com que o paciente ligue ou retorne ao departamento de odontologia e/ou emergência, tendo como consequências o desenvolvimento de hematoma ou equimose e necessitando de transfusão sanguínea.

A incidência e severidade de sangramentos orais podem ser reduzidas com medidas hemostáticas locais (esponja absorvível, bochechos com ácido tranexâmico, ácido aminocapróico, selante de fibrina e sutura) durante as cirurgias e, uma vez, formado o coágulo inicial, a ocorrência do sangramento é improvável, com mínima ou nenhuma indicação em interromper a medicação antiplaquetária para procedimentos odontológicos (LOCKHART et al., 2003a).

Segundo Medeiros et al. (2003), os pacientes que fazem uso de medicação anticoagulante ou do AAS necessitarão da interrupção desses medicamentos na fase pré-operatória de cirurgias orais menores. A decisão de quando interromper e do momento de reiniciar é responsabilidade do médico atendente. Comumente, a medicação é interrompida 24 a 48 horas antes do procedimento cirúrgico, e reiniciada 24 a 48 horas após. Em alguns casos, esse período, pode ser mais longo, dependendo da gravidade da doença.

Para Kreisner et al. (2003) é controversa a forma do manejo de pacientes que fazem terapia com drogas antiplaquetárias e irão se submeter a procedimentos cirúrgicos. Por essa razão, realizaram uma revisão de literatura para avaliar a influência dessa droga em cirurgias odontológicas. Verificaram que é prudente a suspensão do uso do AAS pelo menos cinco dias antes de uma cirurgia eletiva.

O ácido acetilsalicílico pode interferir nas avaliações periodontais como o sangramento a sondagem. Em um estudo randomizado, 54 pacientes foram divididos em três grupos com um grupo tomando 81 mg/dia de AAS durante 7 dias, um segundo grupo, tendo 325 mg/dia de AAS por 7 dias, e um terceiro grupo em uso diário de placebo durante o mesmo período. Foram mensurados parâmetros clínicos em todos os dentes (com uma sonda automática sensível à pressão), o índice de placa em quatro sítios de cada dente, a profundidade do sulco gengival e o sangramento a sondagem medidos em seis sítios por dente. Os resultados mostraram aumento significante no sangramento à sondagem em ambos os grupos com uso de AAS e, nenhuma alteração no grupo placebo. O uso, por curto tempo, de AAS aumentou o número de sangramento numa população com gengivite. O estudo concluiu que a falha em considerar os efeitos do AAS no sangramento a sondagem, poderia prejudicar o planejamento para o diagnóstico e tratamento clínico e introduzir uma importante variável de confusão nas situações de investigação (ROYZMAN et al., 2004).

Para Madan et al. (2005) a maioria dos procedimentos cirúrgicos orais menores pode ser realizada com segurança sem interrupção da terapia de baixas doses de ácido acetilsalicílico. Foi realizado um estudo com 51 pacientes em terapia com baixas doses de AAS a longo tempo, em regime de 75 a 100 mg por dia no *Madan Dental Hospital* na Índia, de maio de 2002 a 2003; submetidos à cirurgia oral menor. O tempo de sangramento e a contagem de plaquetas foram investigados. De acordo com este protocolo, se os valores estivessem anormais suspendiam o AAS por até sete dias antes da cirurgia, repetiam as investigações e então procediam. O sangramento trans-operatório mensurado com valor superior a 30 ml foi considerado excessivo e menor que 30 ml em faixa normal. Não existiu sangramento excessivo no trans-operatório em nenhum dos casos exceto na remoção de um terceiro molar onde ocorreu uma ruptura do feixe vaso-nervoso alveolar inferior. No pós-operatório não houve nenhum sangramento. Obtendo uma hemostasia segura com uma simples compressão de gaze e sutura.

De acordo com Peterson et al. (2005) os pacientes que recebem AAS ou outras drogas inibidoras da função plaquetária devem consultar o médico para determinar a segurança de suprimir a droga anticoagulante por vários dias, adiar cirurgia até que as drogas que inibem a função plaquetária tenham sido suspensas por cinco dias, tomar medidas extras durante e após a cirurgia para ajudar promover a formação e retenção do coágulo, reiniciar terapia no dia seguinte à cirurgia senão houver sangramento presente.

Embora exista uma preocupação já antiga entre os cirurgiões dentistas sobre a possibilidade de sangramento prolongado durante e após procedimentos odontológicos invasivos em pacientes recebendo drogas antiplaquetárias, um recente estudo prospectivo, randomizado, AAS (325mg/dia) versus placebo, por dois dias antes da extração, seguido de mais dois dias, onde foi realizado exodontia simples com exames pré-operatórios de tempo de sangramento cutâneo e teste de agregação plaquetária.

Quanto aos resultados do teste de agregação plaquetária houve diferença estatisticamente significante entre os grupos AAS e placebo, já com relação ao tempo de sangramento cutâneo não foi estatisticamente significante ($p = 0,07$). O estudo não mostrou diferença estatisticamente significante no sangramento pós-operatório (VALERIN et al., 2006).

Segundo Aframian (2007) o acompanhamento laboratorial não é normalmente recomendado para pacientes que usam AAS. O TS não é de todo útil para avaliar sangramento oral após procedimentos dentários invasivos. Os autores recomendam que uma terapia com baixa dose de AAS (100mg por dia ou menos), não deve ser interrompida para procedimentos dentários ambulatoriais. Quando o sangramento trans-operatório ou pós-operatório ocorrer, métodos hemostáticos locais são geralmente eficazes. O benefício aos pacientes, na prevenção de um evento tromboembólico, é claramente superior ao risco de um episódio hemorrágico.

Pototski e Amenábar (2007) descreveram que drogas antiplaquetárias e anticoagulantes têm sido associadas com um aumento no tempo de sangramento e risco de hemorragia pós-operatória. Com isso, muitos dentistas ainda recomendam que o paciente suspenda a terapia por pelo menos três dias antes de qualquer procedimento cirúrgico odontológico, entretanto suspender essa medicação expõe o paciente a problemas cardiovasculares com potencial significante morbidade. Os autores reforçam que pacientes em uso de medicação antiplaquetária terão um tempo de sangramento prolongado, mas isto pode não ser clinicamente relevante porque o sangramento pós-operatório depois de procedimentos cirúrgicos odontológicos é controlado principalmente com o uso de medidas hemostáticas locais.

Brennan et al. (2008) realizaram um estudo duplo cego, randomizado, placebo e controlado para avaliar o impacto de altas doses de AAS (325 mg), em pacientes que

necessitavam de uma única extração dentária. Eles hipotetizaram que o AAS não causa aumento no sangramento imediato durante a extração de um único dente. Foram incluídos 36 pacientes saudáveis com necessidade de extração dentária e randomizadas para receber 325mg de AAS diário ou placebo por dois dias antes da extração e dois dias seguintes à extração num total de quatro dias consecutivos. O teste de agregação plaquetária e o tempo de sangramento cutâneo foram obtidos previamente à extração dentária, com controle dos sinais vitais (pressão arterial sanguínea e pulso) durante o procedimento e tempo de sangramento intra-oral após o procedimento. Aprovação e consentimento escrito foram obtidos. A anestesia utilizada foi um tubete de 2% de lidocaína com epinefrina 1.100.000, e 3% de carbocaína sem epinefrina quando necessário uma dose adicional. Quanto aos resultados do teste de agregação plaquetária houve diferença estatisticamente significante entre os grupos AAS e placebo, já com relação ao tempo de sangramento cutâneo não foi estatisticamente significante ($p = 0,007$). Os achados do estudo sugerem que não há indicação de descontinuar o uso de AAS para extrações de um único dente ou procedimentos dentários invasivos similares.

Krishman et al. (2008) realizaram um estudo com 82 pacientes submetidos a extrações dentárias simples e/ou múltiplas em uso de terapia antiplaquetária (AAS 75 a 150 mg/dia), divididos em três grupos: grupo1: 25 pacientes que interromperam a terapia antiplaquetária; grupo2: 32 pacientes continuaram com a medicação: grupo3: 25 pacientes saudáveis sem terapia antiplaquetária. No dia da extração foi realizado tempo de sangramento e coagulação. Os pacientes foram instruídos a pressionar gaze por 30 minutos após a extração. Evidência de sangramento no local cirúrgico após este período foi considerado sangramento pós-operatório prolongado. Nenhum dos grupos apresentou sangramento prolongado ou significante. Medidas hemostáticas locais foram satisfatórias em todos os casos e, extrações dentárias podem ser seguramente realizadas em pacientes com medicação antiplaquetária de longa duração, sem interrupção ou alteração do medicamento.

