

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA  
EVANDRO CHAGAS

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO  
CHAGAS  
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS  
INFECCIOSAS**

PAULO MOREIRA DA SILVA FILHO

**Correlação entre condição periodontal e  
resistência parcial ao uso da varfarina: papel da  
vitamina K sérica**

Rio de Janeiro

2013

PAULO MOREIRA DA SILVA FILHO

**Correlação entre condição periodontal e  
resistência parcial ao uso da varfarina: papel da  
vitamina K sérica**

Tese apresentada ao Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do Título de Doutor em Ciências no Programa de Pós-Graduação de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas na área de Concentração em Cardiologia e Infecção, sob a orientação dos Dr. Roberto Magalhães Saraiva e da Prof. Dra. Andréa Silvestre de Souza.

**Rio de Janeiro**

**2013**

Paulo Moreira da Silva Filho

# **Correlação entre condição periodontal e resistência parcial ao uso da varfarina: papel da vitamina K sérica**

Tese apresentada ao Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do Título de Doutor em Ciências no Programa de Pós-Graduação de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas na área de Concentração em Cardiologia e Infecção.

Orientadores: Prof. Dr. Roberto Magalhães Saraiva e da Prof. Dra. Andréa Silvestre de Souza

## **Banca Examinadora**

---

Prof. Dr. Marcos Cesar Pimenta de Araujo - UFRJ

---

Prof. Dr. Milton de Uzeda - UNESA

---

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura - INC

---

Prof. Dr. Rodolfo de Almeida Lima Castro - IPEC/FIOCRUZ

---

Prof. Dra. Jamila Alessandra Perini - UEZO

---

Prof. Dra. Marisa da Silva Santos (Suplente) - INC

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais

À minha família

Aos mestres deste programa de Pós-Graduação que brilhantemente apresentaram os temas para a equipe multidisciplinar durante as aulas.

Ao Instituto Nacional de Cardiologia

Ao Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, *in memoriam*, que me deram a vida e de quem trago ótimas lembranças.

À minha esposa, Sylvia e meus filhos queridos, Ana Paula e Pedro que me deram suporte nesse período.

Aos meus orientadores pela colaboração sem a qual este projeto não teria sido concluído.

Aos pacientes da clinica de ACO que concordaram em participar da pesquisa possibilitando a sua realização.

À equipe do laboratório do INC:

A Dra. Angela Dantas, do laboratório do INC, pela importante participação no contato com o laboratório que executou as avaliações de vitamina K nos pacientes desta pesquisa.

Ao Dr. Augusto Paulo Marques L. Pinto, chefe do laboratório do INC, pela grande colaboração prestada ao projeto.

A Francisca Pereira Ribeiro, Técnica de laboratório, em bioquímica, que muito me auxiliou no trabalho laboratorial, e com quem muito aprendi, assim como a Mariana Bárbara.

A Marcelo Goulart que pacientemente colaborou com seu conhecimento em estatística.

## SUMÁRIO

	Pág.
<b>Dedicatória</b>	<b>iv</b>
<b>Agradecimentos</b>	<b>v</b>
<b>Índice</b>	<b>vi</b>
<b>Resumo</b>	<b>viii</b>
<b>Abstract</b>	<b>xi</b>
<b>Lista de Abreviações</b>	<b>xii</b>
<b>Índice de Tabelas</b>	<b>xiii</b>
<b>Índice de Figuras</b>	<b>xiv</b>
<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Periodonto</b>	<b>1</b>
1.1.1. <i>Papila interdental</i>	<b>2</b>
1.1.2. <i>Epitélio juncional</i>	<b>2</b>
1.1.3. <i>Gengiva Livre</i>	<b>2</b>
1.1.4. <i>Gengiva inserida</i>	<b>3</b>
1.1.5. <i>Sulco Gengival</i>	<b>3</b>
1.1.6. <i>Linha Mucogengival</i>	<b>3</b>
1.1.7. <i>Cemento Radicular</i>	<b>3</b>
1.1.8. <i>Ligamento Periodontal</i>	<b>3</b>
1.1.9. <i>Ossos Alveolar</i>	<b>3</b>
1.1.10. <i>Irrigação sanguínea</i>	<b>3</b>
<b>1.2. Doença Periodontal</b>	<b>5</b>
1.2.1. <i>Microbiologia da doença periodontal</i>	<b>7</b>
1.2.2. <i>Antígenos, resposta inflamatória e evolução da DP</i>	<b>9</b>
1.2.3. <i>Fatores de risco</i>	<b>11</b>
<b>1.3. Efeitos sistêmicos da doença periodontal</b>	<b>12</b>
<b>1.4. Anticoagulação oral</b>	<b>14</b>
1.4.1. <i>Variabilidade do efeito da varfarina e resistência</i>	<b>16</b>
1.4.2. <i>Tratamento odontológico na vigência de uso de varfarina</i>	<b>18</b>
<b>1.5. Doença periodontal, anticoagulação oral e vitamina K</b>	<b>19</b>
<b>2. Justificativa</b>	<b>21</b>

<b>3. Objetivos</b>	<b>22</b>
<b>3.1. Geral</b>	<b>22</b>
<b>3.2. Específicos</b>	<b>22</b>
<b>4. Métodos</b>	<b>23</b>
<b>4.1. Desenho Experimental</b>	<b>23</b>
<b>4.2. Critérios de Inclusão</b>	<b>23</b>
<b>4.3. Critérios de Exclusão</b>	<b>24</b>
<b>4.4. Diagnóstico da Doença Periodontal</b>	<b>24</b>
<b>4.5. Avaliação do INR</b>	<b>25</b>
<b>4.6. Dosagem do nível sérico de vitamina K</b>	<b>25</b>
<b>4.7. Cálculo amostral e análise estatística</b>	<b>25</b>
<b>5. Resultados</b>	<b>27</b>
<b>5.1. Variáveis clínicas e epidemiológicas conforme grupo de estudo</b>	<b>27</b>
<b>5.2. Variáveis clínicas conforme presença de DP</b>	<b>30</b>
<b>6. Discussão</b>	<b>33</b>
<b>6.1. Características clínicas da população</b>	<b>33</b>
<b>6.2. Avaliação da vitamina K sérica</b>	<b>36</b>
<b>6.3. Prevalência de doença periodontal</b>	<b>37</b>
<b>6.4. Limitações</b>	<b>39</b>
<b>6.5. Implicações clínicas</b>	<b>39</b>
<b>7. Conclusões</b>	<b>41</b>
<b>8. Referências</b>	<b>42</b>
<b>Anexo I. Protocolo de anticoagulação oral do Instituto Nacional de Cardiologia.</b>	<b>48</b>
<b>Anexo II. Ficha de coleta de dados</b>	<b>59</b>
<b>Anexo III. Termo de consentimento livre e esclarecido</b>	<b>64</b>

Silva Filho, P.M. – **Correlação entre condição periodontal e resistência parcial ao uso de varfarina: papel da vitamina K sérica.** Rio de Janeiro, 2013. Tese de Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas e Instituto Nacional de Cardiologia.

## RESUMO

**Fundamento:** A anticoagulação oral é terapia fundamental em diversas doenças cardiovasculares. A monitorização do seu efeito é feita pela medida do INR (index normalized ratio), porém existem diversos fatores que influenciam no efeito do principal anticoagulante oral disponível, a varfarina. Assim, é frequente que a manutenção do INR dentro do alvo terapêutico seja tarefa difícil. Portanto, o estudo de qualquer condição que possa afetar o efeito da varfarina é importante. Pacientes com doença periodontal (DP) com resistência parcial ao efeito da varfarina apresentaram aumento do INR após o tratamento da DP (Silva Filho 2007). A microbiota patogênica da DP pode produzir vitamina K localmente para atender a necessidades de agentes microbianos da doença, como a *Prevotella intermedia* (Gibbons 1960). Assim, nossa hipótese é que haja aumento da vitamina K na DP levando à resistência parcial ao uso da varfarina. **Objetivos:** Comparar a prevalência e gravidade da DP e os níveis séricos de vitamina K em pacientes resistentes e não resistentes a varfarina. Além disso, correlacionamos a gravidade da DP com os níveis de INR, dose de varfarina e níveis séricos de vitamina K. **Métodos:** Estudo caso controle que incluiu 26 pacientes, cardiopatas, em uso de dose elevada de varfarina (>70 mg/semana – grupo I), e 27 pacientes não resistentes a varfarina (<40 mg/semana - grupo II). Foram comparados a presença e gravidade da DP, INR, dose de varfarina, e nível sérico de vitamina K nos dois grupos de pacientes. Verificamos se havia correlação entre a presença e o grau de DP com os níveis plasmáticos de vitamina K, a dose necessária de varfarina e o INR alcançado. Os cálculos estatísticos foram feitos usando-se programa R-project.org. A diferença foi considerada significativa com  $P < 0,05$ .

**Resultados:** Como esperado pelo critério de seleção, a dose semanal de varfarina utilizada pelos pacientes do grupo I foi maior que no grupo II. O valor médio de INR foi menor no grupo I indicando sua resistência ao efeito clínico da varfarina. A DP foi mais prevalente no grupo I (77%) que no grupo II (48%), mas não foram encontradas diferenças em relação ao nível sérico de vitamina K em relação aos dois grupos. Também não foram encontradas diferenças em relação ao nível sérico de vitamina K em relação aos pacientes com ou sem DP. **Conclusões:** O grupo de pacientes com resistência a varfarina apresentou maior prevalência de DP que o grupo sem resistência à varfarina. No entanto, não houve diferença no nível sérico de vitamina K entre os dois grupos. Isso indica que outros mecanismos podem estar atuando para justificar a associação entre DP e resistência a varfarina.

**Palavras chaves:** 1. Doença Periodontal. 2. Anticoagulação oral. 3. Varfarina. 4. Vitamina K. 5. Doenças cardiovasculares.



Silva Filho, P.M. – Correlation between periodontal disease and partial warfarin resistance: possible role of vitamin K. Rio de Janeiro, 2013. Thesis presented to obtain PhD degree on Clinical Research on Infectious Disease – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas and Instituto Nacional de Cardiologia.

## ABSTRACT

**Background:** Oral anticoagulation is widely used as part of the treatment of several cardiovascular disorders. INR (index normalized ratio) monitoring is an essential part of the follow up of patients in use of warfarin as many different factors can influence the INR value. The maintenance of INR values within the therapeutic range is a challenging task and the discovery of any condition that can influence the INR value is of uttermost importance. Patients with periodontal disease (PD) and warfarin resistance presented an increase in the INR value after PD treatment (Silva Filho 2007). Bacteria present in periodontal recesses may produce vitamin K as an essential nutrient to other bacteria, as *Prevotella intermedia* (Gibbons 1960). Therefore, our hypothesis is that the association between PD and warfarin resistance is linked to a raise in vitamin K serum levels. **Objectives:** We sought to compare the prevalence and severity of PD and the vitamin K serum levels between patients with and without warfarin resistance. Moreover, we also sought to correlate the severity of the PD with the INR levels, warfarin doses, and vitamin K serum levels. **Methods:** This was a case-control study which involved the enrollment of 26 patients with warfarin resistance (dose >70 mg per week – group I), and 27 patients without warfarin resistance (dose <40 mg per week - group II). PD prevalence and severity, INR levels, and vitamin K serum levels were compared between the two groups. The correlation degree between PD and vitamin K serum levels, warfarin doses and INR values was assessed. Calculations were done using commercially available statistical software (R-project.org). P values of 0.05 or less were considered significant. **Results:** Warfarin doses given to patients of the group I was higher than those given to group II patients, as expected by the selection criteria. INR values were lower in group I patients than in group II patients as this group presented resistance to the biological warfarin effect. Although, PD was more prevalent in group I patients (77%) than in group II patients (48%), there was no significant difference in vitamin K serum levels between the two studied groups. Vitamin K serum levels also did not differ between patients with or without PD. **Conclusions:** Patients with warfarin resistance present higher PD prevalence than patients without warfarin resistance. However, there was no significant difference in vitamin K serum levels between the two studied groups. Therefore, alternative mechanisms must be responsible for the association between PD and warfarin resistance.

**Key words:** 1. Periodontal disease. 2. Oral anticoagulation. 3. Warfarin. 4. Vitamin K. 5. Cardiovascular diseases.

## LISTA DE ABREVIações

ACO – Anticoagulante Oral  
DAC – Doença Arterial Coronariana  
DCV – Doença Cardiovascular  
DP – Doença Periodontal  
INR – International Normalized Ratio (Relação Normalizada Internacional)  
INC– Instituto Nacional de Cardiologia  
IL1 – Interleucina 1  
IL6 – Interleucina 6  
ISI – Índice Internacional de Sensibilidade  
PMN-polimorfonuclear  
PCA – Persistência do canal arterial  
CIV – Comunicação interventricular  
SIDA- Síndrome da imunodeficiência adquirida  
TAP- Tempo de Atividade da Protrombina  
TNF-fator de necrose tumoral

## ÍNDICE DE TABELAS

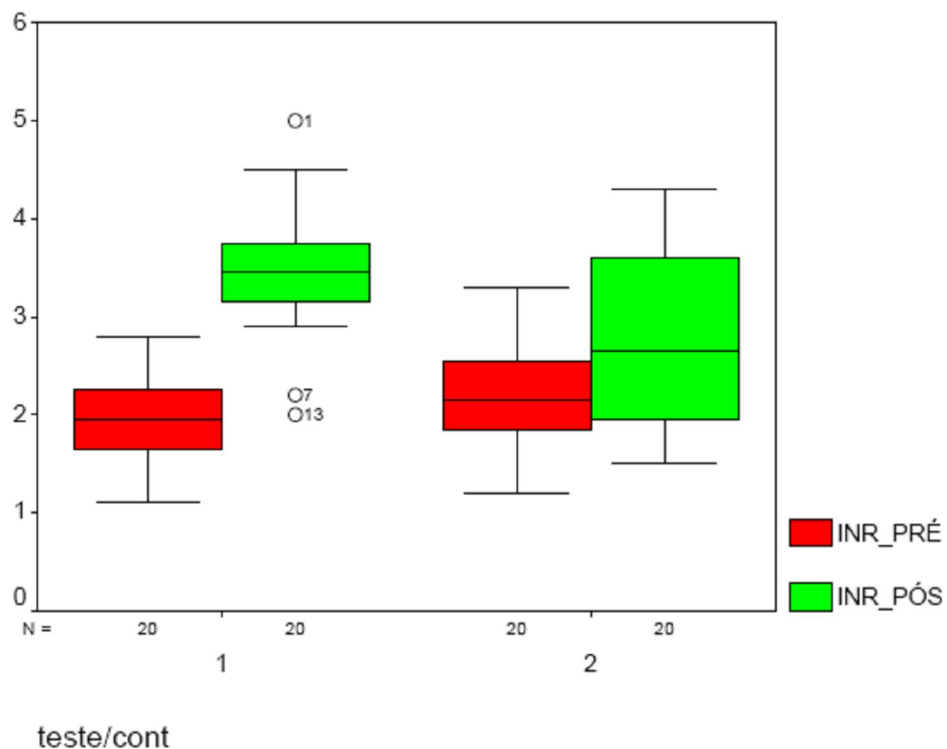
<b>Tabela 1</b>	Principais bactérias relacionadas atualmente com a DP.	7
<b>Tabela 2</b>	Variáveis epidemiológicas segundo grupo I e grupo II.	27
<b>Tabela 3</b>	Variáveis clínicas contínuas segundo grupo I e grupo II.	28
<b>Tabela 4</b>	Variáveis clínicas categóricas segundo grupo I e grupo II.	29
<b>Tabela 5</b>	Uso de medicamentos segundo grupo I e grupo II.	30
<b>Tabela 6</b>	Variáveis clínicas segundo conforme presença ou ausência da DP.	31
<b>Tabela 7</b>	Variáveis Clínicas segundo gravidade da DP.	32

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	INR pré/pós tratamento doença periodontal	1
<b>Figura 2</b>	Estrutura do periodonto.	4
<b>Figura 3</b>	Desenho esquemático da vascularização do periodonto	5
<b>Figura 4</b>	Complexos Microbianos de Socransky	9
<b>Figura 5</b>	Evolução da doença periodontal	10
<b>Figura 6</b>	Ciclo da vitamina K	15
<b>Figura 7</b>	Vitamina K sérica vs. resistência a varfarina	28
<b>Figura 8</b>	Vitamina K sérica vs. DP	31

## 1. Introdução

O estudo da doença periodontal (DP) tem recebido destaque pelo seu reconhecimento como fator de risco para aterosclerose e eventos tromboembólicos (Beck 1996; Beck 1998; Herzberg 1998; Loesche 1994). No caso específico de pacientes em uso de anticoagulação, verificamos que após o tratamento da DP houve aumento no efeito da anticoagulação (Silva Filho 2007; Figura 1). Assim, supomos que a DP pode ser um motivo para dificultar atingir o alvo terapêutico em resposta ao anticoagulante oral, como a varfarina. Portanto, decidimos estudar a associação entre DP e resistência ao uso de varfarina. Um dos mecanismos aventados seria a produção local de vitamina K por bactérias presentes na DP (Rawlinson 1998). Assim, também avaliamos os níveis séricos de vitamina K e os correlacionamos com a resistência à varfarina e com a ocorrência de DP.



**Figura 1.** INR pré e pós tratamento da doença periodontal nos grupos teste e controle.

## 1.1. Periodonto

A estrutura do periodonto envolve quatro tecidos diferentes. Estes incluem tecidos de suporte (gengiva) e sustentação dos dentes (cimento radicular, ligamento periodontal e o osso alveolar). O ligamento periodontal é constituído de tecido conjuntivo frouxo que circunda as raízes dos dentes, ligando o cimento dentário ao osso (Lindhe 2005).

As diversas estruturas do periodonto estão representadas na Figura 2. Essas incluem a papila interdental, o epitélio juncional (ou epitélio de união), a gengiva livre, o sulco gengival, a gengiva inserida, a linha mucogengival, o cimento radicular, o ligamento periodontal e o osso alveolar.

### 1.1.1. *Papila interdental*

É a porção da gengiva que ocupa o espaço entre dois dentes adjacentes. Possui tecido gengival não queratinizado ou paraqueratinizado, recoberto por epitélio escamoso estratificado. As margens laterais e sua ponta são formadas pela gengiva marginal e a região mais profunda pela gengiva inserida. A perda da papila interdental pode causar alterações fonéticas, impactação alimentar e desconforto estético.

### 1.1.2. *Epitélio juncional*

O epitélio juncional é formado na erupção dental na fase de raiz e pela fusão do epitélio reduzido do órgão do esmalte com o epitélio gengival. É estratificado pavimentoso não queratinizado tendo alta permeabilidade, mas sendo susceptível a agressões. Sua função é fazer o selamento biológico da junção dento-gengival. Localizado no fundo do sulco gengival, onde se inicia a inserção das fibras ligamentares, unido firmemente ao dente por hemidesmossomas. Oferece proteção juntamente com o epitélio do sulco às estruturas mais profundas contra a invasão microbiana.

### 1.1.3. *Gengiva Livre*

A gengiva livre mede cerca de 1 mm de espessura e circunda os dentes em forma de colarinho e forma o sulco gengival e as papilas interdentais. Ela

não é aderida à superfície do dente e cobre cerca de 0,5 mm a junção amelocementária (separação anatômica entre a coroa e a raiz dentarias).

#### *1.1.4. Gengiva inserida*

Localiza-se apicalmente à gengiva marginal com textura firme, cor rósea, e possui aspecto de pontilhado em forma de casca de laranja devido à visão macroscópica da inserção das fibras colágenas ao osso subjacente.

#### *1.1.5. Sulco Gengival*

O sulco gengival é o espaço vazio, sem aderência da gengiva marginal ao tecido dentário, limitado pela face interna da gengiva marginal e pela face do dente. É o local onde se iniciam os processos patológicos, sendo crítico para a retenção de biofilme (placa bacteriana).

#### *1.1.6 Linha Mucogengival*

Separação anatômica entre a gengiva inserida e a mucosa alveolar.

#### *1.1.7. Cimento Radicular*

O cimento é tecido mineralizado especializado que reveste as superfícies radiculares e insere as fibras do ligamento periodontal na raiz dentaria.

#### *1.1.8. Ligamento Periodontal*

O ligamento periodontal é constituído por tecido conjuntivo frouxo ricamente vascularizado que se localiza entre osso alveolar e o cimento radicular. Suas funções incluem a fixação do elemento dentário ao osso, amortecimento de forças oclusais da mastigação, e função sensorial de tato, pressão e dor.

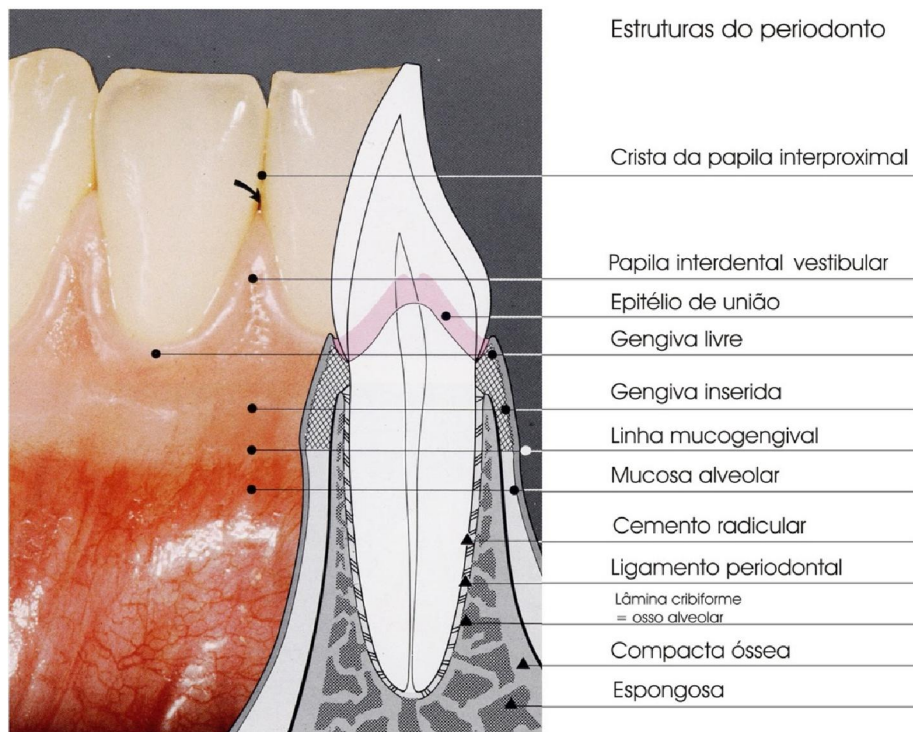
#### *1.1.9. Osso Alveolar*

É a porção da maxila e da mandíbula que forma e dá suporte aos alvéolos dentários. As paredes dos alvéolos são revestidas por osso compacto (lâmina dura), contendo osso esponjoso (osso trabeculado) na área entre as paredes. É dividido em dois compartimentos, osso mineralizado e osso

medular, sendo as fibras colágenas do ligamento periodontal inseridas no osso mineralizado que reveste a parede do alvéolo dentário.