Morimoto et al. (2008) realizaram um estudo retrospectivo em 270 pacientes para avaliar a hemostasia após extração dentária em paciente com terapia antitrombótica oral enquanto continuavam a administrar a dose de manutenção de varfarina e/ou antiplaquetários. Medidas hemostáticas locais e celulose oxidada foram colocadas no alvéolo quando o dente foi extraído e realizado sutura com fio de seda 4-0. Se houvesse necessidade, era utilizado eletro cautério para promover a hemostasia. Os autores sugerem que uma hemostasia local é suficiente para controle do sangramento em pacientes com terapia antitrombótica.

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar a quantidade de sangramento no trans-operatório de exodontia nos pacientes portadores de doença arterial coronariana, em uso diário de 100mg de ácido acetilsalicílico (AAS) para prevenção de eventos tromboembólicos e compará-los com pacientes que suspenderam a terapia medicamentosa.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Foram selecionados 83 pacientes portadores de doença arterial coronariana, em uso diário de AAS (100mg) no período de fevereiro de 2007 a abril de 2009. O protocolo desta investigação nº 3464 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) em novembro de 2006.

4.2 Critérios de Inclusão

Os pacientes foram incluídos nos seguintes critérios: com indicação de pelo menos uma extração de dente molar (superiores ou inferiores); portadores de doença arterial coronariana em terapia diária com baixas doses de AAS (100mg); que não estejam em uso concomitante de anticoagulante ou qualquer medicação como AINE que possa interagir com o AAS; que não relatam história pregressa ou atual de discrasias sanguíneas e sem exclusão de gênero ou idade.

4.3 Critérios de Não - Inclusão

Como critérios de não-inclusão: etilistas, tabagistas, diabéticos descompensados, discrasias sanguíneas, angina instável, história recente com menos de seis meses de infarto, pacientes que apresentam alteração de coagulação e/ou nas plaquetas seja por número ou hipofunção, pacientes que usam *Bare Metal Stent* - BMS (stent não recoberto) com terapêutica de AAS associado ao clopidogrel por um mês

após colocação de stent e pacientes portadores de *Drug Eluting Stent* - DES (stent farmacológico).

Os pacientes que usam BMS (stent não recoberto) e fazem uso da terapêutica de AAS, indefinidamente, só poderiam ser recrutados após três meses de colocação do implante.

4.4 Consentimento Livre e Esclarecido

O estudo foi explanado com suas devidas orientações e finalidade aos pacientes que após concordarem em participar de todas as etapas da pesquisa, assinaram um termo de consentimento, aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (Anexo A)

4.5 Métodos

Uma vez preenchidos os critérios de inclusão e assinado o termo de consentimento para participar da pesquisa, os pacientes seguiram os passos do protocolo de atendimento.

4.5.1 Protocolo de Atendimento

A seleção dos pacientes foi realizada na Seção de Odontologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que incluiu uma avaliação odontológica com exame físico,

anamnese, exame radiográfico (com indicação de exodontia), assinatura de termo de consentimento, solicitação de exame pré-operatório (agregação plaquetária) e agendamento da cirurgia odontológica.

Os pacientes avaliados na Seção de Odontologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e que estavam dentro dos critérios da pesquisa, leram e assinaram um termo de consentimento livre esclarecido, logo após foram encaminhados ao Laboratório de Pesquisa Clínica do IDPC para agendamento do exame de agregação plaquetária.

Em seguida os pacientes foram divididos em dois grupos por sorteio por envelope, realizado por um profissional da Seção de Odontologia, que não participava do procedimento cirúrgico odontológico. O grupo S suspendeu a terapia do AAS sete dias antes da extração dentária e retornou o medicamento no dia seguinte à exodontia e o grupo NS sem suspensão do AAS. O estudo foi aleatório e duplo cego e, a exodontia realizada por um único cirurgião-dentista.

No dia da cirurgia odontológica o paciente realizava o exame de agregação plaquetária no Laboratório de Pesquisa Clínica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pela manhã e depois retornava à Seção de Odontologia para realizar o procedimento cirúrgico. Caso encontrado alguma alteração, o médico responsável pelo exame de agregação plaquetária entrava em contato com a Seção de Odontologia. O paciente não era submetido à exodontia naquele momento, sendo encaminhado ao médico para reavaliação e controle e, posteriormente, agendado para atendimento odontológico conforme a rotina diária da Seção.

O anestésico local de escolha utilizado foi Mepivacaína 3% sem vasoconstritor. Os dentes extraídos foram molar superior ou molar inferior (Fig.02). Após a sindesmotomia, luxação e avulsão dentária, curetagem periapical e irrigação abundante com soro fisiológico (SF) 0,9% (Fig.03), a sutura era realizada com fio nylon 3.0 (Fig.04). Quando percebíamos um sangramento um pouco mais intenso, era aplicado por cima da sutura um adesivo biológico (Polysuture[®]), para um melhor controle da hemostasia.



Figura 02 - raiz residual



Figura 03 - irrigação com SF 0,9% e aspiração



Figura 04 - sutura



Figura 05 - sangramento trans-operatório

No trans-operatório, o sangramento foi mensurado (Fig.05) através da quantidade final aspirada de sangue durante a extração dentária subtraída da quantidade de soro fisiológico 0,9% utilizado para irrigação (Fig.06). Foi utilizada uma

bomba a vácuo aspiradora portátil para quantificarmos o sangramento; e o aspirador habitual do equipo odontológico para aspiração da secreção salivar.

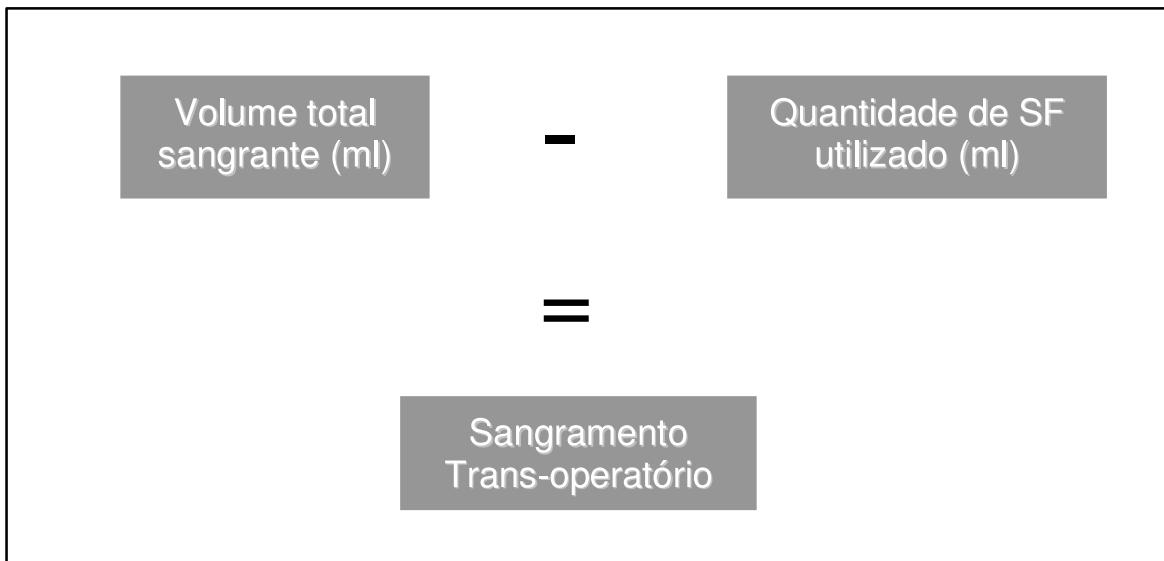


Figura 06 - Representação de mensuração do sangramento

No pós-operatório os pacientes foram orientados com as seguintes recomendações:

- Dieta fria e líquida (suco, leite, vitamina, sorvete) por 48 horas;
- Evitar alimentos quentes e de difícil mastigação;
- Repouso / Não fazer esforço físico;
- Não ficar exposto ao sol;
- Dormir com dois travesseiros;
- Compressa gelada ou bolsa de gelo por 2 horas extra-oral, tomando o cuidado de proteger a pele com creme hidratante ou vaselina;
- Não cuspir;
- Não bochechar por 24 horas;
- Não fumar;
- Compressão intra-oral com gaze por 30 minutos;
- Higiene oral conforme orientações do dentista;
- Medicação analgésica dipirona e/ou paracetamol.

Os pacientes foram reavaliados com uma semana de pós-operatório para remoção de sutura e, no caso de complicações hemorrágicas durante este período, eram orientados a retornar a Seção de Odontologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e os devidos cuidados odontológicos realizados.