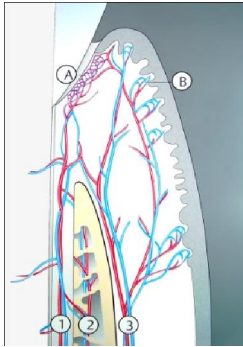
### 1.1.10. Irrigação sanguínea

O periodonto possui uma intensa irrigação sanguínea, principalmente o ligamento periodontal, provavelmente pelo metabolismo dinâmico desses tecidos, como também pelas funções mecânico-funcionais que o tecido periodontal exerce (Figura 3). As cargas da oclusão dentária são absorvidas pelo ligamento periodontal, pelo osso alveolar e também pelo líquido tecidual e por suas movimentações no espaço do ligamento periodontal, permitindo a dissipação de forças hidráulicas e amortecimento (Lindhe 2005).



**Figura 2. Estrutura do periodonto.** Observe na figura acima os diversos componentes da estrutura do periodonto.





**Figura 3. Desenho esquemático da vascularização do periodonto.** O ligamento periodontal (1), o processo alveolar (2) e a gengiva (3) são irrigados por três feixes de vaso que se anastomosam entre si. Próximo ao epitélio juncional encontramos o plexo venoso pós-capilar (A), com grande relevância para a resistência imunológica local. O epitélio oral na sua interface com o tecido conjuntivo é dentado, encontrando-se alças capilares nessas projeções (do tecido conjuntivo). (B) (Wolff 2006).

## 1.2. Doença Periodontal

A doença periodontal inclui diversas doenças, entre as quais as principais são as gengivites e as periodontites tendo como principais etiologias processos infecciosos e inflamatórios.

A gengivite se caracteriza por inflamação gengival sem perda de inserção da gengiva ao dente e limita-se ao tecido conjuntivo mole marginal acima da crista alveolar. Apresenta-se clinicamente através do sangramento na escovação ou na sondagem e, nos casos mais graves, por eritema e edema principalmente nas papilas gengivais. Quando a inflamação se estende às estruturas mais profundas do aparelho de sustentação dental fica caracterizada a periodontite. A periodontite pode desenvolver-se a partir de uma gengivite em pacientes com condição imunológica comprometida, na presença de fatores de risco e mediadores pró-inflamatórios, assim como na presença de microbiota predominantemente patogênica. Pode ocorrer a destruição de colágeno, com perda da inserção das fibras gengivais ao cemento dentário e reabsorção de osso alveolar. O epitélio juncional transforma-se em revestimento da bolsa periodontal que prolifera em direção látero-apical. Está formada assim uma

bolsa que atua como reservatório e área de proliferação de patógenos oportunistas que perpetuam a periodontite podendo levar à progressão da doença (Wolf 2006).

A DP destrói os tecidos de proteção e suporte dos dentes e tem etiologia bacteriana ou inflamatória. A DP de etiologia bacteriana evolui de forma aguda ou crônica e, na maioria das vezes, é atribuída a infecções por germes gram-negativos, representando fator de risco para aterosclerose e eventos tromboembólicos (Beck 1996; Beck 1998; Herzberg 1998; Loesche 1994). A DP resulta do processo interativo entre a placa bacteriana que se instala na superfície dos dentes e os tecidos periodontais (Lindhe 2005). O processo de destruição se dá a partir da inflamação inicial que ocorre no tecido gengival principalmente ligado à deficiência no controle da placa bacteriana que se adere à superfície dos dentes. O processo de destruição prossegue em direção aos tecidos mais profundos de sustentação e envolve o sistema vascular como consequência das respostas inflamatória e imunológica próprias de cada hospedeiro (Lindhe 2005; Herbert 2006).

A resposta à agressão microbiana pode se tornar extremamente destrutiva, dependendo do fenótipo individual para tal resposta, levando a diferentes prognósticos e mudanças na terapêutica aplicada. O tipo e a gravidade da periodontite variam com a competência da resposta imunoinflamatória paralelamente à virulência da microbiota patogênica (Lindhe, 2005).

Este processo, depois de instalado, depende de tratamento profissional, com realização de raspagem e alisamento da parede dentária exposta pelo aprofundamento do ligamento periodontal e retirada de material acumulado na bolsa periodontal, o que permite que a resposta inflamatória à agressão microbiana seja controlada e que a perda de inserção do sulco gengival seja interrompida. Porém, este controle depende também da adesão do paciente à higienização doméstica com escova dental e fio dental removendo a placa bacteriana que se forma após a alimentação, assim como, de visitas regulares ao dentista. É uma terapêutica cruenta, a qual representa risco de hemorragia no paciente em uso de varfarina, quando o dentista não está familiarizado com a anticoagulação oral.

### 1.2.1. Microbiologia da doença periodontal

A DP pode envolver microorganismos colonizadores da superfície dos dentes, supragengival ou subgengivalmente. Cerca de 500 espécies de microorganismos podem colonizar a cavidade oral (Tabela 1). A *Prevotella intermédia* foi a mais prevalente em estudo brasileiro (Alves 2003). A contagem microbiana do sulco gengival pode variar de  $10^3$  em um sulco saudável a  $10^8$  em um sulco na DP. A DP apresenta algumas características em comum com outras infecções, mas com características particulares. A principal razão para essa particularidade é a anatomia incomum da estrutura mineralizada do dente que atravessa o revestimento tecidual deixando uma parte exposta ao meio externo enquanto outra parte está em contato com os tecidos conjuntivos. O dente oferece uma superfície para a colonização microbiana que não descama. As bactérias podem aderir à superfície dentária, ao epitélio da gengiva, e acessar o tecido conjuntivo pela bolsa periodontal, o que representa uma possível ameaça para esses tecidos e para o hospedeiro (Lindhe 2005).

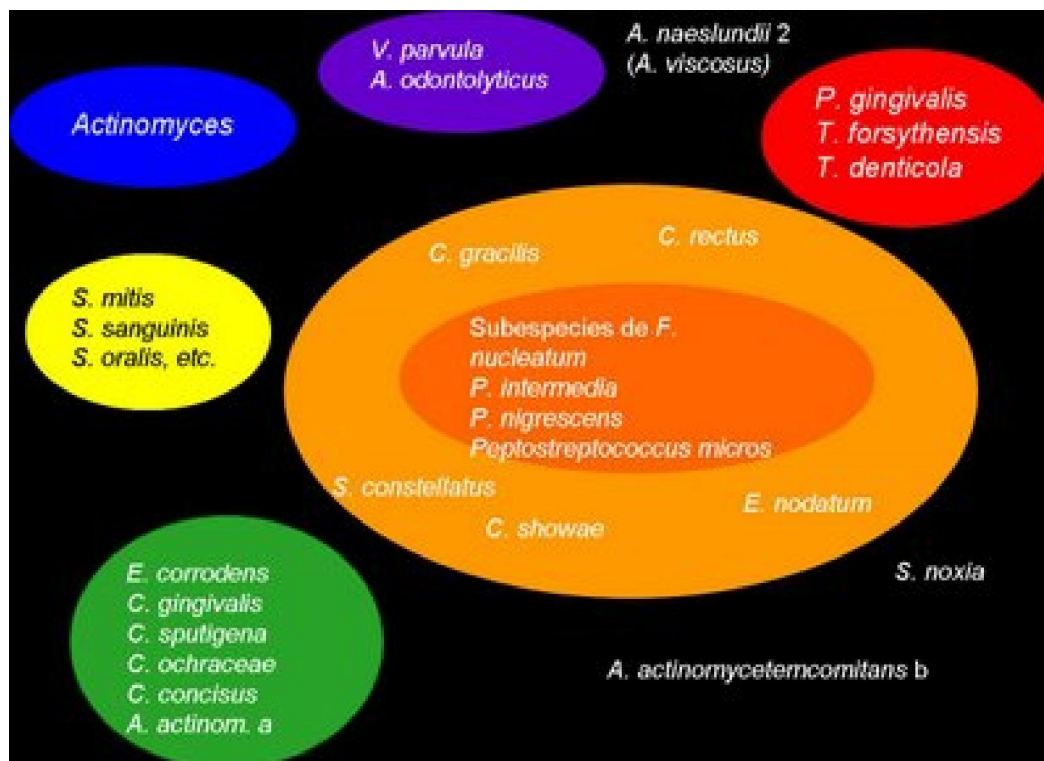
**Tabela 1.** Principais bactérias relacionadas com a DP (Lindhe 2005).

---

<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythus</i>
Espiroquetas
<i>Prevotella intermédia/Prevotella nigrescens</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Campylobacter rectus</i>
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Peptostreptococcus micros</i>
Espécies de <i>Selenomonas</i>
Espécies de <i>Eubacterium</i>
<i>Streptococcus "milleri"</i>

---

Dentro da placa bacteriana, existem associações bacterianas que não são aleatórias, mas na verdade associações específicas entre espécies bacterianas. Após análise de mais de 13000 amostras de placa subgingival de 185 indivíduos adultos, foram reconhecidos seis grupos de espécies bacterianas intimamente relacionadas: o *Actinomyces*; o complexo amarelo constituído por membros do gênero *Streptococcus*; o complexo verde constituído pela espécie *Campylobacter*, sorotipo A do *Aa*, *E. corrodens* e *Campylobacter concisus*; o complexo roxo constituído por *V. parvula* e *Actinomyces odontolyticus*; o complexo laranja constituído por *Campylobacter gracilis*, *C. rectus*, *C. showae*, *E. nodatum*, subespécie de *F. nucleatum*, *F. periodonticum*, *P. micros*, *P. intermedia*, *P. nigrescens* e *S. constellatus*; e o complexo vermelho constituído por *B. forsythus*, *P. genghivalis* e *T. denticola* (Socransky 1998; Lindhe 2005; Figura 4). Os quatro primeiros grupos são antigos colonizadores de superfícies dentárias cujos crescimentos em geral precedem a multiplicação dos complexos laranja e vermelho, predominantemente Gram-negativos. Esses dois últimos compreendem os principais agentes etiológicos das doenças periodontais (Lindhe 2005).



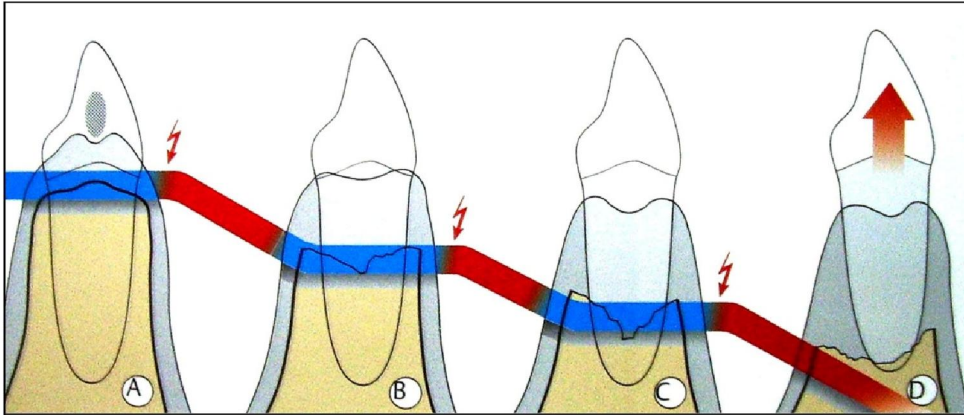
**Figura 4. Complexos Microbianos de Socransky.** Adaptado de [microbiano.blogspot.com](http://microbiano.blogspot.com).

Foram demonstradas relações semelhantes em estudos *in vitro* examinando as interações entre diferentes espécies bacterianas da cavidade oral (Kolenbrander 1999). Revelaram que o reconhecimento entre células não é aleatório e que existem parceiros definidos para cada cepa. Adesinas funcionalmente similares encontradas em bactérias de diferentes gêneros podem reconhecer os mesmos receptores em outras células bacterianas, chamando-se a essa aderência célula-célula de co-agregação.

### *1.2.2. Antígenos, resposta inflamatória e evolução da DP*

A placa dental com os microorganismos e seus produtos atuam direta ou indiretamente como os principais fatores na patogênese da DP. Alguns desses componentes e produtos, como enzimas histolíticas, por exemplo, participam do desenvolvimento da doença atuando diretamente em substratos da estrutura do periodonto. As bactérias se mantendo em contato íntimo com o tecido gengival inflamado, representam fonte abundante e permanente de material antigênico potente que pode induzir a formação de anticorpos nos nodos linfáticos regionais, assim como no local, os quais interagindo com antígenos bacterianos ativam o sistema complemento liberando substâncias biologicamente ativas na permeabilidade capilar, na contração da musculatura lisa, e na atração de neutrófilos polimorfonucleares (Lindhe 2005). Além disso, citocinas são liberadas pelas células do epitélio gengival, macrófagos e diversas outras células como os monócitos, fibroblastos e linfócitos. A interleucina 1 (IL1), interleucina 6 (IL6), interleucina 8 (IL8) e o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) são as principais citocinas que participam da resposta imunoinflamatória (Petursson 1994). A liberação expressiva de endotoxinas e citocinas promovida pela DP pode participar da aterogênese e exacerbação dos processos ateroscleróticos e fenômenos tromboembólicos.

A DP tem evolução muito lenta em geral, e nos casos graves, principalmente quando não tratados, pode levar a perdas estruturais importantes (Locker e Leak1993). Além da quantidade e da composição da placa bacteriana há diversos fatores que determinam a evolução da DP como o estado de saúde geral do paciente e a sua imunidade (Figura 5) (Wolf 2006).



**Figura 5. Evolução da doença periodontal.** A evolução da DP pode durar anos fazendo gatilhos de bacteremias várias vezes ao dia até que o dente seja perdido quando não houver tratamento. A figura demonstra a evolução da periodontite não tratada, mostrando a condição inicial (A), seguida de surto de agudização, quando entra em processo de destruição tecidual, em vermelho, voltando à fase de quiescência, em azul (B), prosseguindo em alternância entre as fases de latência e destruição (C). Esse processo sem tratamento ocorre de forma rápida ou em longos intervalos até a perda total do suporte ósseo (D), com a perda do elemento dentário (Wolf 2006).

### 1.2.3. Fatores de risco

A evolução da DP apresenta grande variabilidade entre os diferentes indivíduos. Ela depende de fatores locais, como quantidade e composição da placa bacteriana, e da susceptibilidade do hospedeiro, determinada pelo seu estado de saúde, imunidade, fumo, estresse, entre outros fatores. Assim, a DP pode se instalar nas mais diversas idades e apresentar evolução bastante variável (Wolf 2006).

A susceptibilidade à periodontite não se apresenta igualmente para todos os dentes e faces dentais. Os molares apresentam maior risco, enquanto que pré-molares e incisivos são menos propensos, e o caninos são os mais resistentes (Manser e Rateitschak, 1996).

A placa bacteriana se apresenta como fator primário na etiologia da gengivite e da periodontite, principalmente as bactérias marcadoras, como a *A. actinomycetemcomitans* (atualmente denominado *Agregatibacter actinomycetemcomitans*) e o “complexo vermelho”, com as bactérias *P.gingivalis*, *T. forsythensis* e *T. denticola*.

Uma serie de outros fatores, denominados secundários, determinam a instalação, a progressão e o quadro clínico da doença. Exercem influência negativa sobre os tecidos e as reações de defesa do hospedeiro, aumentando a suscetibilidade à doença.

Os fatores de risco podem ser classificados em alteráveis e não alteráveis. Os fatores de risco alteráveis podem ser sistêmicos ou locais:

Sistêmicos:

-Doenças sistêmicas: diabetes, síndrome de imunodeficiência adquirida (podem agravar a gengivite e a periodontite).

-Fumo: irritação pelo alcatrão; a nicotina é considerada um simpaticomimético, reduz o metabolismo dos tecidos periodontais, e os produtos da combustão influem nas reações químicas dos polimorfonucleares.

-Estresse: exerce influência negativa sobre o estado imunológico elevando a quantidade de mediadores pró-inflamatórios.

-Medicamentos: medicamentos que podem causar ou agravar a gengivite e a periodontite como efeito colateral.

-Educação, meio social: má condição social e falta de instrução levando a baixo grau de auto-cuidado.

-Meio ambiente: fatores ambientais negativos podem aumentar o risco de exposição a doenças.

-Alimentação: pode favorecer a velocidade de formação de placa bacteriana.

Locais:

-Composição e qualidade da saliva: a saliva forma um filme protetor sobre a mucosa e tem capacidade de limpeza que varia conforme o seu fluxo e viscosidade. A quantidade de bicarbonato, fosfato, cálcio e fluoreto determina sua capacidade de tamponamento e de remineralização. A atividade

antimicrobiana da saliva é definida pelas imunoglobulinas secretadas, lisozima, catalase, lactoperoxidase e outras enzimas.

-Respiração bucal: resseca a mucosa e elimina a ação protetora da saliva.

-Irritações exógenas: mecânicas, químicas, térmicas, corrosivas, e actínicas.

-Reações alérgicas.

-Funcionais: trauma oclusal.

-Bruxismo.

Os fatores de risco inalteráveis são anomalias genéticas, etnia com maior prevalência em negros (Beck 1990; Drake 1995), sexo, com maior prevalência em homens, e idade (Machion 2000).

### **1.3. Efeitos sistêmicos da doença periodontal**

A DP provoca no organismo constante resposta antigênica, imunológica e inflamatória e frequentes episódios de bacteremia por microorganismos gram-negativos, tais como *Porphyromona gingivalis*, por *Streptococcus sanguis* e seus produtos, assim como entrada de lipopolissacarídeos na corrente sanguínea. Como consequência ocorre a ativação e liberação de citocinas inflamatórias afetando a integridade endotelial, promovendo alteração no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas, degeneração vascular, agregação plaquetária e conseqüente coagulação sanguínea, propiciando o desencadeamento de eventos tromboembólicos (Loesche 1994). Com a perda da integridade do endotélio, as células do músculo liso do vaso ficam diretamente expostas à ação de substâncias vasoconstrictoras produzidas no próprio endotélio ou oriundas da corrente sanguínea, como a angiotensina II e catecolaminas. Estas substâncias ao entrarem em contato direto com as células da musculatura lisa do vaso provocam vasoconstricção e estimulam a proliferação das células da musculatura lisa do vaso (da Luz 2003). As infecções provocam resposta arterial devido a estímulos específicos. O endotélio pode sofrer alteração em duas fases, na aguda pela endotoxemia, e na crônica pelos anticorpos contra os agentes infecciosos. A endotoxemia



induz prolongado atordoamento do endotélio levando à disfunção como primeiro passo da aterosclerose (da Luz 2003).

No período de apenas um mês de evolução na periodontite ocorre exposição aos patógenos e seus produtos durante a mastigação rotineira e a escovação dentária, mil vezes maior do que em uma extração dentária (Lindhe 2005). Recentemente, algumas evidências relacionaram as infecções periodontais com as doenças das artérias coronárias (DAC) e com os acidentes vasculares cerebrais (Beck 1996; Beck 1998; Herzberg 1998; Loesche 1994). Estudos longitudinais demonstraram que a DP precede as conseqüências da DAC (Beck 1996; Beck 1998; Herzberg 1998; Loesche 1994), sendo fato que a periodontite grave desfavorece o controle da glicemia no paciente diabético (Lindhe 2005).

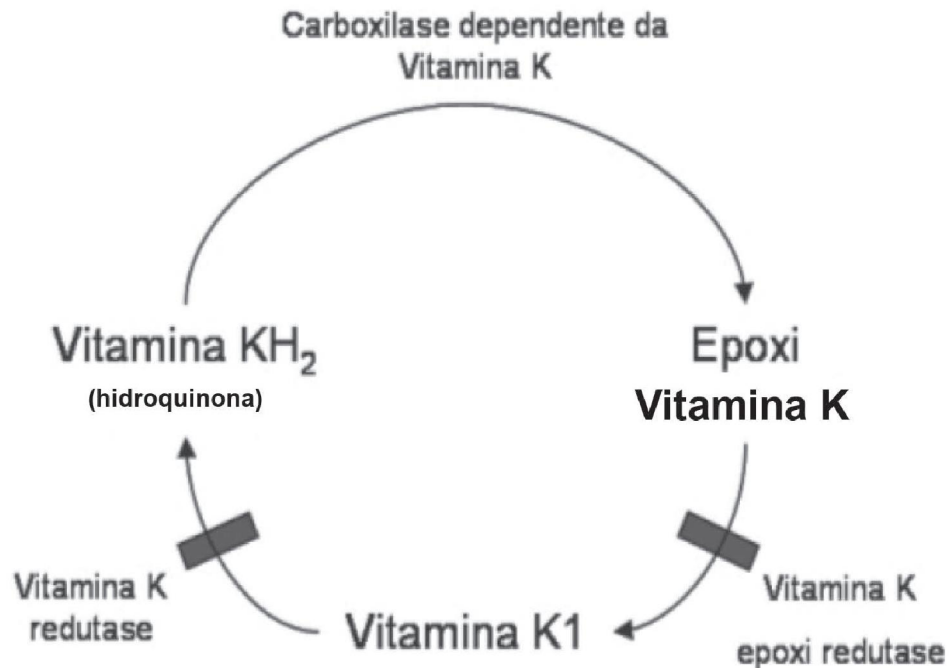
Observou-se que parâmetros microbiológicos, como a carga total dos patógenos periodontais, e, especialmente, a quantidade de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* nas bolsas periodontais, parecem ter grande importância como fator de risco para doença cardiovascular (Loesche 1994). Em estudo realizado por James Beck em 1996 foi visto que a DP promove uma carga biológica de endotoxinas (lipopolissacarídeos) e citocinas inflamatórias as quais iniciam e exacerbam aterogênese e eventos tromboembólicos (Beck 1996). Nesse sentido, acredita-se que a DP possa aumentar a susceptibilidade à doença cardiovascular.