4.5.2 Exame de Agregação Plaquetária

O sangue foi colhido por punção venosa, com o uso de material tipo Vacutainer descartável, sendo este coletado por seringas luer de 20 ml e transferidos para tubos de 4,5 ml siliconizados a vácuo contendo 1,0 ml de citrato de sódio a 3,2% como anticoagulante, por enfermeiros do Laboratório de Pesquisa Clínica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. O índice de reatividade plaquetária foi utilizado para dosagem de agregação plaquetária. Este exame foi realizado no mesmo dia da coleta.

4.5.3 Análise Crítica de Riscos e Benefícios

A punção venosa (procedimento simples) para retirada de sangue no pré e pós-operatório; o simples desconforto durante a anestesia local; a possibilidade do risco de sangramento no pós - operatório da extração dentária, o qual será suficientemente controlado com métodos hemostáticos locais.

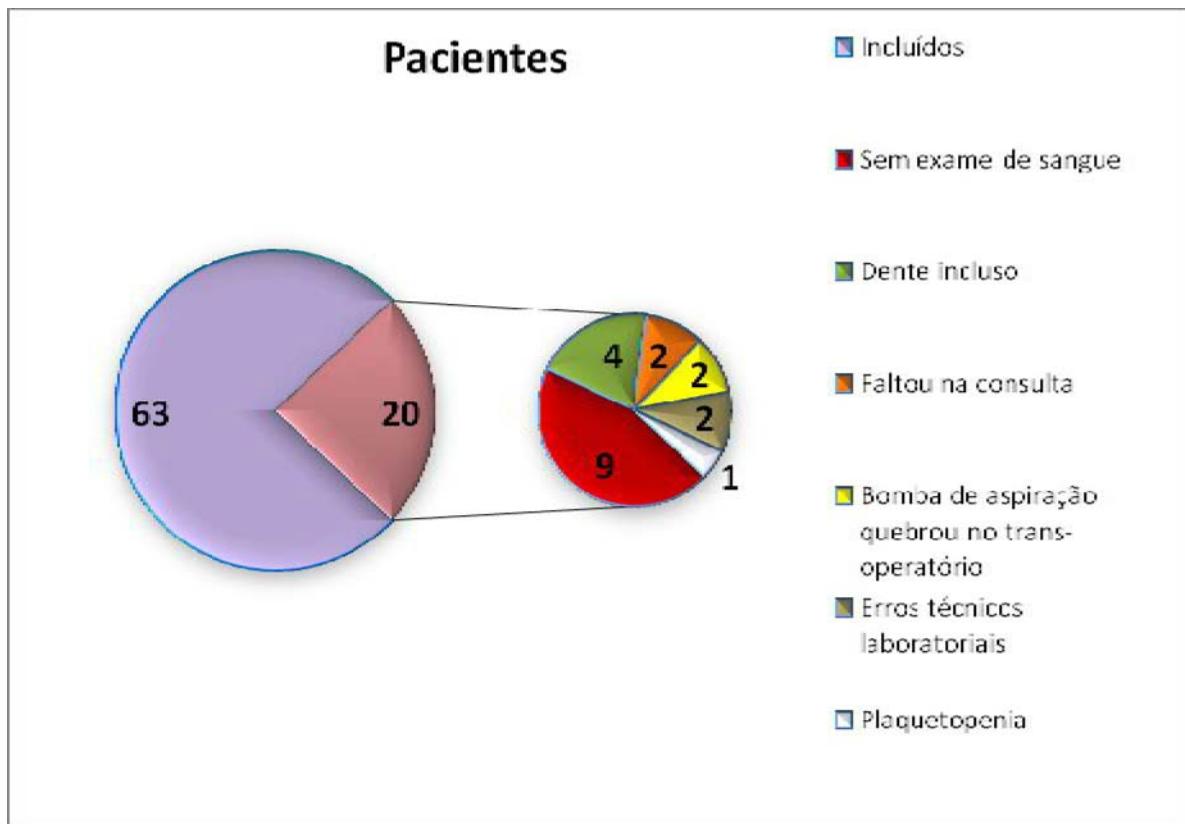
4.5.4 Local de Realização das Etapas

Os estudos plaquetários foram realizados no Laboratório de Pesquisa Clínica e o procedimento cirúrgico na Seção de Odontologia, do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia do Estado de São Paulo.

5 RESULTADOS

Inicialmente foram avaliados para o estudo 83 pacientes com doença arterial coronariana, sendo que 20 foram excluídos por diversos fatores entre eles: extração de dente incluso (4) falta na consulta (2), não realização de exame de sangue (9), erros técnicos laboratoriais (2), plaquetopenia (1) e a bomba de aspiração quebrou no trans-operatório (2) (Fig.07).

Figura 07 - Distribuição dos pacientes de acordo com a inclusão e exclusão



Estatisticamente as conclusões foram avaliadas ao nível de significância de 5%.

Foram atendidos 63 pacientes sendo 22 femininos (F) e 41 masculinos (M) na faixa etária de 35 a 81 anos, com média de idade de 58 anos. Trinta e um pacientes (13

F; 18 M) pertenceram ao grupo S com suspensão do AAS sete dias antes da extração dentária e retorno do medicamento no dia seguinte à extração dentária e, 32 pacientes (9 F; 23 M) ao grupo NS com manutenção da terapia de AAS. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos em relação às variáveis: gênero, dente, presença de fatores externos e hemostáticos, idade, tempo cirúrgico, contagem de plaquetas (Tabelas 01 e 02).

Foram utilizados os testes Qui-Quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fischer, no caso em que os dados apresentaram frequências menores que cinco indivíduos, para verificar homogeneidade dos grupos formados por pacientes que suspenderam e que não suspenderam o uso de AAS antes da cirurgia em relação às variáveis qualitativas: gênero, dente, presença de fatores externos e hemostáticos (Tabela 02).

Tabela 02 - Correlação da homogeneidade dos grupos S e NS quanto às variáveis qualitativas

	Grupo S (N=31)	Grupo NS (N=32)	Total (N=63)	p-valor	
Gênero*					
Masculino	13 - 41,9%	9 - 28,1%	22 - 34,9%	0,250	
Feminino	18 - 58,1%	23 - 71,9%	41 - 65,1%		
Dente**					
Superior	19	15	34	0,251	
Inferior	12	17	29		
Fatores					
externos***					
(presença)					
	6	8	14	0,590	
Hemostático****					
(presença)					
	2	5	7	0,426	

*teste qui-quadrado de Pearson. ** teste qui-quadrado de Pearson. ***doença periodontal e osteotomia, teste qui-quadrado de Pearson **** adesivo biológico, teste exato de Fisher.

Para verificação de homogeneidade dos grupos em relação às variáveis quantitativas: idade, tempo de cirurgia, contagem de plaquetas e índice de reatividade plaquetária, foi utilizado o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, no caso em que os dados não apresentaram distribuição normal (Tabela 03).

Tabela 03 - Correlação da homogeneidade dos grupos S e NS quanto às variáveis quantitativas

	Grupo S (N=31)	Grupo NS (N=32)	Total (N=63)	p-valor
Idade*	57 (11)	59 (9)	58 (10,05)	0,373
Tempo Cirúrgico (min)**	16,77	20	18,41	0,058
Contagem de Plaquetas*	222,23 (58,633)	210,72 (52,741)	216,38 (55,569)	0,417

* média (desvio padrão), teste t de Student. ** teste de Mann-Whitney.

O índice de reatividade plaquetária (IRP) apresentou diferença estatisticamente significante ($p - valor = 0,004$) entre os grupos: Grupo S foi de 242,58 (71,263) e no grupo NS foi de 192,09 (60,543) (Tabela 04).

Tabela 04 - Média do Índice de Reatividade Plaquetária

	Grupo S (31)	Grupo NS (N=32)	Total (N=63)	p-valor
IRP*	242,58 (71,263)	192,09 (60,543)	216,94 (70,266)	0,004

*média (desvio padrão), teste t de Student.

Em relação à quantidade de pacientes do grupo S e NS de acordo com o índice de reatividade plaquetária, podemos ressaltar que a grande maioria dos pacientes

encontrava-se dentro da faixa moderada de 141 a 240 e que 17 pacientes do grupo S estavam na faixa severa (Tabela 05).

Tabela 05 - Quantidade de pacientes de acordo com categorias do Índice de Reatividade Plaquetária

	Normal (90 – 140)	Moderada (141 - 240)	Severa (241 – 400)
Grupo NS	3	22	7
Grupo S	2	12	17

Em 56 pacientes (88,9%) o sangramento local foi controlado com simples sutura de forma a coaptar os bordos da ferida cirúrgica, sendo utilizado fio de sutura nylon 4-0 não reabsorvível, alcançando uma adequada hemostasia local.