Além disso, foi observada relação entre bactérias específicas da placa bacteriana presente na DP, como por exemplo, *Porphyromonas gingivalis* e *Streptococcus sanguis*, e a agregação plaquetária. Esses microorganismos liberam proteínas associadas à agregação plaquetária (Herzberg 1998). Indivíduos com DP têm contagem de leucócitos e nível de fibrinogênio circulante aumentados o que favorece o tromboembolismo (Loesch 1994). Também verificamos que após o tratamento da DP houve aumento no efeito da varfarina em pacientes em uso de anticoagulação (Silva Filho 2007). Este último dado foi confirmado em outros estudos (Hotzz 2009). De posse destes dados, podemos levantar uma hipótese para justificar a interferência da periodontite na anticoagulação oral como uma possível ação pró-trombótica desta condição.

#### 1.4. Anticoagulação oral

Existem diversas doenças onde é necessário o uso de anticoagulantes orais como método para prevenir ou tratar complicações tromboembólicas através de seu efeito inibidor da coagulação. Estas incluem fibrilação atrial, próteses valvulares mecânicas, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, hipertensão pulmonar primária, aneurismas ventriculares, eventos cardioembólicos prévios, entre outros.

Os anticoagulantes orais tradicionais são as drogas antivitamina K ou cumarínicas sendo que a mais comumente usada é a varfarina (composto 4-hidroxycumarina), no mercado há mais de 60 anos (Tondato 2004). A varfarina é um antitrombótico bastante eficiente responsável pela redução da síntese de quatro fatores pró-coagulantes dependentes de vitamina K (fator II, VII, IX, e X), além de dois inibidores naturais proteicos (proteínas C e S) através da inibição da enzima hepática vitamina K epóxi-redutase ([Custódio das Dôres 2007](#); Comp 1993). Para que os fatores II, VII, IX, X, proteínas C e S se tornem ativos é necessário que ocorra a gama carboxilação do ácido glutâmico, possibilitando assim a adesão dessas proteínas aos fosfolípidos de superfície, acelerando o processo de coagulação (Blann 2002). A vitamina K em forma reduzida ( $KH_2$ ) atua como cofator essencial para o processo da gama carboxilação dos fatores de coagulação. Neste processo, a  $KH_2$  é oxidada a epóxi-vitamina K e a seguir retorna a  $KH_2$  pela ação de duas redutases, completando o ciclo da vitamina K. A varfarina inibe a ação das duas redutases, reduzindo a quantidade de vitamina  $KH_2$  disponível, limitando o processo de carboxilação (Tondato 2004; Figura 6).



**Figura 6. Ciclo da vitamina K.** A vitamina K em forma reduzida ( $KH_2$ ) atua como co-fator essencial para o processo da gama carboxilação dos fatores de coagulação. Neste processo, a  $KH_2$  é oxidada a epóxi-vitamina K e a seguir retorna a  $KH_2$  pela ação da vitamina K redutase e da vitamina K epoxi redutase. A varfarina inibe a ação destas duas redutases o que limita o processo de carboxilação e reduz a produção dos fatores da coagulação dependentes de vitamina K.

A varfarina é uma mistura racêmica de dois isômeros que diferem em sua potência e metabolismo. O S-enantiômetro é três a cinco vezes mais potente que o R-enantiômetro (Hirsh 1995). A varfarina é metabolizada no fígado pelo complexo citocromo P450 e apesar do S-isômero ser mais potente, o R-isômero tem meia-vida mais longa. Isto ocorre porque o S-isômero é metabolizado mais rápido (via 7-hidroxilação pela CYP2C9) que o R-isômero (metabolizado pela 10-hidroxyilação pela CYP1A1, CYP1A2, e CYP3A4) (Daly 2003). Assim, o S-isômero é responsável por cerca de 60% a 70% do efeito anticoagulante enquanto que o R-isômero é responsável por cerca de 30% a 40% deste efeito (Takahashi 2001).

Os doentes tratados com varfarina devem fazer avaliações frequentes da anticoagulação medindo-se o valor do INR (“International Normalized Ratio”), o qual leva em conta as potências variáveis dos reagentes da tromboplastina laboratorial. Assim, a dosagem do anticoagulante deve ser individualizada de acordo com a sensibilidade do indivíduo à droga conforme indicado pelo INR (Bulário eletrônico da Anvisa 2004).

#### *1.4.1. Variabilidade do efeito da varfarina e resistência*

Os pacientes em uso de varfarina necessitam de constante controle do seu efeito clínico pela dosagem do INR. Isto ocorre porque diversos fatores podem alterar a eficácia da varfarina, incluindo doenças intercorrentes, metabolismo hepático alterado, início de novas medicações, mudanças na alimentação, além de características genéticas de cada indivíduo. A estratégia de controle frequente é extremamente importante, haja visto seu principal efeito colateral que é hemorragia, que pode ser leve ou até ameaçadora da vida. Porém, os efeitos excessivos da varfarina podem ser revertidos através de ajustes em sua dosagem ou da administração de vitamina K ou plasma fresco, na dependência do valor de INR apresentado pelo paciente e da presença ou não de complicações hemorrágicas e de sua gravidade. O serviço de anticoagulação do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) adota uma estratégia padrão para estes casos que pode ser vista no Anexo I desta Tese.

Os fármacos que interagem com a varfarina aumentando o valor do INR, incluem a digoxina, amiodarona, acetaminofem, e muitos antibióticos. Os fármacos que podem diminuir o efeito anticoagulante da varfarina incluem a colestiramina, a rifampicina, a fenitoina, e barbitúricos. Alimentos ricos em vitamina K incluem couve, espinafre, beterraba, vagem, repolho, fígado animal, entre outros ([Custódio das Dôres, 2007](#)). Além disso, qualquer estado pró-trombótico adquirido ou congênito poderá alterar ou dificultar o efeito clínico da varfarina. Os estados pró-trombóticos adquiridos incluem fisiológicos (gravidez), traumas, imobilização prolongada, doenças sistêmicas (diabetes, hiperlipemias, aterosclerose), doenças auto-imunes, doenças inflamatórias crônicas, síndrome nefrótica, endotoxemia, hábitos (fumo), neoplasias, homocistenemia e síndrome do anticorpo antifosfolípídeo. Os estados hipercoaguláveis congênitos mais comuns são fator V de Leiden, mutação do

gene da protrombina, deficiência de proteína C, proteína S ou de antitrombina III (Erkan 2005).

Resistência verdadeira à varfarina é rara (<0,1%) e é definida como dose acima de 70 mg por semana para manter o INR dentro da faixa terapêutica (Lefrere 1987). Na verdade, a causa mais comum de resistência à varfarina é a não aderência ao tratamento. Outras incluem má absorção, alta ingestão de vitamina K, hipersensibilidade à vitamina K, e rápida deativação da varfarina. Assim, a necessidade do uso de dose mais elevada de varfarina não estabelece por si só o diagnóstico de resistência a varfarina. A prevalência de resistência à varfarina varia conforme a população estudada e é difícil de ser determinada devido a fatores dietéticos e variações metabólicas normais entre as diferentes populações.

A resistência à varfarina pode ser classificada como adquirida ou hereditária ou como farmacocinética ou farmacodinâmica (Hulse 1996).

A resistência adquirida pode ser decorrente de baixa aderência ao tratamento (causa mais comum), alto consumo de vitamina K, redução na absorção de varfarina, aumento do clearance da varfarina, e interações medicamentosas (Hulse 1996). A resistência hereditária pode ser causada por fatores genéticos que causem aumento do metabolismo da droga (uma forma de resistência farmacocinética) ou menor atividade da droga (resistência farmacodinâmica). Polimorfismos genéticos podem ter algum papel já que alelos VKORC1 and CYP2C9 são associados com aumento da sensibilidade à varfarina (Schwarz 2008). Entretanto, os mecanismos genéticos para resistência à varfarina não são bem entendidos apesar de vários relatos de padrões similares de resistência a varfarina em membros de uma mesma família (Alving 1985; Diab 1994), e é provável que existam mais de um mecanismos diferentes.

A resistência farmacocinética pode ser devido à redução da absorção ou aumento da eliminação da varfarina. Causas para redução da absorção incluem vômito, diarreia e síndromes disabsortivas. Várias causas foram apontadas como mecanismos para aumento da eliminação da varfarina. Fatores genéticos incluem duplicação ou multiplicação de cópias genéticas de enzimas do complexo do citocromo P450 (Daly 2003). Hipoalbuminemia pode

aumentar a fração livre da varfarina no plasma. Redução dos níveis séricos de triglicérides aumenta a sensibilidade a varfarina por redução do contingente de vitamina K que é ligada a triglicérides (Robinson 1990). Diuréticos podem reduzir a resposta à varfarina por reduzir o volume plasmático e aumentar a atividade coagulante (Melmon 1975).

A resistência farmacodinâmica inclui o aumento da afinidade do complexo vitamina K epóxireductase pela vitamina K (Cain 1998), produção de fatores da coagulação não dependentes de vitamina K (O'Reilly 1970), e redução da sensibilidade do complexo vitamina K epóxireductase à varfarina (Cain 1998).

#### *1.4.2. Tratamento odontológico na vigência de uso de varfarina*

O tratamento dentário de pacientes em uso de varfarina sempre foi motivo de grande dificuldade para o dentista, o médico e o paciente, pois o controle do sangramento somente era possível com a suspensão da varfarina quatro dias antes do atendimento, podendo levar a complicações importantes como trombose de prótese com consequências desastrosas. Atualmente, o trabalho conjunto entre cardiologistas, cirurgiões-dentistas, e hematologistas tem possibilitado o desenvolvimento de conceitos e técnicas que tem auxiliado no atendimento odontológico destes pacientes sem deixá-los sob o risco citado anteriormente. A utilização de técnicas de hemostasia local, como sutura obliterante e o desenvolvimento de produtos que auxiliam a hemostasia local como o selante de fibrina e o controle do INR têm possibilitado que vários procedimentos de risco de sangramento sejam realizados sem a necessidade da suspensão da medicação anticoagulante (Gibble & Ness 1990; Chabatt 1994; Alving 1995; Martinowitz & Spotnitz 1997). No INC, a experiência atual aponta para a ampla possibilidade de tratamento dos pacientes em uso de varfarina sem necessidade de suspensão da anticoagulação. A principal providência é monitorar o INR no dia do atendimento devido a grande flutuação deste índice evitando-se a realização de procedimentos em pacientes com INR acima de 3,0. Além disso, usam-se também os meios auxiliares de coagulação disponíveis para qualquer intercorrência hemorrágica para se obter a

hemostasia necessária. Assim, em nossa experiência no serviço de Odontologia do INC desde 1998, a necessidade de utilização de cola de fibrina acontece em média apenas duas vezes ao ano.

### **1.5. Doença periodontal, anticoagulação oral e vitamina K**

A experiência no INC mostrou inicialmente grande número de pacientes com INR abaixo do ideal apesar de altas doses de varfarina e uma expressiva parcela dessa amostra com DP concomitante (Silva Filho 2007). Além disso, esta condição oral frequentemente provoca sangramentos espontâneos em seu estado avançado, o que leva ao equívoco de se alterar a terapêutica anticoagulante e colocar o paciente em risco. Na verdade, o sangramento na DP avançada pode ser contido pelo dentista com hemostáticos locais e remoção dos agentes irritantes sem a necessidade de alterar o regime anticoagulante.

Pacientes da clínica de anticoagulação do INC que também tinham DP apresentaram aumento no efeito terapêutico da varfarina após o tratamento da DP, inclusive sendo necessário reduzir a dose da varfarina em alguns casos (Silva Filho 2007).

O meio físico seletivo da área do sulco gengival oferece disponibilidade nutricional limitada, havendo três fontes de nutrientes para os microorganismos subgengivais: dieta do hospedeiro, hospedeiro e outras espécies bacterianas subgengivais. A concentração de micronutrientes na bolsa periodontal pode ser importante regulador do crescimento bacteriano. Algumas bactérias necessitam de nutrientes essenciais que são produzidos por outras espécies de bactérias na mesma área. Tal necessidade ficou conhecida como interação bacteriana (Gibbons 1960). Exemplos são a vitamina K e hemina (fator X), produzidas por microrganismos locais e que favorecem o crescimento de certas linhagens de *Bacteróides melaninogenicus*, atualmente denominada *Prevotella intermedia*, que é um dos patógenos periodontais mais agressivos (Gibbons 1960).

Em trabalho realizado comparando sulcos gengivais saudáveis ( $\leq 3\text{mm}$ ) e sulcos doentes, com bolsa periodontal  $\geq 6\text{mm}$ , verificou-se que a quantidade

total de filoquinona (vitamina K) era maior nos sulcos doentes, proporcionando os nutrientes necessários para o crescimento de anaeróbios pigmentados de negro (Rawlinson 1998). A vitamina K pode ser também liberada a partir do osso alveolar como consequência do processo de reabsorção óssea na DP (Rawlinson 1998). Assim, é possível que ocorra aumento dos níveis séricos de vitamina K na DP e essa ser a causa da interferência da DP sobre o efeito anticoagulante da varfarina.

A possibilidade da DP interferir na anticoagulação foi aventada pelo estudo desenvolvido no INC que demonstrou aumento no INR após tratamento da DP em pacientes que estavam uso de varfarina (Silva Filho 2007), suscitando a hipótese de possíveis mecanismos que justificassem este fenômeno. Associando este estudo com outros dados da literatura que demonstraram aumento de vitamina K no fluido gengival na DP em relação aos sulcos saudáveis (Rawlinson1998), objetivamos investigar se a interferência da DP no efeito anticoagulante da varfarina se daria por aumento na disponibilidade de vitamina K sérica.



## **2. Justificativa**

É fundamental que o controle da anticoagulação seja o mais eficaz possível devido às graves consequências tanto de não se atingir o INR alvo como de uma anticoagulação excessiva. Assim, a descoberta e tratamento de qualquer fator que interfira no efeito da varfarina é de grande valia.

### **3.Objetivos**

#### **3.1. Geral**

Comparar a condição bucal e os níveis séricos de vitamina K em pacientes resistentes e não resistentes a varfarina.

#### **3.2. Específicos**

1. Comparar a prevalência e gravidade de DP em pacientes resistentes e não resistentes a varfarina.

2. Correlacionar a gravidade da DP com os níveis de INR, dose de varfarina e níveis séricos de vitamina K.

## **4. Métodos**

### **4.1. Desenho Experimental**

Estudo observacional caso-controle incluindo 28 pacientes, cardiopatas, em uso de dose elevada de varfarina (>70 mg/semana –caso), e 28 pacientes não resistentes a varfarina (< 40 mg/semana- controle) acompanhados pela clínica de anticoagulação oral do INC. Os pacientes foram recrutados no período de abril de 2012 a fevereiro de 2013

Foram comparados a condição periodontal, presença e gravidade da DP, INR, dose de varfarina, e nível sérico de vitamina K nos dois grupos de pacientes. Verificamos se havia correlação entre a presença e o grau de DP com os níveis plasmáticos de vitamina K, a dose necessária de varfarina e o INR alcançado. Todos os dados acima e os agentes que interferem na ação da varfarina foram levantados quando do atendimento do paciente na clínica de anticoagulação oral do INC e pelo autor do projeto através do questionário de inclusão do paciente no estudo (Anexo II). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INC sob o n.º0036/10.05.2004. Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo III).

### **4.2. Critérios de Inclusão**

- 1-pacientes com idade abaixo de 60 anos
- 2- boa adesão ao anticoagulante oral
- 3- comparecimento adequado à clínica de anticoagulante oral, atendendo suas regras quanto à dieta e ao horário de ingestão do anticoagulante.
- 4-não estar em uso terapêutico de antibióticos que afetam o INR
- 5-apresentar o mínimo de seis dentes presentes na cavidade bucal
- 6-concordar e assinar o termo de consentimento informado.

### **4.3. Critérios de Exclusão**

Nível cognitivo insuficiente para o uso de anticoagulante oral, e para o controle de outros fatores que interferem na anticoagulação oral.

### **4.4. Diagnóstico da Doença Periodontal**

A doença periodontal foi identificada através da presença de edema, sangramento, presença ou não de secreção purulenta, perda de estrutura de proteção e suporte do dente (gingiva, ligamento periodontal e osso alveolar) constatados pela sondagem periodontal, realizada pelo mesmo profissional em todos os pacientes com sonda milimetrada da marca Hu-Friedy (UNC-15), e através de radiografias periapicais evidenciando áreas de perda óssea.

A presença e gravidade da placa bacteriana foram avaliadas pelo índice de Placa (Silness e Løe 1964):

Grau 0 - ausência de placa.

Grau 1 - camada delgada de placa junto à margem gengival, visível após a fricção com sonda.

Grau 2 - quantidade média de placa junto à margem gengival; espaços interdentais livres; placa visível a olho nu.

Grau 3 - grande quantidade de placa ao longo da margem gengival, espaços interdentais preenchidos por placa.

Antes da avaliação da DP foi avaliado o INR no dia do procedimento. Quando o INR estava abaixo de 2, o paciente era atendido e o paciente encaminhado para a clínica de anticoagulação. Quando o INR estava entre 2 e 3, o paciente era atendido. Quando o INR estava acima de 3, o paciente não era avaliado, mas era encaminhado para a clínica de anticoagulação.

A profilaxia antibiótica também foi feita administrando-se 2 gramas de amoxicilina ou 600 mg de clindamicina para os pacientes alérgicos à penicilina 1 hora antes do procedimento nos pacientes com risco elevado de endocardite bacteriana, conforme protocolo seguido no INC. Este inclui pacientes com endocardite infecciosa prévia, prótese valvar, shunts pulmonares ou sistêmicos construídos cirurgicamente, valvulopatia reumática com regurgitação aórtica

e/ou regurgitação mitral, estenose aórtica em válvula bicúspide, cardiopatia congênita complexa ou PCA não corrigido e CIV não corrigido.

#### **4.5. Avaliação do INR**

Realizada no laboratório do INC, através do cálculo do tempo de atividade de protrombina (TAP) do paciente dividido pelo “pool” de TAPs do dia, elevado ao Índice de Sensibilidade Internacional (ISI), que atualmente tende a ser igual a 1.

#### **4.6. Dosagem do nível sérico de vitamina K**

O sangue foi coletado após jejum de doze horas e centrifugado a 2500 rotações por minuto por 6 minutos. O soro obtido foi enviado ao Instituto Hermes Pardini em tubo ambar para a avaliação da concentração de vitamina K pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Os valores de referência para vitamina K sérica são 0,09 a 2,22 ng/mL.

#### **4.7. Cálculo amostral e análise estatística**

Considerando que o logaritmo natural da concentração sérica de vitamina K tem distribuição normal com média de 0,7 e desvio padrão de 0,55, calculamos que seriam necessários 27 pacientes em cada braço para identificar uma diferença de pelo menos 0,7 com uma confiança de 99% e poder de 98%. Esses dados foram obtidos no ambulatório de ACO.

Os cálculos foram feitos usando-se programas estatísticos disponíveis (R-project.org). As variáveis contínuas foram testadas para normalidade por testes padrão de normalidade (teste Shapiro-Wilk). À exceção da vitamina K, todas as demais variáveis contínuas apresentavam distribuição normal. Os dados contínuos com distribuição normal são apresentados sob a forma de média  $\pm$  desvio padrão e a vitamina K sérica como mediana e amplitude inter-quartil. As variáveis discretas são apresentadas como percentagens.

As diferenças nos dados contínuos com distribuição normal foram testados por teste t de Student, quando dois grupos eram comparados, ou por

análise de variância, quando dois ou mais grupos foram comparados. Os dados contínuos sem distribuição normal foram testados por teste não paramétrico de Mann Whitney, quando dois grupos eram comparados, ou teste de Kruskal Wallis, quando dois ou mais grupos foram comparados. As diferenças nas variáveis discretas entre os pacientes dos grupos I e II foram testadas por teste Qui quadrado de Pearson, quando de valores maiores que cinco nas tabelas de contingência, ou por teste exato de Fisher, quando de valores menores que cinco nas tabelas de contingência. A diferença foi considerada significativa com  $P < 0,05$ .

## 5. Resultados

### 5.1. Variáveis clínicas e epidemiológicas conforme grupo de estudo

Dos 28 pacientes inicialmente incluídos em cada grupo, 2 do grupo I e um do grupo II não colheram sangue para dosagem de vitamina K e foram excluídos do estudo. A maioria dos pacientes em ambos os grupos era natural do estado do Rio de Janeiro e tinha renda mensal semelhante. A maioria dos pacientes em ambos os grupos tinha ou o ensino fundamental completo ou o ensino médio (Tabela 2). Todos os pacientes tinham excelente à aderência ao acompanhamento na clínica de anticoagulação do INC.

**Tabela 2.** Variáveis epidemiológicas segundo grupo I e grupo II

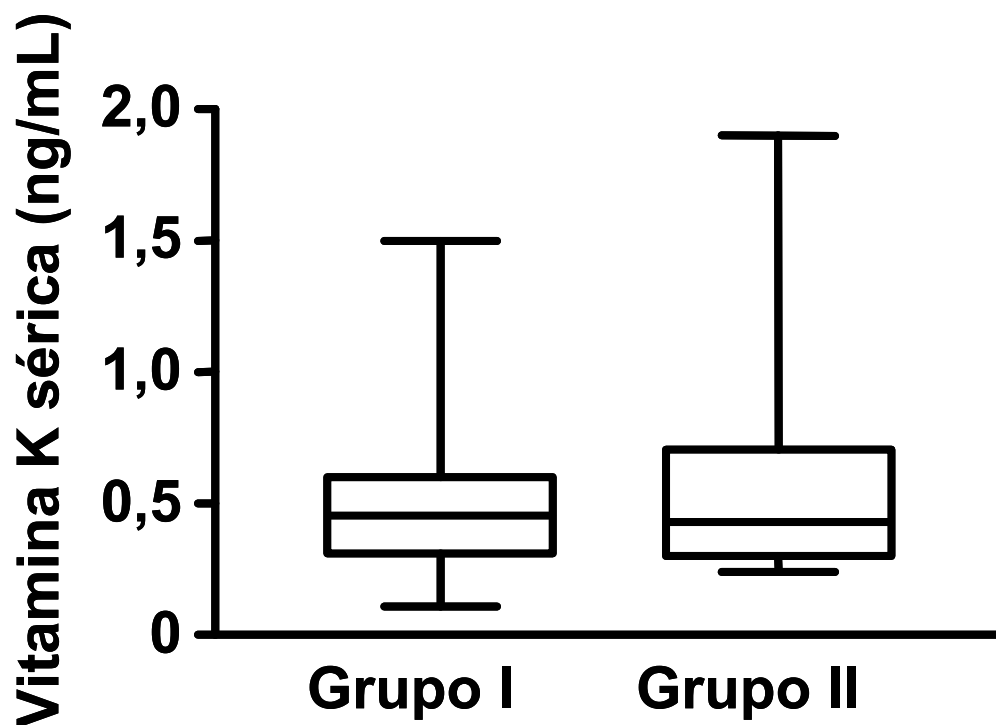
	<b>Caso (n=26)</b>	<b>Controle (n=27)</b>
Naturalidade	Rio de Janeiro - 76,9%	Rio de Janeiro - 70,4%
	São Paulo - 3,8%	Ceará - 7,4%
	Bahia - 7,7%	Paraíba - 7,4%
	Pernambuco - 3,8%	Bahia - 3,7%
	Maranhão - 3,8%	Minas Gerais - 3,7%
		Pará - 3,7%
		Espanha - 3,7%
Renda mensal (reais)	982,00	978,00
Escolaridade	Fund.Incompl.- 18,2%	Fund.Incompl.- 22,2%
	Fund.Comp.- 40,9%	Fund.Comp.- 37,0%
	Médio- 31,8%	Médio- 40,7%
	Superior- 9%	Superior- 3,7%

Como esperado pelo critério de seleção, a dose semanal de varfarina utilizada pelos pacientes do grupo I foi maior que no grupo II. O valor médio de INR foi menor no grupo I indicando sua resistência ao efeito clínico da varfarina. Não foram encontradas diferenças em relação a idade, nível sérico de vitamina K e número de dentes remanescentes na cavidade oral em relação aos dois grupos (Tabela 3; Figura 7).

**Tabela 3.** Variáveis clínicas contínuas segundo grupo I e grupo II

	Caso (n=26)	Controle(27) (n=27)	Valor de P
Dose Varfarina (mg/sem)	97 ± 59	32 ± 11	<0,0001
INR	2,2 ± 0,7	2,7 ± 0,6	0,004
Vitamina K (ng/mL)*	0,45 (0,29)	0,43 (0,41)	>0,05
Idade (anos)	42,6 ± 9,3	46,4 ± 10,5	>0,05
N <sup>o</sup> dentes	22 ± 7	21 ± 7	>0,05

\* Expresso em mediana (amplitude inter-quartil). Demais variáveis expressas como média ± desvio-padrão.



**Figura 7. Vitamina K sérica vs. resistência a varfarina.** Não houve diferença significativa entre os valores de vitamina K sérica entre pacientes com (Grupo I) ou sem resistência a vitamina K (Grupo II).



A causa mais frequente para o uso de anticoagulação oral nos dois grupos estudados foi prótese valvar mecânica (Tabela 4).

A DP foi mais prevalente no grupo I (77%) que no grupo II (48%). Quanto à gravidade da DP, não houve diferença significativa entre os pacientes que apresentavam DP entre os grupos I e II. Não foram encontradas diferenças em relação a etnia, tabagismo, prevalência de diabetes ou de hipertensão, e de sexo masculino entre os dois grupos estudados (Tabela 4).

**Tabela 4.** Variáveis clínicas categóricas segundo grupo I e grupo II

		<b>Caso</b>	<b>Controle</b>	<b>Valor de P</b>
		<b>(n=26)</b>	<b>(n=27)</b>	
Patologias	Prótese mecânica	19	25	>0,05
	Prótese mecânica + FA	3	1	
	FA	1	-	
	Plastia mitral	1	-	
	Filtro de veia cava	1	-	
	Cardiopatia congênita	1	1	
Etnia	Branco	12	17	>0,05
	Pardo	8	8	
	Negro	6	2	
Tabagismo	Sim	20	21	>0,05
	Não	6	6	
HAS	Sim	13	15	>0,05
	Não	13	12	
Diabetes	Sim	3	3	>0,05
	Não	23	24	
<b>DP</b>	<b>Sim</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>0,03</b>
	<b>Não</b>	<b>6</b>	<b>14</b>	
Gravidade	Leve	7	3	>0,05
	Moderada	4	1	
	Grave	9	9	
Sexo	Masc	9	6	>0,05
	Fem	17	21	

DP, doença periodontal; FA, fibrilação atrial; HAS, hipertensão arterial

Não foram encontradas diferenças em relação à frequência de uso de amiodarona, anticonvulsivante, digoxina e estatina entre os dois grupos estudados (Tabela 5).

**Tabela 5.** Uso de medicamentos segundo grupo I e grupo II.

		<b>Caso (n=26)</b>	<b>Controle (n=27)</b>	<b>Valor de P</b>
Amiodarona	Sim	2	0	>0,05
	Não	24	27	
Anticonvulsivante	Sim	5	1	>0,05
	Não	21	26	
Digoxina	Sim	5	6	>0,05
	Não	21	21	
Estatina	Sim	2	4	>0,05
	Não	24	23	

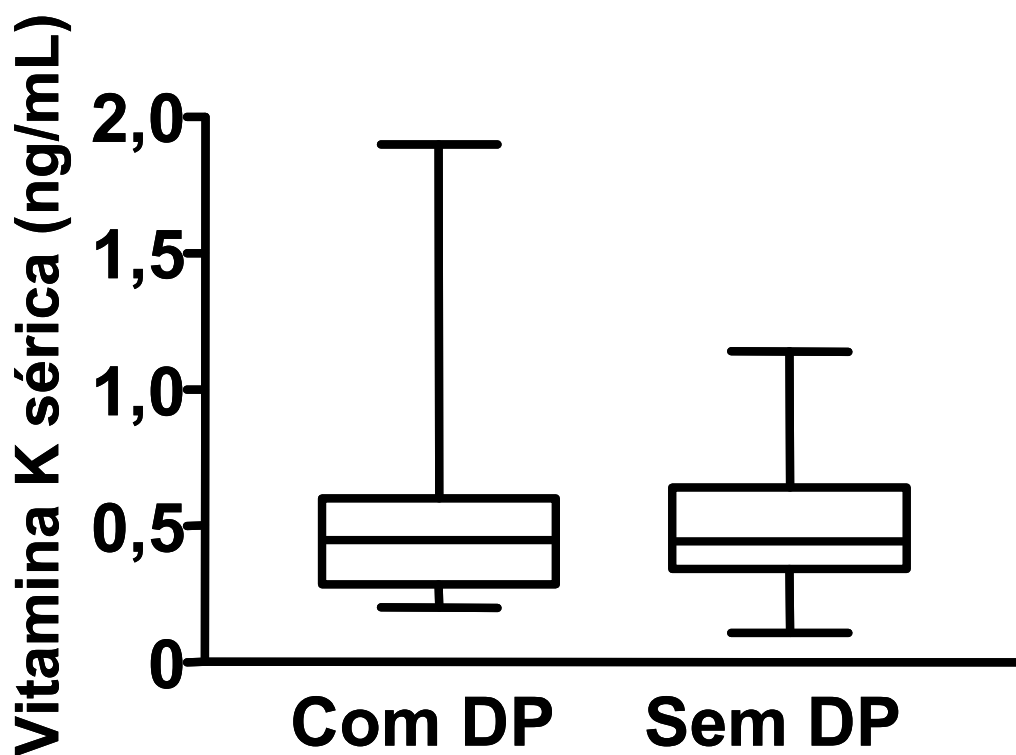
## 5.2. Variáveis clínicas conforme presença de DP

Não foram encontradas diferenças em relação à dose de varfarina, INR, ou nível sérico de vitamina K em relação aos pacientes com ou sem DP (Tabela 6; Figura 8). Houve tendência dos pacientes com DP serem mais velhos e terem menor número de dentes remanescentes na cavidade oral que o grupo de pacientes sem DP (Tabela 6).

**Tabela 6.** Variáveis clínicas segundo conforme presença ou ausência da DP.

	DP		Valor de P
	Sim (n=33)	Não (n=20)	
Dose Varfarina (mg/sem)	65 ± 29	61 ± 79	>0,05
INR	2,4 ± 0,7	2,6 ± 0,8	>0,05
Vitamina K (ng/mL) *	0,45 (0,32)	0,44 (0,30)	>0,05
Idade (anos)	46,6 ± 9,8	41,1 ± 9,7	0,05
N <sup>o</sup> dentes	20 ± 7	24 ± 7	0,05

\* Expresso em mediana (amplitude inter-quartil). Demais variáveis expressas como média ± desvio-padrão.



**Figura 8. Vitamina K sérica vs. DP.** Não houve diferença significativa entre os valores de vitamina K sérica entre pacientes com ou sem doença periodontal.

Os pacientes com maior gravidade de DP eram mais velhos e tinham menor número de dentes remanescentes que indivíduos sem DP ou com DP de grau leve. Não foram encontradas diferenças em relação à dose de varfarina, INR, e nível sérico de vitamina K entre pacientes com forma leve ou grave de DP (Tabela 7).

**Tabela 7.** Variáveis Clínicas segundo gravidade da DP.

	<b>Condição Periodontal</b>				<b>Valor de P</b>
	<b>Sem DP (n=20)</b>	<b>DP grau 1 (n=10)</b>	<b>DP grau 2 (n=5)</b>	<b>DP grau 3 (n=18)</b>	
Dose Varfarina (mg/sem)	61 ± 79	66 ± 23	71 ± 18	64 ± 35	>0,05
INR	2,6 ± 0,8	2,3 ± 0,4	1,9 ± 0,6	2,5 ± 0,7	>0,05
Vitamina K (ng/mL)*	0,44 (0,30)	0,33 (0,28)	0,55	0,51 (0,33)	>0,05
<b>Idade (anos)</b>	<b>41 ± 10</b>	<b>41 ± 10</b>	<b>46 ± 10</b>	<b>50 ± 8</b>	<b>0,02</b>
<b>N<sup>o</sup> dentes</b>	<b>24 ± 7</b>	<b>25 ± 5</b>	<b>20 ± 8</b>	<b>17 ± 7</b>	<b>0,007</b>

\* Expresso em mediana (amplitude inter-quartil). Demais variáveis expressas como média ± desvio-padrão.

## 6. Discussão

### 6.1. Características clínicas da população

As principais causas de anticoagulação oral na prática clínica são fibrilação atrial, presença de trombos murais cardíacos ou próteses valvares mecânicas e eventos tromboembólicos prévios. O objetivo deste tratamento seria evitar novos eventos tromboembólicos que poderiam ser catastróficos para a população, com importantes seqüelas neurológicas ou mesmo o óbito. Não é isenta de risco, sabendo-se que os eventos hemorrágicos, principalmente no sistema nervoso central, são os mais temidos. Assim, ao ser iniciada a anticoagulação oral, o médico deve sempre pesar com seu paciente riscos e benefícios, no caso, o benefício de se evitar eventos tromboembólicos face ao risco de uma eventual complicação hemorrágica.

Quando analisamos a população deste estudo, observamos que quase a totalidade das indicações de anticoagulação oral se correlaciona com cirurgias cardíacas, traduzindo a prática clínica do INC, um Instituto de tratamento cardiológico essencialmente cirúrgico. Assim, mais de 90% dos pacientes são anticoagulados devido à presença de prótese valvar mecânica, e um único paciente com indicação clínica isolada (FA). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as indicações de anticoagulação oral quando comparamos pacientes com resistência à ação de varfarina (grupo I) e grupo controle (grupo II). Um dado preocupante decorre desta informação de que as próteses metálicas são a principal causa de anticoagulação oral nesta população – estes pacientes necessitariam manter o INR entre 2,5 e 3,5. No entanto, observamos que no grupo I, apesar das grandes doses de varfarina, o INR médio encontra-se abaixo do nível terapêutico, e em média com níveis inferiores ao observado no grupo II. Este fato, por si só, justifica a necessidade imperativa de se avaliar novas e possíveis causas corrigíveis associadas à aparente resistência à ação da varfarina nesta população.

Em relação à idade, mais uma vez destacamos uma particularidade da população atendida no INC. Com uma assistência voltada para pacientes cirúrgicos, a faixa etária dos pacientes em anticoagulação oral é de jovens, na

quinta década de vida (em torno de 45 anos de idade), contrapondo-se ao que habitualmente se vê na prática clínica, onde a fibrilação atrial de maior risco, acometendo idosos, seria a maior preocupação. Neste aspecto, o INC conta com a vantagem de eventos hemorrágicos potencialmente menos graves ou freqüentes, ao atender esta população mais jovem. Mais uma vez não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes do grupo I e II quando comparamos a faixa etária.

Ainda no tocante à caracterização clínica desta população, não houve diferença entre o sexo, naturalidade, renda ou escolaridade entre os dois grupos. Este dado afastaria a presença de outros fatores relacionados à aderência e entendimento do uso da medicação, que poderiam ser aventados como justificativa para a disparidade da dose necessária para anticoagulação adequada. E mais uma vez, destaca um aspecto peculiar da população atendida no INC: embora com renda mensal baixa, em torno de um salário mínimo entre os dois grupos, a maior parte dos pacientes teve acesso ao menos ao ensino fundamental, facilitando o entendimento do tratamento proposto. Isso talvez tenha ocorrido porque falamos de uma população jovem, a maior parte natural do estado do Rio de Janeiro (mais de 70% em ambos os grupos), onde de alguma forma é mais fácil o acesso ao ensino, em relação a outras áreas mais carentes, como o Nordeste brasileiro.

Doenças intercorrentes, metabolismo hepático alterado, mudanças na alimentação, além de características genéticas de cada indivíduo podem estar relacionados à resistência à ação da varfarina. Não foram selecionados neste estudo pacientes com outras intercorrências clínicas ou hepatopatias, e os polimorfismos genéticos não foram avaliados, pelo custo e complexidade incompatíveis com este trabalho. Além disso, ainda que reconhecidos como importantes, os mecanismos genéticos para resistência à varfarina não são bem entendidos até o momento, e é provável que exista mais de um mecanismo envolvido. De forma bastante singela, a etnia foi avaliada como uma inferência de variações genéticas que pudessem interferir na resposta à varfarina. Observamos que a raça branca foi a mais comum em ambos os grupos, e que de qualquer forma não houve diferença entre sua distribuição comparando os grupos I e II.

Medicamentos habitualmente utilizados na prática clínica cardiológica, como digoxina, estatina e amiodarona também poderiam alterar o efeito da varfarina, e dificultar a obtenção do INR terapêutico. Além dessas, outras drogas de uso crônico, como anticonvulsivantes poderiam ter o mesmo efeito. Observamos que o uso destas drogas foi particularmente infrequente nesta população como um todo, mais uma vez sem diferença entre os grupos I e II, afastando mais uma possível causa que justificasse necessidade maior de varfarina no grupo I.

Da mesma forma que a medicação, alimentos ricos em vitamina K podem estar associados à resistência à ação da varfarina. Embora não tenha sido realizado o controle quantitativo nutricional, através de recordatórios de 24 horas, os pacientes eram orientados e questionados em todas as consultas no ambulatório de anticoagulação quanto à ingestão de couve, espinafre, beterraba, vagem, repolho e fígado animal, entre outros, com uma concordância subjetiva geral de que esses alimentos seriam evitados em ambos os grupos. Doenças disabsortivas crônicas ou pontuais, com diarreia, que poderiam reduzir a absorção da varfarina, também não estiveram presentes ao longo do estudo.

Qualquer estado pró-trombótico adquirido ou congênito poderia alterar ou dificultar o efeito clínico da varfarina. Não havia em ambos os grupos pacientes gestantes, com doenças auto-imunes ou anticorpo antifosfolípídeo, doenças inflamatórias crônicas, síndrome nefrótica, neoplasias, ou com história de trauma ou imobilizações recentes. Em relação às doenças sistêmicas pró-trombóticas (DM e HAS) e ao tabagismo, não encontramos diferenças significativas entre os grupos I e II. Infelizmente, e mais uma vez, não foi possível avaliar fatores pró-trombóticos congênitos, como presença do fator V de Leiden, ou deficiência de proteínas C e S, mas a história clínica não sugeria estas alterações (não encontramos pacientes com eventos tromboembólicos ou abortamentos de repetição).

A não adesão ao tratamento vem a ser a causa mais frequente da resistência varfarínica. Segundo Silva RP (2011) que trabalhou com pacientes desta mesma instituição, as causas mais citadas para a não adesão foram o tratamento de longa duração levando ao difícil segmento, pacientes desinformados tanto quanto à doença e seu tratamento, depressão, dificuldade no tratamento dentário necessitando de intervalos para a suspensão da

varfarina e o acolhimento médico-paciente. O grupo que participou do atual estudo relatou 100% de adesão ao tratamento, sendo capaz de demonstrar verbalmente a dose diária da varfarina, confirmando sua presença às consultas para controle do INR através do cartão de ACO. Neste cartão são registradas as datas das visitas, a dose em uso e o resultado do INR, além dos outros fatores controlados pela clínica de ACO. Como já discutido, grande parcela dos pacientes apresentava-se com regular nível de escolaridade, sendo minimamente capacitados a compreender e acompanhar o tratamento profilático de eventos tromboembólicos com a varfarina. Assim, diferente do descrito por Silva, RP (2011), esta amostra de pacientes mostrou-se conhecedora dos riscos da não adesão de uma maneira geral, conscientes da necessidade da profilaxia antibiótica para o tratamento odontológico, relatando atenção à dieta relativa à variação de vitamina K que interfere no ACO e bastante animados com a oportunidade de receber o tratamento periodontal no INC após o diagnóstico de sua periodontite, sem necessitar suspender o anticoagulante.

## **6.2. Avaliação da vitamina K sérica**

A partir da verificação em estudo prévio deste mesmo autor que a terapia periodontal em pacientes com aparente resistência à ação da varfarina elevou o seu INR, permitindo inclusive a redução da dose de varfarina em uma parcela do grupo testado, foi criada a hipótese de que a DP seria mais um fator a ser controlado em pacientes com anticoagulação oral. Associando este dado com os trabalhos de Gibbons&Macdonald (1960), que tratou da interação bacteriana, e da produção de vitamina K para atender a um dos patógenos mais frequentes na DP (*Prevotella intermídia*) (Alves 2003), buscamos a associação entre resistência à ação da varfarina, DP e níveis de vitamina K. A avaliação de vitamina K em pacientes com DP foi realizada inicialmente por Andrew R. (1998), que comparou sua concentração no sulco gengival de pacientes adultos portadores de periodontite, analisando sulcos saudáveis e sulcos com bolsas periodontais profundas (>6mm), verificando que a quantidade média de vitamina K no fluido do sulco gengival de sítios doentes foi de 406 pg, enquanto que nos sítios saudáveis foi de 80 pg.



Considerando o grau de exposição de tecido conjuntivo que acontece na DP e a perda de tecido epitelial nas bolsas periodontais em atividade, esperaríamos uma área significativa de exposição de tecido conjuntivo permitindo maior comunicação entre os tecidos orais e a corrente sanguínea, com conseqüente aumento da concentração de vitamina K no plasma de pacientes com resistência à varfarina, traduzida por uma necessidade de dose maior ou igual a 70 mg semanais para alcançar INR terapêutico. No entanto, segundo os resultados laboratoriais deste estudo, verificamos que o aumento na quantidade de vitamina K no fluido de bolsas periodontais não foi capaz de interferir no nível sérico de vitamina K, não sendo possível confirmar a hipótese inicial do mecanismo responsável pela resistência à varfarina, provavelmente devido a variações na metodologia empregada para avaliação da vitamina K.

Além disso, não foi possível a identificação dos patógenos responsáveis pela DP em nossa população - sendo a *Prevotella intermídia* o patógeno responsável pela produção de vitamina K no sulco gengival, seria interessante demonstrá-la como mais prevalente nos indivíduos com resistência à ação da varfarina.

Podemos ainda considerar as limitações de um estudo observacional, não controlado, com número reduzido de pacientes, incapaz de ajustar todos os outros mecanismos conhecidos responsáveis pela resistência à ação da varfarina, principalmente os genéticos, com onerosa e complexa avaliação.

### **6.3. Prevalência de doença periodontal**

Como foi dito anteriormente, qualquer estado pró-trombótico adquirido poderá alterar ou dificultar o efeito clínico da varfarina. A periodontite é uma doença de origem inflamatória e infecciosa, que na sua evolução natural pode levar anos fazendo gatilhos de bacteremia, se apresentando em surtos de agudização, destruindo os tecidos de suporte dos dentes envolvidos e promovendo respostas inflamatórias e imunológicas em níveis suficientes para favorecer eventos tromboembólicos no sistema cardiovascular até chegar a perda do dente em questão. A população assistida no INC se apresenta em sua maioria dentro deste quadro, já que não alcança o tratamento necessário para a manutenção de sua saúde bucal, apresentando uma prevalência de DP

em torno de 80%. Estudos da Organização Mundial de Saúde (1991) demonstraram resultados heterogêneos entre a prevalência de DP na Europa, EUA, e América Latina. Apesar das grandes diferenças entre os países as formas mais graves de DP ocorrem em apenas 10 e 15% dos casos, com maior disseminação de gengivite e de periodontite leve (30%) na maior parte dos locais avaliados (Wolf 2006).

Este dado de saúde bucal precária em nossa população pode ser observado quando encontramos prevalências elevadas de DP em ambos os grupos estudados, atingindo 76,9 % de prevalência no grupo I, resistente à ação da varfarina, comparado a 48% no grupo controle. Esta diferença foi estatisticamente significativa, apontando para a necessidade de mais estudos que esclareçam os mecanismos pelos quais a DP poderia interferir na resistência à ação da varfarina. Embora a gravidade da DP não tenha sido diferente entre os dois grupos, a prevalência de DP moderada a grave em nossa população é considerada elevada, chegando a 60% no grupo I e 76% no grupo II.