Em sete pacientes (11,1%) quando notado clinicamente um sangramento mais intenso, foi acrescentado sobre a sutura, adesivo biológico para controle da hemostasia. Não ocorreu nenhum episódio hemorrágico no trans-operatório e/ou pós-operatório de ambos os grupos e não houve significância estatística entre os grupos S e NS, quanto ao uso de adesivo biológico ($p = 0,426$) (Tabela 06).

Tabela 06 - Hemostasia quanto ao uso de adesivo biológico

	Grupo S (N=31)	Grupo NS (N=32)	Total (N=63)	p-valor
Adesivo Biológico*				
Sim	2 - 6,5%	5 - 15,6%	7 - 11,1%	
Não	29 - 93,5%	27 - 84,4%	56 - 88,9%	0,426

* teste exato de Fisher.

Foi utilizado o teste t Student para verificar se existe diferença entre as médias da quantidade de sangramento entre o grupo S, que foi de 12,10 (9,375) e do grupo NS que foi de 16,38 (13,545). Embora o grupo NS tivesse um sangramento maior; essa diferença não foi estatisticamente significante ($p - valor = 0,151$) (Fig. 08).

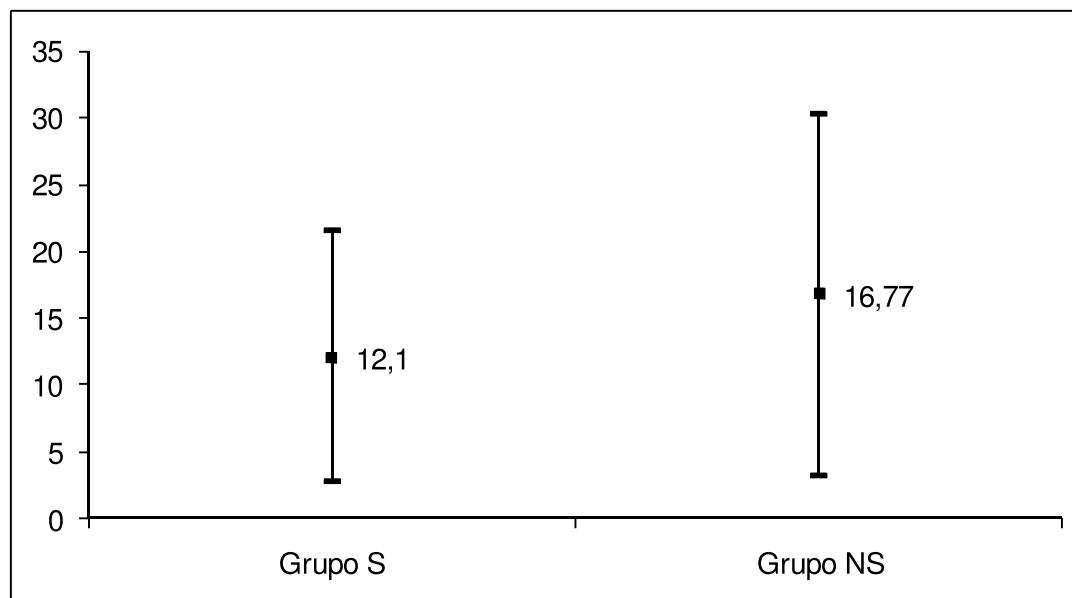


Figura 08 - Média da quantidade de sangramento nos grupos S e NS

Para verificar, quais as características dos pacientes influenciam o sangramento, foi utilizada uma regressão linear múltipla onde se considerou variável dependente quantidade de sangramento e variáveis independentes o gênero, idade, tempo, dente, contagem de plaquetas, índice de reatividade plaquetária, fatores externos e hemostáticos (Tabela 07).

Tabela 07 - Regressão linear múltipla com variável dependente quantidade de sangramento

	Estimativa	Erro padrão	P valor
Idade	-0,018	0,088	0,841
Tempo Cirúrgico	1,052	0,130	0,000*
CP	0,002	0,016	0,876
IRP	0,026	0,014	0,076
Grupo NS	1,605	2,957	0,209
Gênero (feminino)	-4,704	3,868	0,352
Dente (superior)	2,351	2,981	0,422
Fatores Externos (presença)	2,121	5,208	0,000*
Hemostático (presença)	-0,168	4,701	0,049
Grupo NS e Gênero	2,535	5,643	0,212
Grupo NS e Dente	-8,414	4,287	0,090
Gênero e Dente	-0,046	4,980	0,582
Grupo NS e Gênero e Dente	4,400	7,236	0,547
Grupo NS e Fatores Externos	-36,809	16,172	0,987
Gênero e Fatores Externos	2,440	8,682	0,444
Dente e Fatores Externos	14,330	6,121	0,040*
Dente e Hemostático	-15,556	9,172	0,098
Fatores Externos e Hemostático	15,636	8,549	0,075

* significante $p < 0,05$

Pela regressão linear verificou-se que o sangramento não tem relação direta com qual dente foi extraído (molar superior ou molar inferior), não houve significância estatística ($p - \text{valor} = 0,422$). No entanto, o dente extraído representa aumento no sangramento quando em conjunto com fatores externos ($p - \text{valor} = 0,040$) ou com fatores externos e hemostáticos ($p - \text{valor} = 0,075$).

A influência do tempo cirúrgico na quantidade de sangramento foi estatisticamente significante ($p = 0,000$), ou seja, para cada minuto a mais na cirurgia, o sangramento aumentou em 1,052 ml. Assim como as variáveis, fatores externos e hemostáticos também influenciaram na quantidade de sangramento e foram estatisticamente significantes, $p = 0,000$ e $p = 0,049$ respectivamente. Os pacientes com presença de fatores externos tiveram 2,121 ml a mais de sangramento e, nos quais foram utilizados fatores hemostáticos, apresentaram um menor sangramento em 0,168 ml. Já com relação às variáveis, dente superior e fatores externos, analisados conjuntamente, houve aumento de 14,330 ml de sangramento ($p = 0,040$) (Tabela 07).

6 DISCUSSÃO

O benefício aos pacientes, na prevenção de um evento tromboembólico, é claramente superior ao risco de um episódio hemorrágico (ARDEKIAN et al., 2000; AFRAMIAN, 2007). Apesar disso, muitos médicos e cirurgiões dentistas ainda recomendam que a terapia com AAS seja suspensa 7-10 dias antes de procedimentos cirúrgicos odontológicos, entretanto, suspender essa medicação expõe o paciente a problemas cardiovasculares com potencial morbidade (ARDEKIAN et al., 2000; DANIEL et al., 2002; POTOTSKI e AMENÁBAR, 2007).

Este estudo foi aplicado a pacientes que apresentavam doença arterial coronariana sob terapia com 100mg/dia de AAS, droga antiplaquetária utilizada no tratamento e prevenção de doenças tromboembólicas, com indicação de exodontia de molar (superior ou inferior). Com relação às variáveis: gênero, dente, presença de fatores externos e hemostáticos, idade, tempo cirúrgico e contagem de plaquetas, os grupos S e NS foram comparados e não houve diferença estatisticamente significante.

Ao longo dos anos, o uso de AAS tem sido considerado como fator de risco para complicações hemorrágicas quando executados procedimentos cirúrgicos odontológicos como exodontias, cirurgia periodontal ou até mesmo em raspagem periodontal. Thomanson et al. (1997) mostraram que doses aparentemente baixas (150 mg/dia de AAS), podem causar uma alteração significante da função plaquetária, com potencial de provocar sérias complicações.

No consultório odontológico, é frequente a dúvida se os agentes antiplaquetários devem ser suspensos antes de intervenções eletivas e por quanto tempo esta suspensão deve ser iniciada. De acordo com Daniel et al. (2002) o AAS deve ser

suspensão sete dias antes da cirurgia para minimizar complicações hemorrágicas, reafirmando a descrição de Sonis et al. (1996), que a interrupção da terapia do AAS deve ocorrer sete dias antes da exodontia e, recomeçar depois da cicatrização adequada dos tecidos moles e da redução, ao mínimo, do risco de sangramento pós-operatório, o que, geralmente, requer proibição do uso de AAS durante alguns dias a uma semana após a cirurgia. Já Kreisner et al. (2003) e Peterson et al. (2005) preconizam a suspensão do uso do AAS pelo menos cinco dias antes de uma cirurgia eletiva, para pacientes que recebem AAS ou outras drogas inibidoras da função plaquetária e o reinício no dia seguinte da cirurgia senão houver sangramento presente; conflitando com Medeiros et al. (2003) que descrevem que a medicação deve ser interrompida 24 a 48 horas antes do procedimento cirúrgico, e reiniciada 24 a 48 horas após. Em alguns casos, esse período, pode ser mais longo, dependendo da gravidade da doença. Devemos ressaltar que o tempo de vida média das plaquetas é de 7 a 10 dias, o que não justifica a suspensão antes deste tempo.