No entanto, quando comparamos pacientes com DP versus pacientes saudáveis, não encontramos diferenças entre doses de varfarina, níveis de INR e de vitamina K sérica, demonstrando que sem dúvida alguma, a DP não pode ser o único fator explicativo para a resistência à ação da varfarina, e mais, talvez a possível associação entre DP e resistência cumarínica, possa de fato ser justificada por outro fator associado, e DP seria na verdade um fator confundidor.

A prática clínica nos faz pensar de outra maneira, embora a justificativa teórica ainda não tenha sido encontrada. Citando dados não descritos nesta tese e ainda não publicados, mais uma vez é surpreendente observar que, nos pacientes deste estudo nos quais foi iniciado o tratamento periodontal de urgência, cujos dentes apresentavam perda total de suporte ósseo pela DP, ocorreu uma variação do INR inicial em torno de 2.5 para um INR acima do nível desejado (4,0), sem alteração da dose da varfarina, apenas uma semana seguinte à extração dos elementos mais afetados. Tanto agora no atendimento aos pacientes desta amostra, como no estudo anterior deste mesmo autor, verifica-se que a simples orientação de higiene e a inclusão de solução oral de clorexidina (0,12%) para bochechos duas vezes ao dia durante 15 dias, com o

objetivo de reduzir a ação microbiana, a inflamação e o sangramento espontâneo do tecido gengival, já elevam o INR, sugerindo a participação da microbiota neste evento.

Resta-nos propor novos mecanismos que confirmem esta tese, embasando melhor um novo trabalho, avaliando em números a resposta ao tratamento da DP e orientando médicos e seus pacientes com medidas simples de controle da saúde bucal, que poderiam contribuir com um tratamento tão delicado em termos de benefícios e conseqüências mórbidas, quanto a anticoagulação oral.

#### **6.4. Limitações**

Este estudo foi observacional, não randomizado, o que poderia permitir amostras viciadas em relação aos fatores de risco conhecidos na resistência à ação da varfarina. Alguns fatores não modificáveis não puderam ser observados, como os polimorfismos genéticos, devido à complexidade e custo desta análise.

A dosagem de vitamina K no fluido do sulco gengival, proposta inicial desta pesquisa, não foi possível pela impossibilidade de importação da balança necessária para esta aferição. A dosagem de vitamina K sérica foi realizada com o objetivo de substituir esta informação, mas limitações técnicas desta análise podem ter interferido no resultado desta tese (fotosensibilidade, envio de amostras para análise em outro estado, entre outros).

A identificação da microbiota relacionada à DP em nossa população seria interessante, auxiliando nas hipóteses que justificam a presença de bactérias produtoras de vitamina K na cavidade oral.

A avaliação da resposta ao tratamento da DP também poderia ratificar a influencia da saúde bucal na resposta à anticoagulação oral.

#### **6.5. Implicações clínicas**

As amostras retiradas da clinica de anticoagulação do INC demonstraram maior prevalência de DP no grupo de pacientes com resistência parcial à varfarina. Este fato reforça a importância do controle da saúde bucal

de pacientes candidatos ao uso de varfarina e também a urgência em capacitar cirurgiões dentistas para o atendimento destes pacientes, facilitando a ação da varfarina, assim como liberando estes pacientes de infecções bucais responsáveis por grande risco para o seu coração.

## 7. Conclusões

Verificamos que, apesar do nível de vitamina K sérico não se apresentar significativamente diferente entre os grupos com e sem resistência ao uso de varfarina, constatamos alta prevalência da DP no grupo que se apresentava com resistência parcial à varfarina, sugerindo uma possível interferência desta patologia no efeito da droga em questão.

Não houve diferença, contudo, entre os níveis de INR, dose de varfarina e níveis séricos de vitamina K em relação à gravidade da DP.

## 8. Referências

Alves ACBA. [Análise da diversidade genética de Prevotella intermedia em indivíduos com doença periodontal](#), 2003. Tese Mestrado Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia. Campinas 2003.

Alving BM, Strickler MP, Knight RD, Barr CF, Berenberg JL, Peek CC. Hereditary warfarin resistance. Investigation of rare phenomenon. **Arch Intern Med** 1985; 145:499–501.

Beck JD, Koch GG, Rozier RG, Tudor GE. Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. **J Periodontol** 1990; 61:521-8

Beck JD, Offenbacher S, Garcia R et al. Periodontal Disease and Cardiovascular Disease. **J Periodontol**, 1996; 67:1123-37.

Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia, R. Periodontitis: A Risk Factor for Coronary Heart Disease? **Annals of Periodontology** 1998; 3:127-41.

Becker RC, Fintel DJ, Green D. Terapia Antitrombótica, 3ª edição 2004. Ed. de **Publicações Científicas Ltda.** RJ. cap.9

Bulário eletrônico da Anvisa. Ministério da Saúde. <http://www.bulario.bvs.br>, 2004.

Cain D, Hutson SM, Wallin R. Warfarin resistance is associated with a protein component of the vitamin K 2,3-epoxide reductase enzyme complex in rat liver. **Thromb Haemost** 1998; 80:128–133

Comp PC. Coumarin induced skin necrosis. Incidence, mechanism, management and avoidance. **Drug Safety** 1993; 8:128-35.

[Custódio das Dôres SM](#), [Booth SL](#), [Martini LA](#), [de Carvalho Gouvêa VH](#), [Padovani CR](#), [de Abreu Maffei FH](#), [Campana AO](#), [Rupp de Paiva SA](#). Relationship between diet and anticoagulant response to warfarin: a factor analysis. **Eur J Nutr.** 2007;46:147-54.

Daly AK, Aithal GP. Genetic regulation of warfarin metabolism and response. **Semin Vasc Med** 2003; 3:231–8.

Diab F, Feffer S. Hereditary warfarin resistance. **South Med J** 1994; 87:407–9.

Drake CW, Hunt RJ, Koch GG. Three-year tooth loss among black and white older adults in North Carolina. **J Dent Res** 1995; 74:675-80.

Erkan D, Ortel TL, Lockshin MD. Warfarin in antiphospholipid syndrome – time to explore new horizons. **J Rheumatol** 2005 ; 32: 208-12.

Genco RJ, Rose LE, Cohen DW. **Medicina Periodontal**. 1.Edição. Ed. Santos. 2002. São Paulo. p.63-135

Gibbons RJ, Macdonald JB. Hemin and Vitamin K compounds as required factors for the cultivation of certain strains of *Bacteroides Melaninogenicus*. **Journal of Bacteriology** 1960; 80:164-70.

Guyton AC, Hall JE. **Tratado de Fisiologia Médica**. Décima edição. Ed. Guanabara Koogan S.A. 2002. cap.14 p.136-54.

Herzberg M, Meyer M. Dental Plaque, Platelets and Cardiovascular Disease. **Annals of Periodontology** 1998; 3:151-60.

Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. **Chest** 1995; 108(suppl 4):231S–34S.

Hotzz Érika. Relação da doença periodontal com a anticoagulação oral e os benefícios do tratamento periodontal em pacientes anticoagulados. Dissertação de Mestrado.Odontologia; 2009.UERJ

Hulse ML. Warfarin resistance: diagnosis and therapeutic alternative. **Pharmacotherapy** 1996; 16:1009–17.

Kolembrandt, P.E., Andersen, R.N., Clemons, D.L. Potential role of functionally similar coaggregation mediators in bacterial succession, IN:Newman, H.N. & Wilson, M., eds. Dental Plaque Revisited. Cardiff: Bioline, pp. 171-186. (1999)

L. da Luz, Protásio RM, Laurindo Chagas ACP. **Endotélio e Doença Cardiovascular**. 2003. Ed. Atheneu..Cap 1, p.4, cap.27,p.349.

Lefrere JJ, Horellou MH, Conard J, Samama M. Proposed classification of resistance to oral anticoagulant therapy. **J Clin Pathol** 1987; 40:242.

Lindhe J, Karring T, Lang NP. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. Ed. Guanabara Koogan Quarta Edição. Rio de Janeiro. 2005. p. 4 a 119.



Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. **Clin Microbiol Rev.** 2000;13:547-58

Locker D, Leake JL. Risk indicators and risk markers for periodontal disease experience in older adults living independently in Ontario, Canada. **J Dent Res.** 1993; 72:9-17.

Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H, Vescler M, Lubetsky M, Rechavi G, et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. **Blood** 2007; 109:2477-80.

Loesche W. Periodontal disease as a risk factor for heart disease. **Compendium.** 1994; 15:976-85

Machion L, Freitas PM, Cesar Neto JB, Nogueira Filho GR, Nociti Jr. FH. A influência do sexo e da idade na prevalência de bolsas periodontais. **Pesq Odont Bras** 2000; 14: 33-37.

Manser B, Rateitschak KH. Langzeitresultate nach Parodontitistherapie. **Schweiz Monatsschr Zahnmed.** 1996; 106: 726-732.

Melmon KL, O'Reilly RA. Drug interaction involving oral anticoagulation. In: Melmon KL, editor. Cardiovascular Drug Therapy, Philadelphia; FA Davis, 1975:23-41.

Olusegun O. An algorithm for managing warfarin resistance. **The Cleveland Clinic Foundation** 2009; 76,12:724-30.

O'Reilly RA. The second reported kindred with hereditary resistance to oral anticoagulant drugs. **N Engl J Med** 1970; 282: 1448–1451.

O'Reilly RA. Drug interaction involving oral anticoagulation. In: Melmon KL, editor. **Cardiovascular Drug Therapy**, Philadelphia; FA Davis, 1975; 23–41.

Page R. The pathobiology of periodontal disease may affect systemic disease: inversion of a paradigm. **Annals of Periodontology** 1986; 3:108-20.

Petursson S, Hodges SJ, Harrington D, Hopper C, Henderson B, Harris M. Phylloquinone, vitamin K<sub>1</sub> content of young adult jaw bone. **Journal of Dental Research** 1994; 73: 847.

Rawlinson A, Walsh TF, Lee A, Hodges SJ. Phylloquinone in gingival crevicular fluid in adult periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology** 1998; 25:662–5.

Retti AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korezekwa KR. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allele variant of CYP2C9. **Pharmacogenetics** 1994; 4: 39–42

Robinson A, Liau FO, Routledge PA, Backhouse G, Spragg BP, Bentley DP. Lipids and warfarin requirements. **Thromb Haemost** 1990; 63:148–49.

Sallum AW, Martins AG, Sallum EA. **Periodontia Médica, uma abordagem integrada**. 2004. Editora SENAC, São Paulo. cap.I, p.23,24

Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. **N Engl J Med** 2008; 358:999–1008.

Silva Filho PM, Silva EA, Weksler C, Drable SM, Tura BR, Fonseca MG, Cunha AB, Fischer RG. Interferência da Doença periodontal na Anticoagulação Oral em Pacientes Cardiopatas. **Rev Port Cardiol** 2007; 26(10):977–89.

Silva RP. Fatores subjetivos e comorbidades psiquiátricas: influência na adesão a anticoagulação oral por pacientes reumáticos portadores de prótese cardíaca metálica, 2011. Tese (Mestrado em Cardiologia e Infecção) FIOCRUZ/IPEC/INC, Rio de Janeiro, 2011.

Swain SL. Lymphokines and the immune response: the central role of interleukin – 2. **Curr Opin Immunol** 1991; 3:304-10.


Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. **Clin Pharmacokinet** 2001; 40:587–603.

Tondato F. Interação de fármacos e alimentos com warfarina. **Rev Soc Cardiol** 2004; 5: 770-8.


Uzeda, M. **Microbiologia oral. Etiologia da Cárie, Doença Periodontal e Infecções Endodônticas**. 2002.MEDSI Editora Médica e Científica Ltda. p. 81 a 85.

Wolf HF, Edith M, H. Rateitschak Klaus H. Periodontia tema do cap.In: Autores do livro.**Coleção Artmed de Atlas Coloridos de Odontologia** 2006.3ª EDIÇÃO – Porto Alegre: Artmed.p.4 -18.

## Anexo I. Protocolo de anticoagulação oral do Instituto Nacional de Cardiologia

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

- Só dar início ao tratamento com anticoagulante oral após a realização dos exames a seguir : TAP/INR, PTTa, dosagem de fibrinogênio plasmático, d-dímero, hemograma com contagem de plaquetas e hepatograma;
- O tratamento deverá ser iniciado com uma dose de 2,5 a 5,0 mg/dia de warfarina sódica para pacientes adultos. Crianças e adolescentes com menos de 50 kg deverão receber uma dose inicial de 0,09 mg/kg/dia do medicamento;
- O 1º exame de controle do INR deverá ser feito entre o 5º e 7º dia após o início do uso do medicamento;
- Caso o INR alvo terapêutico tenha sido alcançado, realizar controle clínico-laboratorial a cada 2 semanas no primeiro mês de tratamento e a cada 4-7 semanas nos meses subsequentes, em função da patologia de base do paciente;
- O paciente deverá ser orientado a procurar o Ambulatório de Anticoagulação do INCL, fora da consulta agendada, caso apresente sinais e/ou sintomas de sangramento anormal ou trombose, não devendo alterar a dose prescrita ou suspender a medicação por conta própria;
- Caso o INR alvo terapêutico não tenha sido alcançado, realizar os ajustes da dosagem do warfarin, em conformidade com o Anexo 3;
- Nesta situação, sempre verificar se existem justificativas para flutuação do INR encontrado, avaliando a necessidade de alteração da dose prescrita :
  - Alteração da dieta
  - Nova associação medicamentosa e alteração de dose dos medicamentos associados
  - Uso de álcool
  - Doença intercorrente: insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática, doença gastrointestinal, distúrbios tireoidianos, viroses respiratórias e intestinais ( principalmente em crianças )
  - USO IRREGULAR OU INDEVIDO

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

## 2 – INR Alvo Terapêutico

Patologia	Tempo de anticoagulação	INR alvo terapêutico
Síndrome de Anticorpo Anti-Fosfolípido ( SAF )	Contínuo	<b>3-4</b>
Prótese Biológica	3 meses	<b>2 - 3</b>
Prótese Mecânica Aórtica	Contínuo	<b>2 – 3</b>
Prótese Mecânica Mitral	Contínuo	<b>2,5 – 3,5</b>
Dupla Prótese Mecânica	Contínuo	<b>2,5 – 3,5</b>
Fibrilação Atrial / Flutter Atrial	Contínuo	<b>2 – 3</b>
Trombose Venosa Profunda	6 a 12 meses	<b>2 – 3</b>
Embolia Pulmonar	6 a 12 meses	<b>2 – 3</b>
Grande Aurícula Esquerda	Contínuo	<b>2 – 3</b>
Cardiomiopatia Dilatada	Avaliar clinicamente	<b>2 - 3</b>
Trombo de VE	Avaliar clinicamente	<b>2 - 3</b>
Próteses Vasculares		<b>2-3</b>


INÍCIO – ADULTO: 2,5 5mg/dia - ADOLESCENTE E CRIANÇA : abaixo de 50 k – 0,09 mg/kg/dia

1º INR – 5º a 7º dia após início do medicamento.

Qdo INR alvo alcançado, controle clínico laboratorial- 2/2 semanas no 1º mês - 4/7 semanas meses subsequentes

Qdo INR fora alvo- reajustar dose; Procurar justificativa:


- Alteração dieta ou da dose, nova associação medicamentosa, álcool, uso irregular ou indevido, doença intercorrente.

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

**1 - INR ABAIXO DO ALVO TERAPÊUTICO ( abaixo de 10% do limite inferior do INR**


**alvo terapêutico):**

- Investigar sinais e sintomas clínicos de eventos tromboembólicos ( AVC , TEP , TVP, etc ). Caso presentes, encaminhar o paciente para atendimento imediato no SPA do INCL, onde serão requisitados os exames de imagens pertinentes, dosagens de d-dímero e fibrinogênio;
- Caso ausentes, investigar causas de falha terapêutica, conforme Anexo 2;
- Avaliar aumento da dose total semanal do warfarin em 10% a 20%;
- Agendar retorno para reavaliação em 8-15 dias;
- Se, após a reavaliação, o INR ainda estiver abaixo do alvo terapêutico, fazer um aumento de mais 10% da dose total semanal, com controle a cada 8-15 dias , até atingir o INR alvo, corrigindo sempre de acordo com esse esquema;
- Caso tenha alcançado o INR alvo, manter a dose prescrita e marcar nova avaliação em 04 semanas;

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

**2 – INR ACIMA DO INR ALVO TERAPÊUTICO CURSANDO SEM SANGRAMENTOS MAIORES ( hemorragia digestiva, hematúria maciça, hemorragia pulmonar, hemorragia cerebral, epistaxe volumosa, hemartrose ). Considerar como sangramentos menores os seguintes eventos : epistaxe discreta, gengivorragia, equimoses, hematomas, escarro hemoptóico, hipermenorréia. Estes achados deverão ser correlacionados com os dados clínico-hematológicos do paciente, afim de caracterizá-los adequadamente.**

- Avaliar a presença de sangramentos, lembrando que as complicações hemorrágicas não costumam ocorrer com INR abaixo de 5,0;
- Avaliar as condições **de risco acrescido** para sangramentos em presença de INR acima do alvo desejado, ao traçar conduta terapêutica :
  - Paciente com mais de 70 anos
  - Sexo feminino
  - Uso concomitante de várias medicações, incluindo os anti-agregantes plaquetários
  - Insuficiência Renal
  - Insuficiência Cardíaca Congestiva
  - Doença Hepática
  - História prévia de hemorragias graves

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>


### **2.1 - INR até 5,0 sem risco acrescido de sangramento ou sangramentos menores**

- Nos pacientes com INR até 3,9 , reduzir a dose total semanal em 10%;
- Nos pacientes com INR entre 4-5, suspender o anticoagulante por 1 dia e reduzir a dose total de warfarin em 10-20%;
- Retornar em 8-15 dias para controle;
- Caso tenha alcançado o INR alvo, manter esta dosagem e marcar consulta em 2 semanas;
- Se persistir com o INR acima do limite superior desejado, reduzir a dose total semanal em 10% , retornando semanalmente para controle clínico-laboratorial até atingir o INR alvo terapêutico.

### **2.2 - INR até 5,0 com risco acrescido de sangramento ou sangramentos menores**

- Administrar 1 mg de Vitamina K por via oral, sabendo-se que a ampola de 1 ml contém 10 mg ( aspirar 0,1 ml com seringa de insulina e administrar com água );
- Suspender o anticoagulante;
- Repetir o INR em 24 horas, o qual deverá estar dentro de níveis terapêuticos;
- Seguir, então, conduta descrita acima em item 2.1;
- Caso o paciente não tenha disponibilidade para repetir o exame em 24 horas, suspender o anticoagulante por 1 dia e reiniciar conforme o item 2.1;
- O paciente deverá ser orientado para realizar investigação de patologia subjacente precipitando sangramentos, lembrando as condições que podem determinar plaquetopenia e/ou plaquetopatia.




 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

**2.3 – INR entre 5,0 – 9,9 sem risco acrescido de sangramento ou sangramentos menores**

- Administrar 1 a 2 mg de Vitamina K ( 0,1 - 0,2 ml da ampola ) por via oral;
- Suspender medicamento por 1 dia;
- Repetir o INR em 24 horas;
- Se o INR estiver dentro do alvo desejado, reintroduzir warfarin com redução de 20 – 30% da dose total semanal;
- Caso o paciente não tenha disponibilidade para repetir o exame em 24 horas, suspender o anticoagulante por 2 dias e reiniciar com redução de 20 - 30% da dose total semanal;
- Reavaliar em 8-15 dias;
- Se o INR ainda estiver acima do alvo terapêutico, reduzir a dose total semanal em 10% , retornando semanalmente para controle clínico-laboratorial até atingir o INR alvo terapêutico.

**2.4 – INR entre 5,0 – 9,9 com risco acrescido de sangramento ou sangramentos menores**


- Administrar 1 a 2 mg de Vitamina K ( 0,1 - 0,2 ml da ampola ) por via oral;
- Suspender medicamento;
- Repetir o INR em 24 horas;
- Caso o INR permaneça acima de alvo terapêutico, repetir aplicação de Vitamina K por via oral nas dose de 1 – 2 mg;

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

- Ao alcançar o alvo terapêutico, liberar o paciente com prescrição de warfarin com redução de 20 a 30% da dose total semanal;
- Agendar retorno impreterivelmente em 7-8 dias;
- Se o INR ainda estiver acima do alvo terapêutico, reduzir a dose total semanal em 10% , retornando semanalmente para controle clínico-laboratorial até atingir o INR alvo terapêutico.
- O paciente deverá ser orientado para realizar investigação de patologia subjacente precipitando sangramentos, lembrando as condições que podem determinar plaquetopenia e/ou plaquetopatia

### **2.5 - INR acima de 10,0 sem risco acrescido de sangramento ou sangramentos menores**


- Administrar 2 a 3 mg de Vitamina K ( 0,2 - 0,3 ml da ampola ) por via oral;
- Suspender medicamento por 1 dia;
- Repetir, impreterivelmente, o INR em 24 horas;
- Se o INR estiver dentro do alvo desejado, reintroduzir warfarin com redução de 30 - 40% da dose total semanal;
- Reavaliar impreterivelmente em 8 dias;
- Se o INR ainda estiver acima do alvo terapêutico, poderá repetir conduta conforme protocolos anteriores;
- Naqueles pacientes que, a despeito do seguimento dos protocolos mencionados acima, ainda mantiverem o INR acima do alvo, considerar a necessidade de

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

- realização de hepatograma, função tireoidiana, exames de hemostasia complementares e investigação das condições clínicas cursando com síndromes disabsortivas.

## **2.6 - INR acima de 10,0 com risco acrescido de sangramento ou sangramentos menores**

- Administrar 5 mg de Vitamina K ( 0,5 ml da ampola ) por via oral;
- Suspender medicamento;
- Realizar de hemograma com contagem de plaquetas para avaliação de indicação de transfusão de Concentrado de Hemácias – hemoglobina abaixo de 7 g/dl e/ou instabilidade hemodinâmica - e de Concentrado de Plaquetas – contagem abaixo de 50.000 em vigência de sangramento ativo na ausência do uso concomitante de anti-agregante plaquetário. Lembrar que o uso de anti-agregantes plaquetários poderão desencadear sangramentos ainda com contagem norma de plaquetas;
- Repetir exame para controle de INR em 6 a 8 horas, através de encaminhamento ao SPA;
- Caso o INR permaneça acima de alvo terapêutico, repetir aplicação de Vitamina K por via oral nas dose de 1 – 2 mg;
- Ao alcançar o alvo terapêutico, liberar paciente com prescrição de warfarin com redução de 30-50% da dose total semanal, com agendamento de retorno em 8 dias;

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

- O paciente deverá ser orientado para realizar investigação de patologia subjacente precipitando sangramentos, lembrando as condições que podem determinar plaquetopenia e/ou plaquetopatia
- Naqueles pacientes que, a despeito do seguimento dos protocolos mencionados acima, mantiverem o INR acima do alvo terapêutico, considerar a necessidade de realização de hepatograma, função tireoidiana, exames de hemostasia complementares e investigação das condições clínicas cursando com síndromes disabsortivas.

**2.7 - Sangramentos Maiores ( presença de hemorragias digestiva, cerebral e/ou pulmonar, hematúria volumosa e derrame pericárdio ) com qualquer INR e sob risco de vida**

- Suspende o Warfarim .
- Encaminhar para internação, onde deverá ser medicado com :
  - Complexo Protrombínico:** 25 UI/kg; correr conforme a orientação do fabricante, **ou**
  - Plasma Fresco Congelado:** 15 a 20 ml/kg até de 8/8horas
  - Vitamina K** na dose de 10 mg - E.V diluída em 50 ml de SF a 0,9%; correr em 30 a 60 minutos
- Realizar hemograma com contagem de plaquetas para avaliação de indicação de transfusão de Concentrado de Hemácias – Hemoglobina abaixo de 7 g/dl e/ou instabilidade hemodinâmica - e de Concentrado de Plaquetas – contagem abaixo de 50.000 em vigência de sangramento ativo;
- Repetir exame para controle de INR em 6 a 8 horas;


- Na presença de INR ainda elevado e sangramento ativo, repetir transfusão de PFC em dose terapêutica associado à Vitamina K;
- Na ausência de sangramento ativo e INR elevado, administrar dose de Vitamina K oral;
- Indicar investigações de patologia de base em caso de sangramentos – lesão ulcerada de tubo digestivo, doença de trato urinário, de árvore respiratória, etc;
- Quando cessado o sangramento e alcançado o INR alvo, reiniciar o Warfarim com 50% da dose total semanal prescrita anteriormente, e retornar em 5 - 7 dias.

## **2.8– Manuseio do Paciente para Realização de Procedimento Cirúrgico de Emergência**

- Suspender o anticoagulante oral;
- Reverter a anticoagulação de acordo com conduta abaixo :
  - Complexo Protrombínico** : usá-lo caso o paciente possua contra-indicação para receber grandes volumes EV, na dose de 25 UI/kg; **ou**
  - Plasma fresco congelado**: 15 a 20 ml/kg até de 8/8 horas, associado à Furosemide E.V, em se tratando de pacientes cardiopatas
  - Vitamina K** na dose de 1-2 mg – VO
- O paciente poderá ser liberado para cirurgia quando INR alcançar níveis de 1,3 a 1,5, caso haja baixo risco de sangramento cirúrgico;

## **2.9 – Manuseio do Paciente para Realização de Procedimento Cirúrgico Eletivo**

- A conduta será estabelecida em função do risco tromboembólico do paciente :
  - Baixo risco** – suspender warfarin 3 a 5 dias antes do procedimento, reintroduzindo-o no pós-operatório;
  - Médio risco/ Alto risco** – suspender warfarin 3 a 5 dias antes do procedimento, iniciando uso de heparina de baixo peso molecular SC , na dos de 40-80 mg/dia, até 24 horas antes do procedimento. Manter a heparina no pós-operatório, reiniciando 12-24 horas após cirurgia, seguida de reintrodução

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

do warfarin e alcance do INR alvo terapêutico por dois dias consecutivos, com suspensão da heparina;

**NOTA:** A via ideal para o uso de Vitamina K é a oral; o seu emprego pela via endovenosa deverá ser feito com cautela, visto ser frequente reações adversas associadas a essa via, em particular as reações anafiláticas, que podem colocar o paciente sob risco de vida. Por outro lado há de se lembrar que quanto maior a dose de Vitamina K empregada, maior a chance de o doente desenvolver resistência ao cumarínico, por até 1 semana. Em pacientes com alto risco tromboembólico, deverá ser considerado o uso concomitante de heparina após o emprego de altas doses de Vitamina K.

**As pacientes com suspeita de gravidez ou em estado gestacional , deverão ser avaliadas pelo Cardiologista Clínico responsável, a fim de serem encaminhadas ao Ambulatório de Gestante de Alto Risco em serviço especializado ( H.S.E. ou Instituto Fernando Magalhães ).**

## Anexo II. Ficha de coleta de dados

### Ficha de coleta de dados:

Projeto: Vitamina K e DP

Responsável: Paulo Moreira

#### 1. Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Etnia: \_\_\_\_\_

Nacionalidade/Naturalidade: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Escolaridade: fund incompleto ( )  
fundamental completo ( ) médio ( ) superior ( )

Renda mensal (em salários mínimos) \_\_\_\_\_ (Valor em 01/06/2011: R\$ 545,00)

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefones de contato: \_\_\_\_\_

Unidade de saúde de origem: \_\_\_\_\_

#### 2. Avaliação Médica

##### 2.1. História da doença prévia e atual:

Histórico: ( ) Febre Reumática ( ) Congênito ( ) E.I

A. Há quanto tempo se encontra em tratamento médico(mês/ano)? \_\_\_\_\_

B. Aspectos cardiovasculares pré-procedimento:

- ( ) Paciente assintomático
- ( ) Paciente sintomático ; \_\_\_\_\_.
- Doença cerebrovascular ( ) Doença Arterial Periférica ( )
- Insuficiência Renal ( ) Disfunção do VE: ( )

##### 2.2. Fatores de Risco para o paciente com doença orovalvar:

- HAS (S) (N) Diabetes (S) (N) Uso de insulina (S) (N)
- Tabagismo:( ) Nunca ( ) Prévio ( ) Atual. Tempo/tabagismo: \_\_\_\_\_
- Quantidade de cigarros/dia: \_\_\_\_\_ Maços/ano \_\_\_\_\_
- Tempo do hábito de fumar: \_\_\_\_\_

2.3. Outras doenças: ( ) Hepatite. Tipo: \_\_\_\_ ( ) HIV ( ) Neoplasias Malignas  
( ) Distúrbios da Tireóide ( ) Distrb Neuro ( ) Doença Pulmonar Crônica  
( ) Insuf Renal ( ) Insuficiencia Hepática. Outras: \_\_\_\_\_

2.4. Medicação: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

2.5.: Adesão à anticoagulação oral: verificar comparecimento às consultas da  
clínica de ACO no cartão de ACO do paciente  
100% ( ) ; 80% ( ) ; 50% ( ) ; < 50% ( )

2.6. Percentual de comparecimento à Clínica de ACO desde o início do  
tratamento:

2.7. Controle da dieta (Constancia de folhosos verdes por ex.)

#### **Interação medicamentoso com a varfarina**

##### **Fármacos que reduzem a ação do ACO:**

- **Colestiramina**
- **Rifampicina**
- **Fenitoína**
- **Barbitúricos**

##### **Fármacos que aumentam a ação do ACO:**

- **Digoxina**
- **Amiodarona**
- **Diversos antimicrobianos (Eritromicina, Fluconazol, Metronidazol, etc.)**



### 3. Avaliação odontológica:

Data:

#### 3.1. Alterações no Exame Estomatológico Geral

Palato Mole..... Palato Duro.....Língua.....

Lábios..... Bochechas.....Amígdalas.....

Faringe.....Soalho de boca... ..... Gls Salivares.....

Outras\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### 2. Exame Dentário e Avaliação

- Frequência diária de escovação: \_\_\_\_\_
- Usa fio dental ( ) S ( ) N. Outros produtos para higiene bucal? Qual?  
\_\_\_\_\_
- Higiene da língua? ( ) S ( ) N Respirador bucal (S) (N)
- Usa Prótese ( ) S ( ) N Higieniza próteses? ( ) S ( ) N
- Tratamento odontológico prévio? ( ) S ( ) N
- Há quanto tempo: ( ) 3-6 meses ( ) 6-12 meses ( ) >12 meses
- No. de dentes permanentes \_\_\_\_\_ e temporários \_\_\_\_\_
- OBS: \_\_\_\_\_

#### 3. Exame Periodontal:

Controle de placa: Ótimo ( ) Bom ( ) Ruim ( ) Péssimo ( )

- Doença Periodontal (DP) ( ) S ( ) N
- Classificação da DP : leve ( ); moderada ( ); grave ( )
  - 1-DP leve:  $\leq$  4 bolsas com perda de inserção de 4 a 5mm
  - 2-DP moderada: > 4 bolsas com perda de inserção de 4 a 5 mm
  - 3-DP grave:  $\geq$  1 bolsa com perda de inserção  $\geq$  6mm
- Dentes com indicação de extração: \_\_\_\_\_



33																			
32																			
31																			
41																			
42																			
43																			
44																			
45																			
46																			
47																			
48																			

- Percentual de sítios sangrantes: \_\_\_\_\_
- Gengivite ( ) localizada ( ) generalizada

#### 4.Exames laboratoriais:

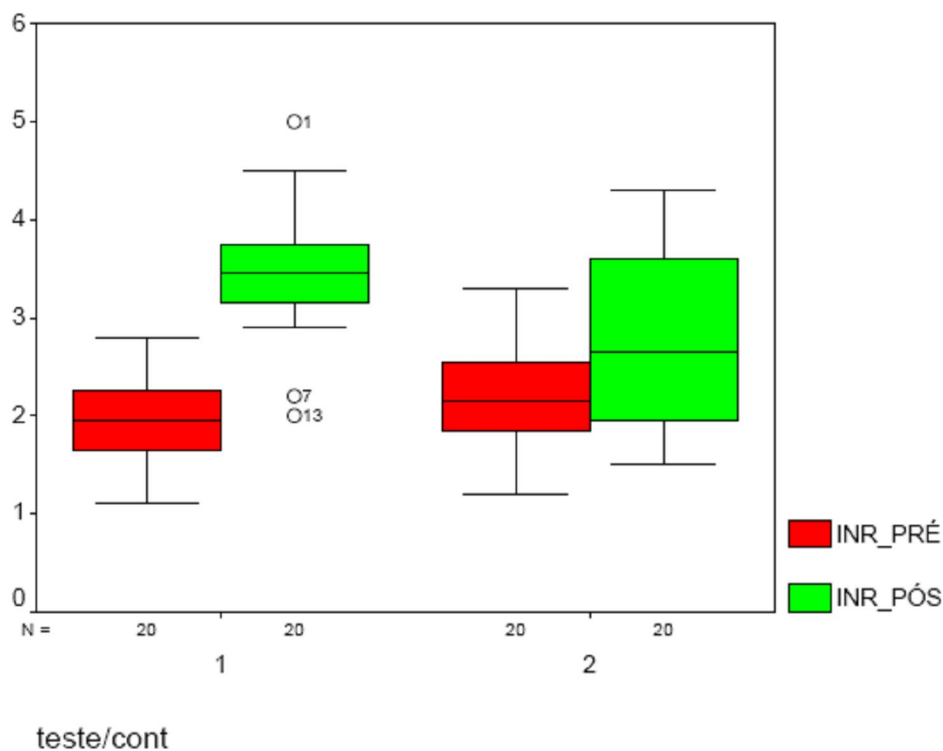
- 4.1.Avaliação do INR inicial \_\_\_\_\_ ( data-\_\_\_\_\_ )  
 Dose do ACO inicial \_\_\_\_\_ ( data \_\_\_\_\_ )  
 Nível de vitamini k inicial \_\_\_\_\_ (data \_\_\_\_\_ )

## **Anexo III. Termo de consentimento livre e esclarecido**

### INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA LARANJEIRAS

#### **1. Introdução**

O estudo da doença periodontal (DP) tem recebido destaque pelo seu reconhecimento como fator de risco para aterosclerose e eventos tromboembólicos (Beck 1996; Beck 1998; Herzberg 1998; Loesche 1994). No caso específico de pacientes em uso de anticoagulação, verificamos que após o tratamento da DP houve aumento no efeito da anticoagulação (Silva Filho 2007; Figura 1). Assim, supomos que a DP pode ser um motivo para dificultar atingir o alvo terapêutico em resposta ao anticoagulante oral, como a varfarina. Portanto, decidimos estudar a associação entre DP e resistência ao uso de varfarina. Um dos mecanismos aventados seria a produção local de vitamina K por bactérias presentes na DP (Rawlinson 1998). Assim, também avaliamos os níveis séricos de vitamina K e os correlacionamos com a resistência à varfarina e com a ocorrência de DP.



**Figura 1.** INR pré e pós tratamento da doença periodontal nos grupos teste e controle.

### 1.1. Periodonto

A estrutura do periodonto envolve quatro tecidos diferentes. Estes incluem tecidos de suporte (gengiva) e sustentação dos dentes (cimento radicular, ligamento periodontal e o osso alveolar). O ligamento periodontal é constituído de tecido conjuntivo frouxo que circunda as raízes dos dentes, ligando o cimento dentário ao osso (Lindhe 2005).

As diversas estruturas do periodonto estão representadas na Figura 2. Essas incluem a papila interdental, o epitélio juncional (ou epitélio de união), a gengiva livre, o sulco gengival, a gengiva inserida, a linha mucogengival, o cimento radicular, o ligamento periodontal e o osso alveolar.

#### 1.1.2. Papila interdental

É a porção da gengiva que ocupa o espaço entre dois dentes adjacentes. Possui tecido gengival não queratinizado ou paraqueratinizado, recoberto por epitélio escamoso estratificado. As margens laterais e sua ponta

são formadas pela gengiva marginal e a região mais profunda pela gengiva inserida. A perda da papila interdental pode causar alterações fonéticas, impactação alimentar e desconforto estético.

#### *1.1.2. Epitélio juncional*

O epitélio juncional é formado na erupção dental na fase de raiz e pela fusão do epitélio reduzido do órgão do esmalte com o epitélio gengival. É estratificado pavimentoso não queratinizado tendo alta permeabilidade, mas sendo susceptível a agressões. Sua função é fazer o selamento biológico da junção dento-gengival. Localizado no fundo do sulco gengival, onde se inicia a inserção das fibras ligamentares, unido firmemente ao dente por hemidesmossomas. Oferece proteção juntamente com o epitélio do sulco às estruturas mais profundas contra a invasão microbiana.

#### *1.1.3. Gengiva Livre*

A gengiva livre mede cerca de 1 mm de espessura e circunda os dentes em forma de colarinho e forma o suco gengival e as papilas interdentais. Ela não é aderida à superfície do dente e cobre cerca de 0,5 mm a junção amelocementária (separação anatômica entre a coroa e a raiz dentarias).

#### *1.1.4. Gengiva inserida*

Localiza-se apicalmente à gengiva marginal com textura firme, cor rósea, e possui aspecto de pontilhado em forma de casca de laranja devido à visão macroscópica da inserção das fibras colágenas ao osso subjacente.

#### *1.1.5. Sulco Gengival*

O sulco gengival é o espaço vazio, sem aderência da gengiva marginal ao tecido dentário, limitado pela face interna da gengiva marginal e pela face do dente. É o local onde se iniciam os processos patológicos, sendo crítico para a retenção de biofilme (placa bacteriana).

#### *1.1.6 Linha Mucogengival*

Separação anatômica entre a gengiva inserida e a mucosa alveolar.

#### *1.1.7. Cimento Radicular*

O cimento é tecido mineralizado especializado que reveste as superfícies radiculares e insere as fibras do ligamento periodontal na raiz dentaria.

#### *1.1.8. Ligamento Periodontal*

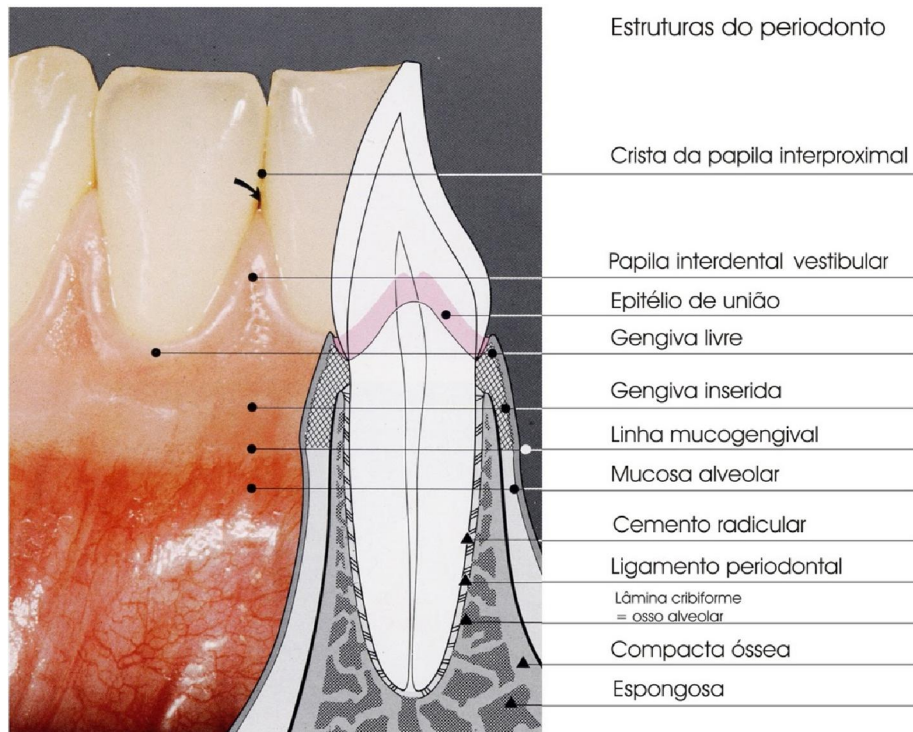
O ligamento periodontal é constituído por tecido conjuntivo frouxo ricamente vascularizado que se localiza entre osso alveolar e o cimento radicular. Suas funções incluem a fixação do elemento dentário ao osso, amortecimento de forças oclusais da mastigação, e função sensorial de tato, pressão e dor.

#### *1.1.9. Osso Alveolar*

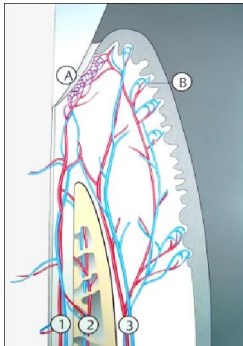
É a porção da maxila e da mandíbula que forma e dá suporte aos alvéolos dentários. As paredes dos alvéolos são revestidas por osso compacto (lâmina dura), contendo osso esponjoso (osso trabeculado) na área entre as paredes. É dividido em dois compartimentos, osso mineralizado e osso medular, sendo as fibras colágenas do ligamento periodontal inseridas no osso mineralizado que reveste a parede do alvéolo dentário.

#### *1.1.10. Irrigação sanguínea*

O periodonto possui uma intensa irrigação sanguínea, principalmente o ligamento periodontal, provavelmente pelo metabolismo dinâmico desses tecidos, como também pelas funções mecânico-funcionais que o tecido periodontal exerce (Figura 3). As cargas da oclusão dentária são absorvidas pelo ligamento periodontal, pelo osso alveolar e também pelo líquido tecidual e por suas movimentações no espaço do ligamento periodontal, permitindo a dissipação de forças hidráulicas e amortecimento (Lindhe 2005).



**Figura 2. Estrutura do periodonto.** Observe na figura acima os diversos componentes da estrutura do periodonto.



**Figura 3. Desenho esquemático da vascularização do periodonto.** O ligamento periodontal (1), o processo alveolar (2) e a gengiva (3) são irrigados por três feixes de vaso que se anastomosam entre si. Próximo ao epitélio juncional encontramos o plexo venoso pós-capilar (A), com grande relevância para a resistência imunológica local. O epitélio oral na sua interface com o tecido conjuntivo é denteado, encontrando-se alças capilares nessas projeções (do tecido conjuntivo). (B) (Wolff 2006).

## 1.2. Doença Periodontal



A doença periodontal inclui diversas doenças, entre as quais as principais são as gengivites e as periodontites tendo como principais etiologias processos infecciosos e inflamatórios.

A gengivite se caracteriza por inflamação gengival sem perda de inserção da gengiva ao dente e limita-se ao tecido conjuntivo mole marginal acima da crista alveolar. Apresenta-se clinicamente através do sangramento na escovação ou na sondagem e, nos casos mais graves, por eritema e edema principalmente nas papilas gengivais. Quando a inflamação se estende às estruturas mais profundas do aparelho de sustentação dental fica caracterizada a periodontite. A periodontite pode desenvolver-se a partir de uma gengivite em pacientes com condição imunológica comprometida, na presença de fatores de risco e mediadores pró-inflamatórios, assim como na presença de microbiota predominantemente patogênica. Pode ocorrer a destruição de colágeno, com perda da inserção das fibras gengivais ao cimento dentário e reabsorção de osso alveolar. O epitélio juncional transforma-se em revestimento da bolsa periodontal que prolifera em direção látero-apical. Está formada assim uma bolsa que atua como reservatório e área de proliferação de patógenos oportunistas que perpetuam a periodontite podendo levar à progressão da doença (Wolf 2006).

A DP destrói os tecidos de proteção e suporte dos dentes e tem etiologia bacteriana ou inflamatória. A DP de etiologia bacteriana evolui de forma aguda ou crônica e, na maioria das vezes, é atribuída a infecções por germes gram-negativos, representando fator de risco para aterosclerose e eventos tromboembólicos (Beck 1996; Beck 1998; Herzberg 1998; Loesche 1994). A DP resulta do processo interativo entre a placa bacteriana que se instala na superfície dos dentes e os tecidos periodontais (Lindhe 2005). O processo de destruição se dá a partir da inflamação inicial que ocorre no tecido gengival principalmente ligado à deficiência no controle da placa bacteriana que se adere à superfície dos dentes. O processo de destruição prossegue em direção aos tecidos mais profundos de sustentação e envolve o sistema vascular como consequência das respostas inflamatória e imunológica próprias de cada hospedeiro (Lindhe 2005; Herbert 2006).