Embora na literatura alguns autores (SONIS et al., 1996; SCHER, 1996; MEDEIROS et al., 2003; KREISNER et al., 2003; PETERSON et al., 2005) ainda defendam a suspensão da terapia com antiagregantes plaquetários, como AAS, antes de procedimento dentário, Daniel et al. (2002) ressaltam que a suspensão do AAS somente deve ocorrer quando o paciente apresentar discrasia sanguínea ou alto risco hemorrágico, decorrente de anomalias plaquetárias quantitativas ou qualitativas, coagulopatias adquiridas ou congênitas, insuficiência renal crônica, hepatopatia e etilismo. Se a interrupção da terapia com AAS estiver contra-indicada, o paciente deve receber tratamento individualizado em hospital.

Os nossos resultados mostraram que não houve a necessidade de suspender ou interromper a terapia com AAS 100 mg/dia antes de exodontias. O grupo NS apresentou sangramento maior que o grupo S, mas não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos com relação à quantidade de sangramento

no trans-operatório, mesmo quando avaliado, juntamente, todas as variáveis como gênero, idade, dente, presença de fatores externos e hemostáticos, tempo cirúrgico, índice de reatividade plaquetária. Isto reafirma os achados de Sonksen et al. (1999) e Brennan et al. (2008) de que não há indicação de descontinuar o AAS em extrações de um único dente ou em procedimentos dentários invasivos similares, já que o risco hemorrágico não é maior que o risco de tromboembolismo associado à interrupção da droga (SONKSEN et al., 1999).

Ferraris e Swanson (1983), Gaspar et al. (1999), Ardekian et al. (2000), Franken et al. (2000), Madan et al. (2005), Aframian (2007) defendem a teoria que a hemostasia não representa problema durante procedimentos cirúrgicos orais ambulatoriais em pacientes com terapia de AAS e recomendam continuar com a terapia sem nenhuma interrupção; ou alteração do medicamento (KRISHMAN et al., 2008).

Sabemos que o uso de AAS pode estar associado ao aumento do risco de hemorragia pós-operatória. Segundo Sonis et al. (1996) os pacientes em terapia com AAS devem realizar o TS antes do tratamento odontológico eletivo. A ingestão de AAS aumenta muito pouco o TS, na maioria dos pacientes, e o efeito hemostático em geral é relativamente leve. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar uma sensibilidade acentuada ao AAS e apresentar um TS prolongado (POTOTSKI e AMENÁBAR, 2007). O estudo de Ardekian et al. (2000) reafirma que a média do tempo de sangramento pode ser prolongada nos pacientes em terapia com AAS quando comparado à pacientes sem AAS, mas que esta diferença não é significante, pois os valores ainda encontram-se dentro da faixa de normalidade. Um tempo de sangramento dentro dos limites normais permite a execução da terapia odontológica. Já para Sonksen et al. (1999) o aumento no tempo de sangramento causado pelo uso do AAS em doses diárias de até 300mg, não excedeu os limites normais na maioria dos pacientes.

Neste contexto, Aframian (2007) ressalta que o TS não é de todo útil para avaliar sangramento oral após procedimentos dentários invasivos e, o acompanhamento laboratorial não é normalmente recomendado para pacientes que usam AAS. O estudo piloto de BRENNAN et al. (2002) em pacientes submetidos à extração dentária mostrou que o tempo de sangramento cutâneo não teve correlação com o tempo de sangramento oral ou qualquer medida hemostática no pós-operatório. O que vai ao encontro de nossos resultados, onde o sangramento oral não teve correlação direta com o exame de agregação plaquetária.

Para Lemkin et al. (1974) a hemorragia significante após múltiplas extrações dentárias, seguida à ingestão de AAS, pode ocorrer em pacientes sem desordens sanguíneas pré-existentes e transfusão de plaquetas necessária para o controle do sangramento. No estudo de McGaul (1978), hemorragia pós-operatória também ocorreu quando administrado AAS como medicação para analgesia pós-operatória em cirurgia periodontal. Para Scher (1996) o sangramento pós-operatório difuso também foi associado com o uso de AAS, no pré-operatório; entretanto os pacientes deste estudo estavam recebendo altas doses de AAS. Já Foulke et al. (1976) reforça este conceito, mas descreve um caso de hemorragia ocorrido após limpeza dentária com ultra-som em paciente que ingeriu dois comprimidos de AAS na noite anterior ao tratamento odontológico. Nos nossos resultados, não tivemos nenhum caso com sangramento prolongado no trans e/ou pós-operatório nos pacientes em terapia com 100mg/dia de AAS submetidos à exodontia, discordando com os autores acima citados.

Na literatura há consenso de que a dose diária de 100 mg de AAS não aumenta significativamente o sangramento trans e pós-operatório durante exodontias. (ARDEKIAN et al., 2000; VALERIN et al., 2006; BRENNAN et al., 2008). O sangramento pós-operatório é considerado significante, segundo Lockhart et al. (2003a), de acordo com os seguintes critérios: o sangramento continua após 12 horas; isso faz com que o paciente ligue ou retorne ao departamento de odontologia e/ou emergência, tendo

como consequências o desenvolvimento de hematoma ou equimose e necessitando de transfusão sanguínea. Contudo Ardekian et al. (2000), Valerin et al. (2006), Aframian (2007), Pototski e Amenábar (2007), Brennan et al. (2008) e Morimoto et al. (2008) descrevem que quando este sangramento ocorrer, métodos hemostáticos locais são geralmente eficazes.

Nossos resultados demonstram que medidas hemostáticas locais são suficientes para o controle do sangramento em pacientes sob terapia com AAS visto que, 88,9% dos pacientes o sangramento local foi controlado com simples sutura de forma a coaptar os bordos da ferida cirúrgica. Em 11,1% foi associado adesivo biológico a sutura, quando clinicamente notava-se um sangramento mais intenso. Nos pacientes que foi utilizado adesivo biológico houve um menor sangramento em 0,168 ml, no entanto os dados da figura 08 mostram que não houve diferença estatisticamente significante na quantidade de sangramento entre os grupos S e NS o que pode sugerir que somente uma boa técnica cirúrgica e sutura podem propiciar adequado controle da hemostasia local.

A incidência e severidade de sangramentos orais podem ser reduzidas com medidas hemostáticas locais como: esponja absorvível, bochechos com ácido tranexâmico, ácido aminocapróico, eletrocautério, selante de fibrina e sutura, durante e após as cirurgias (ROGERSON, 1995; LOCKHART et al., 2003a; MORIMOTO et al., 2008), e, uma vez, formado o coágulo inicial, a ocorrência do sangramento é improvável, com mínima ou nenhuma indicação em interromper a medicação antiplaquetária para procedimentos odontológicos (LOCKHART et al., 2003a). As pesquisas de Ardekian et al. (2000) e Madan et al. (2005) confirmam que o sangramento pode ser controlado com sutura e simples compressão local com gaze e, agente antifibrinolítico como ácido tranexâmico. Para Krishman et al. (2008) as medidas hemostáticas locais são suficientes no controle do sangramento em pacientes com

medicação antiplaquetária de longa duração, sem interrupção ou alteração do medicamento, portanto, exodontias podem ser seguramente realizadas.

Com a avaliação do IRP realizado no nosso estudo, o objetivo era identificar se a suspensão do AAS de fato aumentaria este índice, aumentando as chances teóricas de eventos tromboembólicos. Os nossos resultados mostraram que houve uma diferença significante neste índice entre os grupos, sendo que o grupo que suspendeu o AAS teve um valor médio do IRP maior do que o grupo que não suspendeu. Entretanto há que se destacar que ambos os grupos apresentaram valores médios acima dos valores considerados de referência por Manrique (1979). Esta informação é polêmica, pois pode sugerir que a dosagem de 100mg/dia de AAS não seja suficiente para levar a proteção de eventos tromboembólicos em pacientes coronarianos. Manrique (1979) relata que nos pacientes portadores de doença arterial coronariana, as plaquetas são hiperagregantes, ressaltando que baixas doses de AAS não previnem contra eventos tromboembólicos necessitando de individualização da terapia para cada paciente. No entanto muitos estudos na literatura são concordes em preconizar esta dosagem reconhecendo seus efeitos preventivos. Como o objetivo do presente estudo não era avaliar este risco de tromboembolismo e sim, avaliar o risco hemorrágico deixamos esta questão aberta para estudos futuros.

Concluindo, os dados do nosso estudo sugerem que a terapia com ácido acetilsalicílico (100mg/dia) para prevenção e redução de eventos tromboembólicos em pacientes com doença arterial coronariana, não deve ser interrompida para procedimentos cirúrgicos de extrações dentárias em função do receio de sangramento trans-operatório. A interrupção do ácido acetilsalicílico pode proporcionar um maior risco de desenvolver eventos tromboembólicos do que episódios hemorrágicos e a hemostasia local parece ser suficiente para controlar o sangramento.