A resposta à agressão microbiana pode se tornar extremamente destrutiva, dependendo do fenótipo individual para tal resposta, levando a diferentes prognósticos e mudanças na terapêutica aplicada. O tipo e a gravidade da periodontite variam com a competência da resposta imunoinflamatória paralelamente à virulência da microbiota patogênica (Lindhe, 2005).

Este processo, depois de instalado, depende de tratamento profissional, com realização de raspagem e alisamento da parede dentária exposta pelo aprofundamento do ligamento periodontal e retirada de material acumulado na bolsa periodontal, o que permite que a resposta inflamatória à agressão microbiana seja controlada e que a perda de inserção do sulco gengival seja interrompida. Porém, este controle depende também da adesão do paciente à higienização doméstica com escova dental e fio dental removendo a placa bacteriana que se forma após a alimentação, assim como, de visitas regulares ao dentista. É uma terapêutica cruenta, a qual representa risco de hemorragia no paciente em uso de varfarina, quando o dentista não está familiarizado com a anticoagulação oral.

### *1.2.1. Microbiologia da doença periodontal*

A DP pode envolver microorganismos colonizadores da superfície dos dentes, supragengival ou subgengivalmente. Cerca de 500 espécies de microorganismos podem colonizar a cavidade oral (Tabela 1). A *Prevotella intermídia* foi a mais prevalente em estudo brasileiro (Alves 2003). A contagem microbiana do sulco gengival pode variar de  $10^3$  em um sulco saudável a  $10^8$  em um sulco na DP. A DP apresenta algumas características em comum com outras infecções, mas com características particulares. A principal razão para essa particularidade é a anatomia incomum da estrutura mineralizada do dente que atravessa o revestimento tecidual deixando uma parte exposta ao meio externo enquanto outra parte está em contato com os tecidos conjuntivos. O dente oferece uma superfície para a colonização microbiana que não descama. As bactérias podem aderir à superfície dentária, ao epitélio da gengiva, e acessar o tecido conjuntivo pela bolsa periodontal, o que representa uma possível ameaça para esses tecidos e para o hospedeiro (Lindhe 2005).

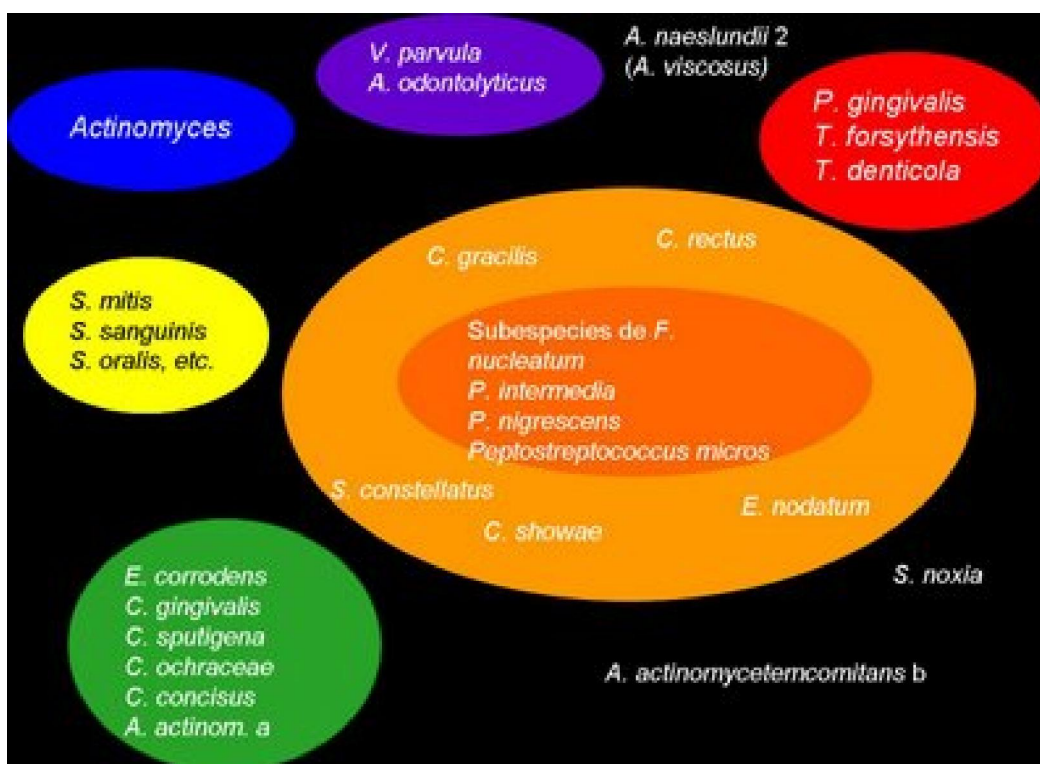
**Tabela 1.** Principais bactérias relacionadas com a DP (Lindhe 2005).

---

<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythus</i>
Espiroquetas
<i>Prevotella intermédia/Prevotella nigrescens</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Campylobacter rectus</i>
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Peptostreptococcus micros</i>
Espécies de Selenomonas
Espécies de Eubacterium
<i>Streptococcus "milleri"</i>

---

Dentro da placa bacteriana, existem associações bacterianas que não são aleatórias, mas na verdade associações específicas entre espécies bacterianas. Após análise de mais de 13000 amostras de placa subgingival de 185 indivíduos adultos, foram reconhecidos seis grupos de espécies bacterianas intimamente relacionadas: o *Actinomyces*; o complexo amarelo constituído por membros do género *Streptococcus*; o complexo verde constituído pela espécie *Capnocytophaga*, sorotipo A do Aa, *E. corodens* e *Campylobacter concisus*; o complexo roxo constituído por *V. parvula* e *Actinomyces odontolyticus*; o complexo laranja constituído por *Campylobacter gracilis*, *C. rectus*, *C. showae*, *E. nodatum*, subespécie de *F. nucleatum*, *F. periodonticum*, *P. micros*, *P. intermedia*, *P. nigrescens* e *S. constellatus*; e o complexo vermelho constituído por *B. forsythus*, *P. gingivalis* e *T. denticola* (Socransky 1998; Lindhe 2005; Figura 4). Os quatro primeiros grupos são antigos colonizadores de superfícies dentárias cujos crescimentos em geral precedem a multiplicação dos complexos laranja e vermelho, predominantemente Gram-negativos. Esses dois últimos compreendem os principais agentes etiológicos das doenças periodontais (Lindhe 2005).



**Figura 4. Complexos Microbianos de Socransky.** Adaptado de [microbiano.blogspot.com](http://microbiano.blogspot.com).

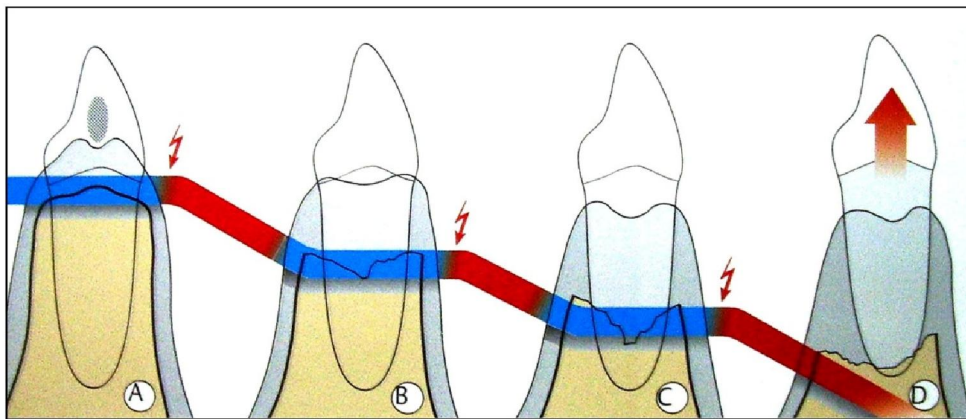
Foram demonstradas relações semelhantes em estudos *in vitro* examinando as interações entre diferentes espécies bacterianas da cavidade oral (Kolenbrander 1999). Revelaram que o reconhecimento entre células não é aleatório e que existem parceiros definidos para cada cepa. Adesinas funcionalmente similares encontradas em bactérias de diferentes gêneros podem reconhecer os mesmos receptores em outras células bacterianas, chamando-se a essa aderência célula-célula de co-agregação.

### 1.2.2. Antígenos, resposta inflamatória e evolução da DP

A placa dental com os microorganismos e seus produtos atuam direta ou indiretamente como os principais fatores na patogênese da DP. Alguns desses componentes e produtos, como enzimas histolíticas, por exemplo, participam do desenvolvimento da doença atuando diretamente em substratos da estrutura do periodonto. As bactérias se mantendo em contato íntimo com o tecido gengival inflamado, representam fonte abundante e permanente de material antigênico potente que pode induzir a formação de anticorpos nos

nodos linfáticos regionais, assim como no local, os quais interagindo com antígenos bacterianos ativam o sistema complemento liberando substâncias biologicamente ativas na permeabilidade capilar, na contração da musculatura lisa, e na atração de neutrófilos polimorfonucleares (Lindhe 2005). Além disso, citocinas são liberadas pelas células do epitélio gengival, macrófagos e diversas outras células como os monócitos, fibroblastos e linfócitos. A interleucina 1 (IL1), interleucina 6 (IL6), interleucina 8 (IL8) e o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) são as principais citocinas que participam da resposta imunoinflamatória (Petursson 1994). A liberação expressiva de endotoxinas e citocinas promovida pela DP pode participar da aterogênese e exacerbação dos processos ateroscleróticos e fenômenos tromboembólicos.

A DP tem evolução muito lenta em geral, e nos casos graves, principalmente quando não tratados, pode levar a perdas estruturais importantes (Locker e Leak1993). Além da quantidade e da composição da placa bacteriana há diversos fatores que determinam a evolução da DP como o estado de saúde geral do paciente e a sua imunidade (Figura 5) (Wolf 2006).



**Figura 5. Evolução da doença periodontal.** A evolução da DP pode durar anos fazendo gatilhos de bacteremias várias vezes ao dia até que o dente seja perdido quando não houver tratamento. A figura demonstra a evolução da periodontite não tratada, mostrando a condição inicial (A), seguida de surto de agudização, quando entra em processo de destruição tecidual, em vermelho, voltando à fase de quiescência, em azul (B), prosseguindo em alternância entre as fases de latência e destruição (C). Esse processo sem tratamento ocorre de

forma rápida ou em longos intervalos até a perda total do suporte ósseo (D), com a perda do elemento dentário (Wolf 2006).

### 1.2.3. Fatores de risco

A evolução da DP apresenta grande variabilidade entre os diferentes indivíduos. Ela depende de fatores locais, como quantidade e composição da placa bacteriana, e da susceptibilidade do hospedeiro, determinada pelo seu estado de saúde, imunidade, fumo, estresse, entre outros fatores. Assim, a DP pode se instalar nas mais diversas idades e apresentar evolução bastante variável (Wolf 2006).

A susceptibilidade à periodontite não se apresenta igualmente para todos os dentes e faces dentais. Os molares apresentam maior risco, enquanto que pré-molares e incisivos são menos propensos, e o caninos são os mais resistentes (Manser e Rateitschak, 1996).

A placa bacteriana se apresenta como fator primário na etiologia da gengivite e da periodontite, principalmente as bactérias marcadoras, como a *A. actinomycetemcomitans* (atualmente denominado *Agregatibacter actinomycetemcomitans*) e o “complexo vermelho”, com as bactérias *P.gingivalis*, *T. forsythensis* e *T. denticola*.

Uma serie de outros fatores, denominados secundários, determinam a instalação, a progressão e o quadro clínico da doença. Exercem influência negativa sobre os tecidos e as reações de defesa do hospedeiro, aumentando a suscetibilidade à doença.

Os fatores de risco podem ser classificados em alteráveis e não alteráveis. Os fatores de risco alteráveis podem ser sistêmicos ou locais:

Sistêmicos:

-Doenças sistêmicas: diabetes, síndrome de imunodeficiência adquirida (podem agravar a gengivite e a periodontite).

-Fumo: irritação pelo alcatrão; a nicotina é considerada um simpaticomimético, reduz o metabolismo dos tecidos periodontais, e os produtos da combustão influem nas reações químicas dos polimorfonucleares.

-Estresse: exerce influência negativa sobre o estado imunológico elevando a quantidade de mediadores pró-inflamatórios.

-Medicamentos: medicamentos que podem causar ou agravar a gengivite e a periodontite como efeito colateral.

-Educação, meio social: má condição social e falta de instrução levando a baixo grau de auto-cuidado.

-Meio ambiente: fatores ambientais negativos podem aumentar o risco de exposição a doenças.

-Alimentação: pode favorecer a velocidade de formação de placa bacteriana.

Locais:

-Composição e qualidade da saliva: a saliva forma um filme protetor sobre a mucosa e tem capacidade de limpeza que varia conforme o seu fluxo e viscosidade. A quantidade de bicarbonato, fosfato, cálcio e fluoreto determina sua capacidade de tamponamento e de remineralização. A atividade antimicrobiana da saliva é definida pelas imunoglobulinas secretadas, lisozima, catalase, lactoperoxidase e outras enzimas.

-Respiração bucal: resseca a mucosa e elimina a ação protetora da saliva.

-Irritações exógenas: mecânicas, químicas, térmicas, corrosivas, e actínicas.

-Reações alérgicas.

-Funcionais: trauma oclusal.

-Bruxismo.

Os fatores de risco inalteráveis são anomalias genéticas, etnia com maior prevalência em negros (Beck 1990; Drake 1995), sexo, com maior prevalência em homens, e idade (Machion 2000).

### **1.3. Efeitos sistêmicos da doença periodontal**

A DP provoca no organismo constante resposta antigênica, imunológica e inflamatória e frequentes episódios de bacteremia por microorganismos gram-negativos, tais como *Porphyromona gingivalis*, por *Streptococcus*

*sanguis* e seus produtos, assim como entrada de lipopolissacarídeos na corrente sanguínea. Como consequência ocorre a ativação e liberação de citocinas inflamatórias afetando a integridade endotelial, promovendo alteração no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas, degeneração vascular, agregação plaquetária e conseqüente coagulação sangüínea, propiciando o desencadeamento de eventos tromboembólicos (Loesche 1994). Com a perda da integridade do endotélio, as células do músculo liso do vaso ficam diretamente expostas à ação de substâncias vasoconstrictoras produzidas no próprio endotélio ou oriundas da corrente sanguínea, como a angiotensina II e catecolaminas. Estas substâncias ao entrarem em contato direto com as células da musculatura lisa do vaso provocam vasoconstricção e estimulam a proliferação das células da musculatura lisa do vaso (da Luz 2003). As infecções provocam resposta arterial devido a estímulos específicos. O endotélio pode sofrer alteração em duas fases, na aguda pela endotoxemia, e na crônica pelos anticorpos contra os agentes infecciosos. A endotoxemia induz prolongado atordoamento do endotélio levando à disfunção como primeiro passo da aterosclerose (da Luz 2003).

No período de apenas um mês de evolução na periodontite ocorre exposição aos patógenos e seus produtos durante a mastigação rotineira e a escovação dentária, mil vezes maior do que em uma extração dentária (Lindhe 2005). Recentemente, algumas evidências relacionaram as infecções periodontais com as doenças das artérias coronárias (DAC) e com os acidentes vasculares cerebrais (Beck 1996; Beck 1998; Herzberg 1998; Loesche 1994). Estudos longitudinais demonstraram que a DP precede as conseqüências da DAC (Beck 1996; Beck 1998; Herzberg 1998; Loesche 1994), sendo fato que a periodontite grave desfavorece o controle da glicemia no paciente diabético (Lindhe 2005).

Observou-se que parâmetros microbiológicos, como a carga total dos patógenos periodontais, e, especialmente, a quantidade de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* nas bolsas periodontais, parecem ter grande importância como fator de risco para doença cardiovascular (Loesche 1994). Em estudo realizado por James Beck em 1996 foi visto que a DP promove uma carga biológica de endotoxinas (lipopolissacarídeos) e citocinas inflamatórias



as quais iniciam e exacerbam aterogênese e eventos tromboembólicos (Beck 1996). Nesse sentido, acredita-se que a DP possa aumentar a susceptibilidade à doença cardiovascular.

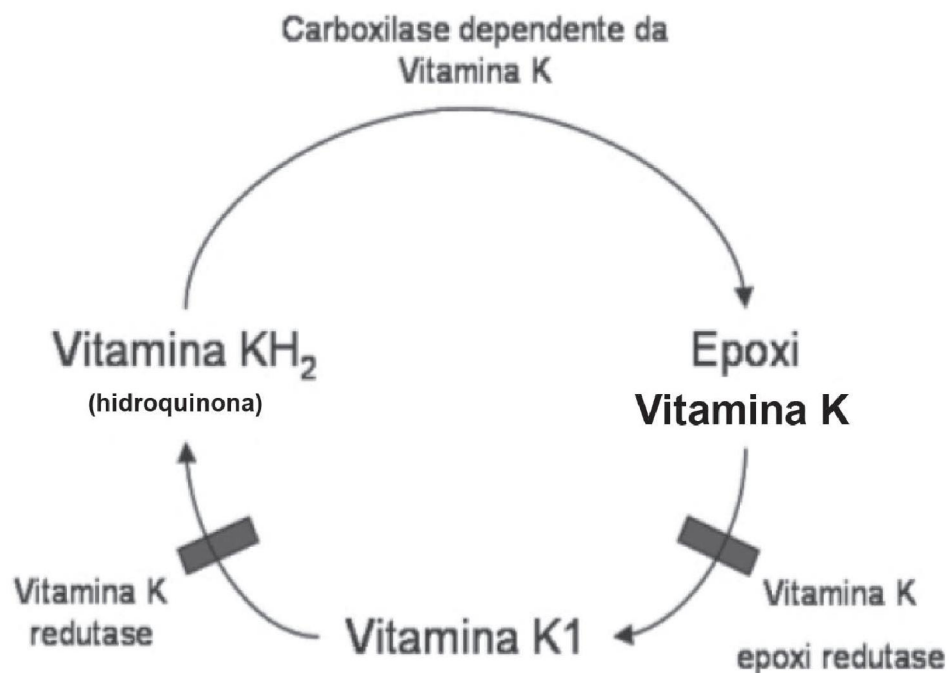
Além disso, foi observada relação entre bactérias específicas da placa bacteriana presente na DP, como por exemplo, *Porphyromonas gingivalis* e *Streptococcus sanguis*, e a agregação plaquetária. Esses microorganismos liberam proteínas associadas à agregação plaquetária (Herzberg 1998). Indivíduos com DP têm contagem de leucócitos e nível de fibrinogênio circulante aumentados o que favorece o tromboembolismo (Loesch 1994). Também verificamos que após o tratamento da DP houve aumento no efeito da varfarina em pacientes em uso de anticoagulação (Silva Filho 2007). Este último dado foi confirmado em outros estudos (Hotz 2009). De posse destes dados, podemos levantar uma hipótese para justificar a interferência da periodontite na anticoagulação oral como uma possível ação pró-trombótica desta condição.

#### **1.4. Anticoagulação oral**

Existem diversas doenças onde é necessário o uso de anticoagulantes orais como método para prevenir ou tratar complicações tromboembólicas através de seu efeito inibidor da coagulação. Estas incluem fibrilação atrial, próteses valvulares mecânicas, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, hipertensão pulmonar primária, aneurismas ventriculares, eventos cardioembólicos prévios, entre outros.

Os anticoagulantes orais tradicionais são as drogas antivitamina K ou cumarínicas sendo que a mais comumente usada é a varfarina (composto 4-hidroxicumarina), no mercado há mais de 60 anos (Tondato 2004). A varfarina é um antitrombótico bastante eficiente responsável pela redução da síntese de quatro fatores pró-coagulantes dependentes de vitamina K (fator II, VII, IX, e X), além de dois inibidores naturais proteicos (proteínas C e S) através da inibição da enzima hepática vitamina K epóxi-redutase ([Custódio das Dôres 2007](#); Comp 1993). Para que os fatores II, VII, IX, X, proteínas C e S se tornem ativos

é necessário que ocorra a gama carboxilação do ácido glutâmico, possibilitando assim a adesão dessas proteínas aos fosfolípidos de superfície, acelerando o processo de coagulação (Blann 2002). A vitamina K em forma reduzida ( $KH_2$ ) atua como cofator essencial para o processo da gama carboxilação dos fatores de coagulação. Neste processo, a  $KH_2$  é oxidada a epóxi-vitamina K e a seguir retorna a  $KH_2$  pela ação de duas redutases, completando o ciclo da vitamina K. A varfarina inibe a ação das duas redutases, reduzindo a quantidade de vitamina  $KH_2$  disponível, limitando o processo de carboxilação (Tondato 2004; Figura 6).



**Figura 6. Ciclo da vitamina K.** A vitamina K em forma reduzida ( $KH_2$ ) atua como co-fator essencial para o processo da gama carboxilação dos fatores de coagulação. Neste processo, a  $KH_2$  é oxidada a epóxi-vitamina K e a seguir retorna a  $KH_2$  pela ação da vitamina K redutase e da vitamina K epoxi redutase. A varfarina inibe a ação destas duas redutases o que limita o processo de carboxilação e reduz a produção dos fatores da coagulação dependentes de vitamina K.

A varfarina é uma mistura racêmica de dois isômeros que diferem em sua potência e metabolismo. O S-enantiômetro é três a cinco vezes mais potente que o R-enantiômetro (Hirsh 1995). A varfarina é metabolizada no fígado pelo complexo citocromo P450 e apesar do S-isômero ser mais potente, o R-isômero tem meia-vida mais longa. Isto ocorre porque o S-isômero é metabolizado mais rápido (via 7-hidroxilação pela CYP2C9) que o R-isômero (metabolizado pela 10-hidroxiilação pela CYP1A1, CYP1A2, e CYP3A4) (Daly 2003). Assim, o S-isômero é responsável por cerca de 60% a 70% do efeito anticoagulante enquanto que o R-isômero é responsável por cerca de 30% a 40% deste efeito (Takahashi 2001).