Novos estudos avaliando outras interações medicamentosas usadas para prevenção e redução de eventos tromboembólicos, bem como procedimentos odontológicos maiores, necessitam ser realizados, para mensurar a quantidade de sangramento, em pacientes coronarianos.

7 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos concluímos que:

- Não houve diferença estatisticamente significante com relação à quantidade de sangramento após exodontia entre os grupos que suspenderam ou não suspenderam a terapia com 100 mg/dia de AAS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFRAMIAN, 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**, v.103, (suppl 1), p.S45.e1-S45.e1, 2007.

ARDEKIAN, L. et al. Does Low-Dose Aspirin Therapy Complicate Oral Surgical Procedures? **Jada**, v.13, p.331-35, March 2000.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA Disponível em <www.anvisa.gov.br/medicamentos>. Acesso em 10 nov.2008.

AWTRY, E.H.; LOSCALZO, J. Aspirin. **Circulation**, v.101, n.10, p.1206-18, Mar. 2000.

ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. **BMJ**, v.308, n.6921, p.81-106, 1994.

ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. **Br Med J**, v.324, p.71-86, 2002.

ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. **BJM**, v. 324, n.7330, p.71-86, 2002.

ÁVILA, R.I. El descubrimiento de las plaquetas. **Rev. Biomed**, v.8, p.197-208,1997.

BERKOW, R. Doenças Cardiovasculares. In: _____. **Manual Merck de Medicina-Diagnóstico e Tratamento**. 15. ed. São Paulo: Roca, 1989. cap.27, p.535.

BERNARDI, P.S.M.; MOREIRA, H.W. Análise dos traçados de ondas da agregação plaquetária em pacientes com doenças cardiovasculares em uso do ácido acetilsalicílico comparados a doadores de sangue. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v.26, n.4, p.239-44, Oct./Dec. 2004.

BRENNAN, M.T. et al. Relationship between bleeding time test and postextraction bleeding in a healthy control population. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.94, n.4, p.439-43, 2002.

BRENNAN, M.T. et al. Aspirin Use and Post-operative Bleeding from Dental Extractions. **J Dent Res**, v.87, n.8, p.740-44, 2008.

CAMARGO, E.G. et al. Aspirina em Baixa Dosagem em Pacientes Com Diabete Mellito: Riscos e Benefícios em Relação às Complicações Macro e Microvasculares. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.51, n.3, p.457-465, 2007.

CASTRO, H. C. et al. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. **J Bras Patol Med Lab**, v. 42, n. 5, p. 321-332, Outubro 2006.

CATELLA-LAWSON, F. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. **N Engl J Med**, v.345, p.1809-17, 2001.

COUTO, A.A. **Farmacologia Cardiovascular Aplicada à Clínica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1998.

DANIEL, N.G. et al. Antiplatelet drugs: Is there a surgical risk? **J Can Dent Assoc**, v.68, n.11, p. 683-7, December, 2002.

III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol.**, v.77, (supl 3), p.1-48, 2001.

EIKELBOOM, J.W. et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. **Circulation**, v.105, v.14, p.1650-5, 2002.

FRANKEN, R.A.; FRANKEN, M. Avaliação de risco cardiovascular para procedimentos odontológicos. **Rev. Soc. Cardiol. de São Paulo**, v.10, n.3, p.406-413, Mai/Jun. 2000.

FERRARIS, V.A.; SWANSON, E. Aspirin usage and intraoperative blood loss in patients undergoing unexpected operations. **Surg Gynecol Obst.**, v.56, p.139, 1983.

FITZ, G.G.A. Mechanisms of platelet activation: thromboxane A2 as an amplifying signal for the others agonists. **Am J Cardiol.**, v.68, p.11B-5, 1991.

FOULKE, C.N. Gingival haemorrhage related to aspirin ingestion. **J. Periodontol.**, v.47, p.355-57, 1976.

FUNK, C.D. et al. Human platelet/ erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. **FASEB J**, v.15, p.2304-12, 1991.

GABRIEL, A.S. et al. Avaliação da agregação plaquetária e dosagem do fibrinogênio em pacientes com doenças cardiovasculares e sua correlação com o uso de aspirina e fatores de risco coronariano. **Rev Bras Cir Cardiovasc.**, v.21, n.3, p.289-94, 2006.

GABRIEL, A.S. et al. Resistência à aspirina e aterotrombose. **Braz J Cardiovasc Surg**, v.22, n.1, p.96-103, 2007.

GASPAR et al. Ambulatory procedures in patients on low dose aspirin. **Harefuah**, v.136, p.108, 1999.

GUM, P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. **J Am Coll Cardiol**, v.41, p.961-5, 2003.

HANKEY, G.J.; EIJKELBOOM, J.W. Aspirin resistance. **Lancet**, v.367, n.9510, p.606-17, 2006.

HEEMSKERK, J.W. et al. Platelet collagen receptors and coagulation. A characteristic platelet response as possible target for antithrombotic treatment. **Trends Cardiovasc Med**, v. 15, n. 3, p. 86-92, 2005.

KALUZA, G.L. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. **J Am Coll Cardiol**, v.35, n.5, p.1288-94, 2000.

KREISNER, P.E. Procedimentos cirúrgicos em pacientes que fazem uso de ácido acetilsalisílico ou anticoagulantes orais. **Rev.Fac.Odontol.Univ.Passo Fundo**, v.8, n.1, p.22-27, 2003.

KRISHNAN, B.; SHENOY, N.A.; ALEXANDER, M. Exodontia and antiplatelet therapy. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.66, n. 10, p.2063-66, 2008.

KNIGHT, C.J. Antiplatelet treatmentin stable coronary artery disease. **Heart.**, v.89, n.10, p.1273 -8, Oct. 2003.

JACK, D.B. One hundred years of aspirin. **Lancet**, v. 350, n. 9075, p. 437-9, 1997.

JUUL-MOLLER, S. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. **Lancet.**, v.340, n.8833, p.1421- 5, Dec. 1992.

LEMKIN, S.R. et al. Aspirin-induced oral bleeding: Correction with platelet transfusion. **Oral Surgery**, v.37, n.4, p.498-501, 1974.

LEWIS, H.D. et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a veterans administration cooperative study. **N Engl J Med**, v.309, p.396-403, 1983.

LOCKHART, P.B. et al. Dental Management considerations for the patients with an acquired coagulopathy. Part I: coagulopathies from systemic disease. **Br Dent J**, v.195, n.8, p.439-445, Oct. 2003a.

LOCKHART, P.B. et al. Dental Management considerations for the patients with an acquired coagulopathy. Part II: coagulopathies from systemic disease. **Br Dent J**, v.195, n.9, p.495-501, Nov. 2003b.

LOURENÇO, D.M. Avaliação Laboratorial da Hemostasia. In: Zago, M.A.; Falcão, R.P.; Pasquini, R. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p.749-755.

MADAN, G.A. et al. Minor Oral Surgery without Stopping Daily Low-Dose Aspirin Therapy: A Study of 51 Patients, **J.Oral Maxillofac Surg.**, v.63, p.1262-1265, Set. 2005.

MANRIQUE, R. Antiagregantes plaquetários. In: SOUZA, J.E.M.R.; GIZZI, J.C.; JATENE, A.D. **IV Simpósio Internacional sobre Aterosclerose Coronária**. 4. ed. São Paulo, 1979. Cap. 26. p.168-173.

MASON, P.J.; JACOBS, A.K.; FREEDMAN, J.E. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. **J Am Coll Cardiol.**, v.46, n.6, p.986-93, 2005.

MCGAUL, T. Postoperative bleeding caused by aspirin. **Journal of Dentistry.**, v.6, p.207-209, 1978.

MCKEE, S.A.; SANE, D.C.; DELIARGYRIS, E.N. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. **Thromb Haemost.**, v.88, n.5, p.711-5, 2002.

MEDEIROS, P.J. et al. **Cirurgia dos Dentes Inclusos**. 1. ed. São Paulo: Santos, 2003. 147p.

MERRITT, J.C.; BHATT, D.L. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. **J Thromb Thrombolysis**, v.17, n.1, p.21-7, Feb., 2004.

MESSERLI, F.H. Cardiovascular Drug Therapy. 2. ed. Philadelphia, **W. B. Saunders Company**, 1990.

MORAES, J.M.S. Redução do Risco Perioperatório: antiagregantes plaquetários. In: CAVALCANTI, I.L. et al. **Medicina Perioperatória**. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006. Cap. 6. p.39-42.

MORIMOTO, Y.; MINEMATSU, K. Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy. **J Oral Maxillofac Surg**, v.66, n.1, p.51-57, Jan. 2008.

OLIVEIRA, E.M.; SPIANDORELLO, F.S.A. Acute Coronary Syndromes:Protocol of evaluation and initial management for patients with chest pain. **Revista Científica da AMECS**, v.10, n.1, 1º Semestre, 2001.

PATRONO, C. Aspirin as an antiplatelet drug. **N Engl J Med**, v.330, n.18, p.1287-94, 1994.

PATRONO, C. et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. **N Engl J Med**, v.353, n.22, p.2373-83, Dec. 2005.

PEREIRA-FILHO, W.C. et al. Novos antiagregantes plaquetários: antagonistas dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa. **Revista de Cardiologia da SMC**, v.5, n.3, 2002.

PETERSON, L.J. et al. **Cirurgia Oral e Maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 795p.

PLOW, E.F.; D'SOUZA, S.E.; GINSBERG, M.H. Ligand binding to GP IIb/IIIa: a status report. **Sem Thromb Hemost**, v. 18, p. 324-32, 1992.

POTOTSKI, M.; AMENÁBAR, J.M. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. **Journal of Oral Science**, v.49, n.4, p.253-258, 2007.

RIBEIRO, R.A. et al. Custo anual do manejo da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil: perspectiva pública e privada. **Arq Bras Cardiol.**, v.85, n.1, p.3-8, 2005.

ROGERSON, K.C. Hemostasis for dental surgery. **Dental Clin North Am**. v.39, n.3, p. 649-62, 1995.

ROYZMAN, D. et al. The Effect of Aspirin Intake on Bleeding on Probing in Patients With Gingivitis. **Journal of Periodontology**, v.75, n.1, Vol. 75, p. 679-684, May 2004.

SIQUEIRA, C. Fisiologia da coagulação. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, v.XIV, n.1, jan/fev/mar. 2001.

STEERING COMMITTEE OF THE PHYSICIANS' HEALTH STUDY ResearchGroup. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health study. **N Engl J Med.**, v.321, n.3, p.129-35, 1989.

SHER, K.S. Unpanned reoperation for bleeding, **Am Surg**, v.62, n.1, p.52-55, Jan.1996.

SOARES, V.E. Coagulação e choque. **Revista de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, v.XIV, n.2, abril/maio/junho, 2001.

SONIS, S.T.; FAZIO, R.C.; FANG, L. **Princípios e Prática de Medicina Oral.** 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap.VII. 491p. 1996.

SONKSEN, J.R.; KONG, K.L.; HOLDER, R. Magnitude and time course of impaired haemostasis after stopping chronic low and medium dose aspirin in healthy volunteers. **Br J Anesth.** v.82, n.3, p.360-5, 1999.

TAYLOR, D.W. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. **Lancet**, v.353, p.2179-2184, 1999.

THE MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S GENERAL PRACTICE RESEARCH FRAMEWORK. Thrombosis Prevention Trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. **Lancet**, v.351, p.233-41, 1998.

THOMASON, J.M. et al. Aspirin-induced post-gingivectomy haemorrhage: a timely reminder. **J Clin Periodontol.**, v.24, p.136-138, 1997.

VALERIN, M.A. et al. Relationship between aspirin use and postoperative bleeding from dental extractions in a healthy population. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.102, p.326, September 2006.

VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature New Biology**, v.231, n.25, p.232-5, June, 1971.

VAINIO, H.; MORGAN, G. Aspirin for the second hundred years: new uses for an old drug. **Pharmacol. Toxicol.**, v. 81, p. 151-2, 1997.

WU, R.; LAMONTAGNE, D.; CHAMPLAIN, J. Antioxidative properties of acetylsalicylic acid on vascular tissues from normotensive and hypertensive rats. **Circulation**, v.105, p.387-92, Jan. 2002.

Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. Nome do paciente:

Documento de identidade nº :	Sexo : M F
Registro do hospital:	RO:
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:	
Bairro:	Cidade:
Cep:	Telefone:

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do protocolo de pesquisa:

Exodontia em Pacientes Portadores de Doença Arterial Coronariana sob Terapia com Ácido Acetilsalicílico: estudo prospectivo, duplo cego e aleatório

2. Pesquisador: Frederico Buhatem Medeiros

3. Cargo/função: Cirurgião dentista

CRO: 87222

4. Avaliação do risco da pesquisa:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO <input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como conseqüência imediata ou tardia do estudo)

5. Duração da pesquisa: 18 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

É necessário que você leia atentamente e entenda o estudo antes de assinar este documento. Por isso, se você não entender qualquer palavra ou informação, por favor, peça ao seu dentista que explique.

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

Você que faz uso diário de baixas doses de ácido acetilsalicílico (AAS) está sendo convidado a participar de um estudo duplo cego e randomizado (aleatório) que tem por objetivo realizar uma extração dentária com anestesia local para avaliar a ocorrência de sangramento durante e após a cirurgia odontológica.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

O senhor (a) irá fazer um exame radiográfico (rx) para saber se é ou não necessário extraír (arrancar) o dente. Se for indicado tirar o dente você terá uma consulta agendada com dia e hora adequada na Seção de Odontologia deste hospital. No dia da cirurgia, o senhor (a) irá fazer exames de sangue no laboratório do hospital para avaliar a coagulação do sangue e agregação plaquetária; depois retorna ao dentista para extraír o dente. No ato da extração, o dente será anestesiado e após o efeito da anestesia o dente será extraído (arrancado). Depois de tirado o dente, será feito à sutura (pontos) com fio

que será removido pelo dentista uma semana depois. Ainda será colocada uma camada por cima dos pontos de uma cola especial para evitar sangramento, se necessário. O senhor deverá retornar antes de uma semana caso aconteça alguma complicaçāo hemorrágica no pós-operatório onde serão realizados novos exames laboratoriais e os devidos tratamentos odontológicos.

3. Desconfortos e riscos esperados

O senhor não poderá comer comidas quentes e/ou duras por dois (2) dias, e terá que ficar em repouso em casa por (1) um dia. Durante a maior parte do tempo que ficar em casa terá que ficar com compressa de gelo no rosto do lado de onde foi tirado o dente. Algumas vezes depois que o dente é tirado pode acontecer do rosto ficar inchado por uns 2-3 dias. O risco que pode acontecer é principalmente o sangramento depois do dente removido. Caso isto venha a acontecer, o dentista e sua equipe estarão à disposição na Seção de Odontologia para atender o senhor (a). O sangramento poderá ser controlado com pontos e cuidados locais. O senhor (a) deve está ciente da possibilidade de ocorrer eventos trombóticos mesmo que raramente pela suspensão do AAS.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Através deste estudo poderá ser comprovada uma forma de atendimento no qual o senhor (a) poderá ser submetido a cirurgias orais menores sem precisar suspender sua medicação antes e após a cirurgia e o sangramento controlado com medidas locais através dos pontos e de uma cola especial.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para tirar eventuais dúvidas.

O senhor (a) poderá a hora que quiser pedir explicações sobre tudo o que será feito e utilizado antes durante e depois do atendimento odontológico.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

O senhor (a) tem o direito de querer a qualquer momento desistir de fazer parte deste estudo. A eventual desistência do estudo não impedirá, em qualquer momento, que você continue a ter direito de atendimento médico-odontológico neste hospital.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

As informações e resultados deste estudo são confidenciais, sua privacidade (intimidade) é segredo, não podendo ser usada por outras pessoas que não os pesquisadores.

4. Disponibilidade de assistência no IDPC, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

O senhor (a) poderá fazer uso dos profissionais da Seção de Odontologia, caso ocorra algum dano odontológico á sua saúde.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

O estudo em desenvolvimento irá fazer uso de tratamentos dentários e médicos rotineiros para o senhor (a), desta maneira não corre o risco de ter problemas que venham necessitar de indenização.

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO DO PACIENTE

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

Nome do paciente

Assinatura do paciente

Data

Anexo B - Lista de medicamentos contendo ácido acetilsalicílico. (Atualizada pelo DEF 2008/2009)

- AAS-500 mg e 100 mg (Sanofi-Aventis)
- AAS Protect (Sanofi-Aventis)
- Acetilsalicílico (EMS)
- Asetisin (Pharlab)
- Aspirina (Bayer)
- Aspirina Buffered 500mg (Bayer)
- Aspirina Efervescente (Bayer)
- Aspirina Infantil (Bayer)
- Aspirina Prevent -100mg e 300mg (Bayer)
- Bufferin (Bristol-Myers Squibb)
- Bufferin Cardio 81 mg comprimidos (Bristol-Myers Squibb)
- CardioAAS (Sigma Pharma)
- Funed ácido acetilsalicílico (Funed)
- Furp – Ácido acetilsalicico (FURP)
- Lafepe ácido acetilsalicílico (Lafepe)
- Melhoral infantil (DM)
- Somalgim (Sigma Pharma)
- Somalgin Cardio (Sigma Pharma)

¹ Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 2008/2009. 37 ed. **Jornal Brasileiro de Medicina**: Editora de Publicações Científicas LTDA

Anexo C – Ficha odontológica

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Seção de Odontologia

***AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA - TRIAGEM***

Data: / /

RG:

Tel:

Paciente: _____

HD: _____

Pré-Cirúrgico: _____ Sim () Não ()

Tipo de cirurgia: _____

Alergia: _____ Sim () Não ()

O que: _____

Hepatite: _____ Sim () Não ()

Tipo: _____

Diabético: _____ Sim () Não ()

Glicemia: _____

Alterações pulmonares: _____ Sim () Não ()

Insuficiência Renal: _____ Sim () Não ()

Dias da Hemodiálise: _____

Grávida: _____ Sim () Não ()

Meses: _____

SEÇÃO DE ODONTOLOGIA - PRÉDIO I – TÉRREO

AV. DR. DANTE PAZZANESE, 500 CEP: 04012-180

TELEFONE: 5085-6218

EMAIL: odonto@dantepazzanese.org.br



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Seção de Odontologia



Distúrbios Neurológicos: Sim () Não ()

Qual: _____

Exame de HIV: Sim () Não ()

Resultado: _____

Tabagista Sim () Não ()

Faz uso de bebidas alcólicas Sim () Não ()

Faz uso de drogas Sim () Não ()

Discrasia sanguínea Sim () Não ()

Qual: _____

Faz uso de Anticoagulante: Sim () Não ()

Qual: _____

Ultimo Resultado:

Dia: / / TP: INR:

Medicamentos em Uso:

Historia Familiar: _____

Profilaxia Antibiótica: Sim () Não ()

O que: _____

SEÇÃO DE ODONTOLOGIA - PRÉDIO I – TÉRREO

AV. DR. DANTE PAZZANESE, 500 CEP: 04012-180

TELEFONE: 5085-6218

EMAIL: odonto@dantepazzanese.org.br



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Seção de Odontologia

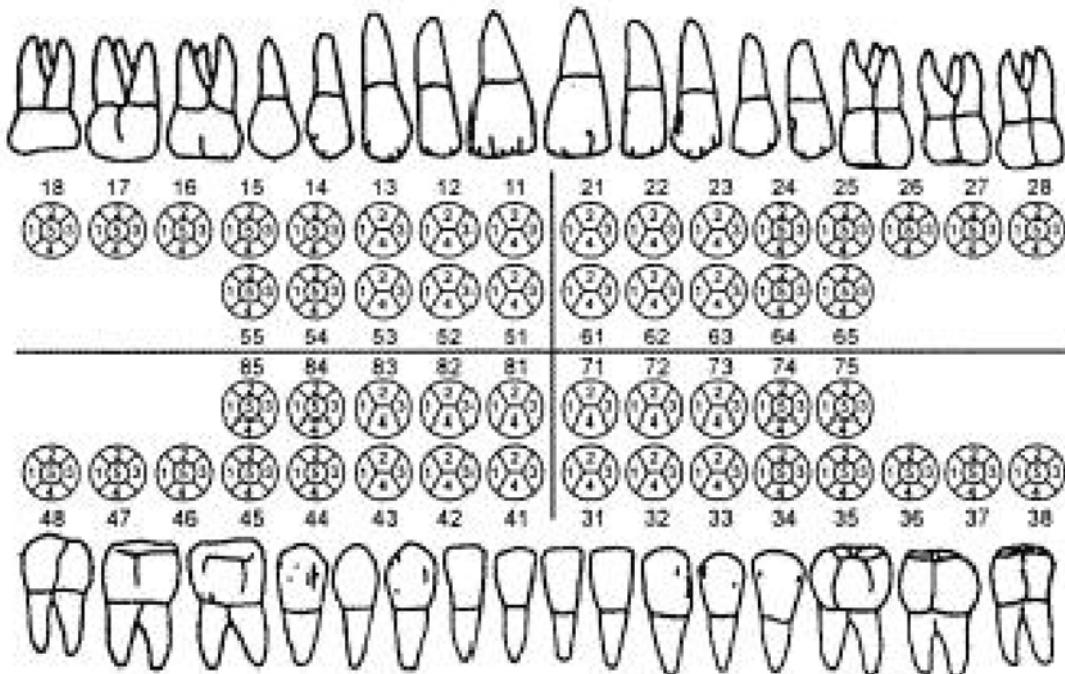


Exame de TP: Sim () Não ()

Outros exames: _____

Já fez algum tratamento dentário antes: Sim () Não ()

Pedido Raios-X Panorâmico: Sim () Não ()



Informações Complementares:

Assinatura do Paciente

Cirurgião-Dentista -(CRO)

SEÇÃO DE ODONTOLOGIA - PRÉDIO I – TÉRREO
AV. DR. DANTE PAZZANESE, 500 CEP: 04012-180

TELEFONE: 5085-6218

EMAIL: odonto@dantepazzanese.org.br

Anexo D – Orientações para exame de agregação plaquetária**ORIENTAÇÃO PARA COLETA DE AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA****DATA:****HORÁRIO: 07:30 HS as 09:00**

- 1 – Jejum absoluto de 12 horas, (só pode beber água).**
- 2 – Trazer a lista de medicamentos que está tomando.**
- 3 – Não tomar medicamento eventual que não faça parte da terapia normal 15 dias antes do exame.**
- 4 – Caso precise tomar antibiótico ou anti-inflamatório, entre em contato com o laboratório para remarcar o exame pelo telefone: 5086-4096.**
- 5 – Telefonar um dia antes para confirmar o exame, sempre no período da manhã.**

Via do Dentista

ORIENTAÇÃO PARA COLETA DE AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA**DATA:****HORÁRIO: 07:30 HS as 09:00**

- 1 – Jejum absoluto de 12 horas, (só pode beber água).**
- 2 – Trazer a lista de medicamentos que está tomando.**
- 3 – Não tomar medicamento eventual que não faça parte da terapia normal 15 dias antes do exame.**
- 4 – Caso precise tomar antibiótico ou anti-inflamatório, entre em contato com o laboratório para remarcar o exame pelo telefone: 5086-4096.**
- 5 – Telefonar um dia antes para confirmar o exame, sempre no período da manhã.**

Via do Paciente

Anexo E – Aprovação do comitê de ética


*Comitê de Ética
em Pesquisa*


DATA DA ENTRADA: 25 de agosto de 2006.
DATA DO PARECER: 29 de agosto de 2006.
PARECER FINAL: 05 de outubro de 2006.
N.º DO PROTOCOLO NO CEP: 3464.
(ESTE N.º DEVERÁ CITAR NAS CORRESPONDÊNCIAS REFERENTES A ESTE PROJETO)

INVESTIGADORES: Dr. Frederico Buhatem Medeiros / Drª Ana Carolina Porrio de Andrade.

PROJETO DE PESQUISA: “Cirurgia Oral Menor em Pacientes que Fazem uso de Ácido Acetilsalicílico”.

Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

- a) Foram atendidas as solicitações do referido parecer.
- b) O projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
- c) O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- d) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa, manifesta-se pela:

AV.DR.DANTE.PAZZANESI,500-PRÉDIO T- -BIRAPUERA-04012-180-S.P
 Telefax:(11) 5085-4040 cepidpc@terra.com.br



*Comitê de Ética
em Pesquisa*



Cont. parecer 3464

Protocolo de Estudo: Aprovado.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Aprovado

O Comitê de Ética em Pesquisa, solicita que:

- a. Enviar primeiro relatório parcial em 10 / 04 / 2007
- b. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido
- c. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE.

São Paulo, 05 de outubro de 2006.

Pedro Silvio Farsky

Pedro Silvio Farsky
Coordenador CEP
CRM 55073

Apêndice A – Ficha protocolo AAS***ODONTOLOGIA*****Protocolo de AAS**

Nome:

Diagnóstico:

Medicação em uso:

Alergia:

Hepatite:

Diabético:

Anemia:

Dia da cirurgia:

Anestésico:

Volume sanguíneo no trans-operatório:

Soro fisiológico:

Sangramento:

Duração da cirurgia:

Pós-operatório - 1 semana:

Obs:

Apêndice B – Ficha de sorteio

Nome do paciente:	
RG:	
RO:	
Obs da cirurgia:	
<input type="checkbox"/> Continuar AAS normal	
<input type="checkbox"/> Não suspender AAS	

Via do dentista

Nome do paciente:	
RG:	
RO:	
Obs da cirurgia:	
<input type="checkbox"/> Continuar AAS normal	
<input type="checkbox"/> Não suspender AAS	

Via do paciente