Os doentes tratados com varfarina devem fazer avaliações frequentes da anticoagulação medindo-se o valor do INR ("International Normalized Ratio"), o qual leva em conta as potências variáveis dos reagentes da tromboplastina laboratorial. Assim, a dosagem do anticoagulante deve ser individualizada de acordo com a sensibilidade do indivíduo à droga conforme indicado pelo INR (Bulário eletrônico da Anvisa 2004).

#### *1.4.1. Variabilidade do efeito da varfarina e resistência*

Os pacientes em uso de varfarina necessitam de constante controle do seu efeito clínico pela dosagem do INR. Isto ocorre porque diversos fatores podem alterar a eficácia da varfarina, incluindo doenças intercorrentes, metabolismo hepático alterado, início de novas medicações, mudanças na alimentação, além de características genéticas de cada indivíduo. A estratégia de controle frequente é extremamente importante, haja visto seu principal efeito colateral que é hemorragia, que pode ser leve ou até ameaçadora da vida. Porém, os efeitos excessivos da varfarina podem ser revertidos através de ajustes em sua dosagem ou da administração de vitamina K ou plasma fresco, na dependência do valor de INR apresentado pelo paciente e da presença ou não de complicações hemorrágicas e de sua gravidade. O serviço de anticoagulação do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) adota uma estratégia padrão para estes casos que pode ser vista no Anexo I desta Tese.

Os fármacos que interagem com a varfarina aumentando o valor do INR, incluem a digoxina, amiodarona, acetaminofem, e muitos antibióticos. Os fármacos que podem diminuir o efeito anticoagulante da varfarina incluem a

colestiramina, a rifampicina, a fenitoína, e barbitúricos. Alimentos ricos em vitamina K incluem couve, espinafre, beterraba, vagem, repolho, fígado animal, entre outros ([Custódio das Dôres](#), 2007). Além disso, qualquer estado pró-trombótico adquirido ou congênito poderá alterar ou dificultar o efeito clínico da varfarina. Os estados pró-trombóticos adquiridos incluem fisiológicos (gravidez), traumas, imobilização prolongada, doenças sistêmicas (diabetes, hiperlipemias, aterosclerose), doenças auto-imunes, doenças inflamatórias crônicas, síndrome nefrótica, endotoxemia, hábitos (fumo), neoplasias, homocistenemia e síndrome do anticorpo antifosfolípídeo. Os estados hipercoaguláveis congênitos mais comuns são fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina, deficiência de proteína C, proteína S ou de antitrombina III (Erkan 2005).

Resistência verdadeira à varfarina é rara (<0,1%) e é definida como dose acima de 70 mg por semana para manter o INR dentro da faixa terapêutica (Lefrere 1987). Na verdade, a causa mais comum de resistência à varfarina é a não aderência ao tratamento. Outras incluem má absorção, alta ingestão de vitamina K, hipersensibilidade à vitamina K, e rápida deativação da varfarina. Assim, a necessidade do uso de dose mais elevada de varfarina não estabelece por si só o diagnóstico de resistência a varfarina. A prevalência de resistência à varfarina varia conforme a população estudada e é difícil de ser determinada devido a fatores dietéticos e variações metabólicas normais entre as diferentes populações.

A resistência à varfarina pode ser classificada como adquirida ou hereditária ou como farmacocinética ou farmacodinâmica (Hulse 1996).

A resistência adquirida pode ser decorrente de baixa aderência ao tratamento (causa mais comum), alto consumo de vitamina K, redução na absorção de varfarina, aumento do clearance da varfarina, e interações medicamentosas (Hulse 1996). A resistência hereditária pode ser causada por fatores genéticos que causem aumento do metabolismo da droga (uma forma de resistência farmacocinética) ou menor atividade da droga (resistência farmacodinâmica). Polimorfismos genéticos podem ter algum papel já que alelos VKORC1 and CYP2C9 são associados com aumento da sensibilidade à varfarina (Schwarz 2008). Entretanto, os mecanismos genéticos para

resistência à varfarina não são bem entendidos apesar de vários relatos de padrões similares de resistência a varfarina em membros de uma mesma família (Alving 1985; Diab 1994), e é provável que existam mais de um mecanismos diferentes.

A resistência farmacocinética pode ser devido à redução da absorção ou aumento da eliminação da varfarina. Causas para redução da absorção incluem vômito, diarreia e síndromes disabsortivas. Várias causas foram apontadas como mecanismos para aumento da eliminação da varfarina. Fatores genéticos incluem duplicação ou multiplicação de cópias genéticas de enzimas do complexo do citocromo P450 (Daly 2003). Hipoalbuminemia pode aumentar a fração livre da varfarina no plasma. Redução dos níveis séricos de triglicérides aumenta a sensibilidade a varfarina por redução do contingente de vitamina K que é ligada a triglicérides (Robinson 1990). Diuréticos podem reduzir a resposta à varfarina por reduzir o volume plasmático e aumentar a atividade coagulante (Melmon 1975).

A resistência farmacodinâmica inclui o aumento da afinidade do complexo vitamina K epóxireductase pela vitamina K (Cain 1998), produção de fatores da coagulação não dependentes de vitamina K (O'Reilly 1970), e redução da sensibilidade do complexo vitamina K epóxireductase à varfarina (Cain 1998).

#### *1.4.2. Tratamento odontológico na vigência de uso de varfarina*

O tratamento dentário de pacientes em uso de varfarina sempre foi motivo de grande dificuldade para o dentista, o médico e o paciente, pois o controle do sangramento somente era possível com a suspensão da varfarina quatro dias antes do atendimento, podendo levar a complicações importantes como trombose de prótese com consequências desastrosas. Atualmente, o trabalho conjunto entre cardiologistas, cirurgiões-dentistas, e hematologistas tem possibilitado o desenvolvimento de conceitos e técnicas que tem auxiliado no atendimento odontológico destes pacientes sem deixá-los sob o risco citado anteriormente. A utilização de técnicas de hemostasia local, como sutura obliterante e o desenvolvimento de produtos que auxiliam a hemostasia local

como o selante de fibrina e o controle do INR têm possibilitado que vários procedimentos de risco de sangramento sejam realizados sem a necessidade da suspensão da medicação anticoagulante (Gibble & Ness 1990; Chabatt 1994; Alving 1995; Martinowitz & Spotnitz 1997). No INC, a experiência atual aponta para a ampla possibilidade de tratamento dos pacientes em uso de varfarina sem necessidade de suspensão da anticoagulação. A principal providência é monitorar o INR no dia do atendimento devido a grande flutuação deste índice evitando-se a realização de procedimentos em pacientes com INR acima de 3,0. Além disso, usam-se também os meios auxiliares de coagulação disponíveis para qualquer intercorrência hemorrágica para se obter a hemostasia necessária. Assim, em nossa experiência no serviço de Odontologia do INC desde 1998, a necessidade de utilização de cola de fibrina acontece em média apenas duas vezes ao ano.

### **1.5. Doença periodontal, anticoagulação oral e vitamina K**

A experiência no INC mostrou inicialmente grande número de pacientes com INR abaixo do ideal apesar de altas doses de varfarina e uma expressiva parcela dessa amostra com DP concomitante (Silva Filho 2007). Além disso, esta condição oral frequentemente provoca sangramentos espontâneos em seu estado avançado, o que leva ao equívoco de se alterar a terapêutica anticoagulante e colocar o paciente em risco. Na verdade, o sangramento na DP avançada pode ser contido pelo dentista com hemostáticos locais e remoção dos agentes irritantes sem a necessidade de alterar o regime anticoagulante.

Pacientes da clínica de anticoagulação do INC que também tinham DP apresentaram aumento no efeito terapêutico da varfarina após o tratamento da DP, inclusive sendo necessário reduzir a dose da varfarina em alguns casos (Silva Filho 2007).

O meio físico seletivo da área do sulco gengival oferece disponibilidade nutricional limitada, havendo três fontes de nutrientes para os microorganismos subgengivais: dieta do hospedeiro, hospedeiro e outras espécies bacterianas

subgingivais. A concentração de micronutrientes na bolsa periodontal pode ser importante regulador do crescimento bacteriano. Algumas bactérias necessitam de nutrientes essenciais que são produzidos por outras espécies de bactérias na mesma área. Tal necessidade ficou conhecida como interação bacteriana (Gibbons 1960). Exemplos são a vitamina K e hemina (fator X), produzidas por microrganismos locais e que favorecem o crescimento de certas linhagens de *Bacteróides melaninogenicus*, atualmente denominada *Prevotella intermídia*, que é um dos patógenos periodontais mais agressivos (Gibbons 1960).

Em trabalho realizado comparando sulcos gengivais saudáveis ( $\leq 3\text{mm}$ ) e sulcos doentes, com bolsa periodontal  $\geq 6\text{mm}$ , verificou-se que a quantidade total de filoquinona (vitamina K) era maior nos sulcos doentes, proporcionando os nutrientes necessários para o crescimento de anaeróbios pigmentados de negro (Rawlinson 1998). A vitamina K pode ser também liberada a partir do osso alveolar como consequência do processo de reabsorção óssea na DP (Rawlinson 1998). Assim, é possível que ocorra aumento dos níveis séricos de vitamina K na DP e essa ser a causa da interferência da DP sobre o efeito anticoagulante da varfarina.

A possibilidade da DP interferir na anticoagulação foi aventada pelo estudo desenvolvido no INC que demonstrou aumento no INR após tratamento da DP em pacientes que estavam em uso de varfarina (Silva Filho 2007), suscitando a hipótese de possíveis mecanismos que justificassem este fenômeno. Associando este estudo com outros dados da literatura que demonstraram aumento de vitamina K no fluido gengival na DP em relação aos sulcos saudáveis (Rawlinson 1998), objetivamos investigar se a interferência da DP no efeito anticoagulante da varfarina se daria por aumento na disponibilidade de vitamina K sérica.

## **2. Justificativa**

É fundamental que o controle da anticoagulação seja o mais eficaz possível devido às graves consequências tanto de não se atingir o INR alvo como de uma anticoagulação excessiva. Assim, a descoberta e tratamento de qualquer fator que interfira no efeito da varfarina é de grande valia.



### **3.Objetivos**

#### **3.1. Geral**

Comparar a condição bucal e os níveis séricos de vitamina K em pacientes resistentes e não resistentes a varfarina.

#### **3.2. Específicos**

1. Comparar a prevalência e gravidade de DP em pacientes resistentes e não resistentes a varfarina.

2. Correlacionar a gravidade da DP com os níveis de INR, dose de varfarina e níveis séricos de vitamina K.

## **4. Métodos**

### **4.1. Desenho Experimental**

Estudo observacional caso-controle incluindo 28 pacientes, cardiopatas, em uso de dose elevada de varfarina (>70 mg/semana –caso), e 28 pacientes não resistentes a varfarina (< 40 mg/semana- controle) acompanhados pela clínica de anticoagulação oral do INC. Os pacientes foram recrutados no período de abril de 2012 a fevereiro de 2013

Foram comparados a condição periodontal, presença e gravidade da DP, INR, dose de varfarina, e nível sérico de vitamina K nos dois grupos de pacientes. Verificamos se havia correlação entre a presença e o grau de DP com os níveis plasmáticos de vitamina K, a dose necessária de varfarina e o INR alcançado. Todos os dados acima e os agentes que interferem na ação da varfarina foram levantados quando do atendimento do paciente na clínica de anticoagulação oral do INC e pelo autor do projeto através do questionário de inclusão do paciente no estudo (Anexo II). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INC sob o n.º0036/10.05.2004. Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo III).

### **4.2. Critérios de Inclusão**

- 1-pacientes com idade abaixo de 60 anos
- 2- boa adesão ao anticoagulante oral
- 3- comparecimento adequado à clinica de anticoagulante oral, atendendo suas regras quanto à dieta e ao horário de ingestão do anticoagulante.
- 4-não estar em uso terapêutico de antibióticos que afetam o INR
- 5-apresentar o mínimo de seis dentes presentes na cavidade bucal
- 6-concordar e assinar o termo de consentimento informado.

### **4.3. Critérios de Exclusão**

Nível cognitivo insuficiente para o uso de anticoagulante oral, e para o controle de outros fatores que interferem na anticoagulação oral.

### **4.4. Diagnóstico da Doença Periodontal**

A doença periodontal foi identificada através da presença de edema, sangramento, presença ou não de secreção purulenta, perda de estrutura de proteção e suporte do dente (gingiva, ligamento periodontal e osso alveolar) constatados pela sondagem periodontal, realizada pelo mesmo profissional em todos os pacientes com sonda milimetrada da marca Hu-Friedy (UNC-15), e através de radiografias periapicais evidenciando áreas de perda óssea.

A presença e gravidade da placa bacteriana foram avaliadas pelo índice de Placa (Silness e Løe 1964):

Grau 0 - ausência de placa.

Grau 1 - camada delgada de placa junto à margem gengival, visível após a fricção com sonda.

Grau 2 - quantidade média de placa junto à margem gengival; espaços interdentais livres; placa visível a olho nu.

Grau 3 - grande quantidade de placa ao longo da margem gengival, espaços interdentais preenchidos por placa.

Antes da avaliação da DP foi avaliado o INR no dia do procedimento. Quando o INR estava abaixo de 2, o paciente era atendido e o paciente encaminhado para a clínica de anticoagulação. Quando o INR estava entre 2 e 3, o paciente era atendido. Quando o INR estava acima de 3, o paciente não era avaliado, mas era encaminhado para a clínica de anticoagulação.

A profilaxia antibiótica também foi feita administrando-se 2 gramas de amoxicilina ou 600 mg de clindamicina para os pacientes alérgicos à penicilina 1 hora antes do procedimento nos pacientes com risco elevado de endocardite bacteriana, conforme protocolo seguido no INC. Este inclui pacientes com endocardite infecciosa prévia, prótese valvar, shunts pulmonares ou sistêmicos construídos cirurgicamente, valvulopatia reumática com regurgitação aórtica

e/ou regurgitação mitral, estenose aórtica em válvula bicúspide, cardiopatia congênita complexa ou PCA não corrigido e CIV não corrigido.

#### **4.5. Avaliação do INR**

Realizada no laboratório do INC, através do cálculo do tempo de atividade de protrombina (TAP) do paciente dividido pelo “pool” de TAPs do dia, elevado ao Índice de Sensibilidade Internacional (ISI), que atualmente tende a ser igual a 1.

#### **4.6. Dosagem do nível sérico de vitamina K**

O sangue foi coletado após jejum de doze horas e centrifugado a 2500 rotações por minuto por 6 minutos. O soro obtido foi enviado ao Instituto Hermes Pardini em tubo ambar para a avaliação da concentração de vitamina K pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Os valores de referência para vitmina K sérica são 0,09 a 2,22 ng/mL.

#### **4.7. Cálculo amostral e análise estatística**

Considerando que o logaritmo natural da concentração sérica de vitamina K tem distribuição normal com média de 0,7 e desvio padrão de 0,55, calculamos que seriam necessários 27 pacientes em cada braço para identificar uma diferença de pelo menos 0,7 com uma confiança de 99% e poder de 98%. Esses dados foram obtidos no ambulatório de ACO.

Os cálculos foram feitos usando-se programas estatísticos disponíveis (R-project.org). As variáveis contínuas foram testadas para normalidade por testes padrão de normalidade (teste Shapiro-Wilk). À exceção da vitamina K, todas as demais variáveis contínuas apresentavam distribuição normal. Os dados contínuos com distribuição normal são apresentados sob a forma de média  $\pm$  desvio padrão e a vitamina K sérica como mediana e amplitude inter-quartil. As variáveis discretas são apresentadas como percentagens.

As diferenças nos dados contínuos com distribuição normal foram testados por teste t de Student, quando dois grupos eram comparados, ou por

análise de variância, quando dois ou mais grupos foram comparados. Os dados contínuos sem distribuição normal foram testados por teste não paramétrico de Mann Whitney, quando dois grupos eram comparados, ou teste de Kruskal Wallis, quando dois ou mais grupos foram comparados. As diferenças nas variáveis discretas entre os pacientes dos grupos I e II foram testadas por teste Qui quadrado de Pearson, quando de valores maiores que cinco nas tabelas de contingência, ou por teste exato de Fisher, quando de valores menores que cinco nas tabelas de contingência. A diferença foi considerada significativa com  $P < 0,05$ .

## 5. Resultados

### 5.1. Variáveis clínicas e epidemiológicas conforme grupo de estudo

Dos 28 pacientes inicialmente incluídos em cada grupo, 2 do grupo I e um do grupo II não colheram sangue para dosagem de vitamina K e foram excluídos do estudo. A maioria dos pacientes em ambos os grupos era natural do estado do Rio de Janeiro e tinha renda mensal semelhante. A maioria dos pacientes em ambos os grupos tinha ou o ensino fundamental completo ou o ensino médio (Tabela 2). Todos os pacientes tinham excelente à aderência ao acompanhamento na clínica de anticoagulação do INC.

**Tabela 2.** Variáveis epidemiológicas segundo grupo I e grupo II

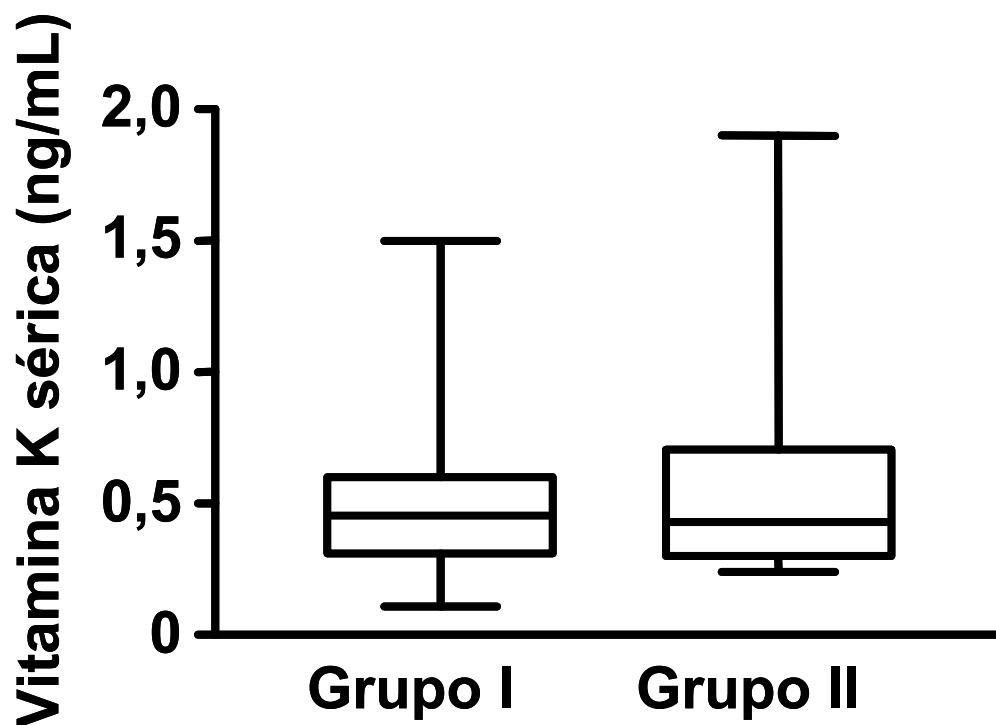
	<b>Caso (n=26)</b>	<b>Controle (n=27)</b>
Naturalidade	Rio de Janeiro - 76,9%	Rio de Janeiro - 70,4%
	São Paulo - 3,8%	Ceará - 7,4%
	Bahia - 7,7%	Paraíba - 7,4%
	Pernambuco - 3,8%	Bahia - 3,7%
	Maranhão - 3,8%	Minas Gerais - 3,7%
		Pará - 3,7%
		Espanha - 3,7%
Renda mensal (reais)	982,00	978,00
Escolaridade	Fund.Incompl.- 18,2%	Fund.Incompl.- 22,2%
	Fund.Comp.- 40,9%	Fund.Comp.- 37,0%
	Médio- 31,8%	Médio- 40,7%
	Superior- 9%	Superior- 3,7%

Como esperado pelo critério de seleção, a dose semanal de varfarina utilizada pelos pacientes do grupo I foi maior que no grupo II. O valor médio de INR foi menor no grupo I indicando sua resistência ao efeito clínico da varfarina. Não foram encontradas diferenças em relação a idade, nível sérico de vitamina K e número de dentes remanescentes na cavidade oral em relação aos dois grupos (Tabela 3; Figura 7).

**Tabela 3.** Variáveis clínicas contínuas segundo grupo I e grupo II

	Caso (n=26)	Controle(27) (n=27)	Valor de P
Dose Varfarina (mg/sem)	97 ± 59	32 ± 11	<0,0001
INR	2,2 ± 0,7	2,7 ± 0,6	0,004
Vitamina K (ng/mL)*	0,45 (0,29)	0,43 (0,41)	>0,05
Idade (anos)	42,6 ± 9,3	46,4 ± 10,5	>0,05
N <sup>o</sup> dentes	22 ± 7	21 ± 7	>0,05

\* Expresso em mediana (amplitude inter-quartil). Demais variáveis expressas como média ± desvio-padrão.



**Figura 7. Vitamina K sérica vs. resistência a varfarina.** Não houve diferença significativa entre os valores de vitamina K sérica entre pacientes com (Grupo I) ou sem resistência a vitamina K (Grupo II).

A causa mais frequente para o uso de anticoagulação oral nos dois grupos estudados foi prótese valvar mecânica (Tabela 4).

A DP foi mais prevalente no grupo I (77%) que no grupo II (48%). Quanto à gravidade da DP, não houve diferença significativa entre os pacientes que apresentavam DP entre os grupos I e II. Não foram encontradas diferenças em relação a etnia, tabagismo, prevalência de diabetes ou de hipertensão, e de sexo masculino entre os dois grupos estudados (Tabela 4).

**Tabela 4.** Variáveis clínicas categóricas segundo grupo I e grupo II

		<b>Caso</b>	<b>Controle</b>	<b>Valor de P</b>
		<b>(n=26)</b>	<b>(n=27)</b>	
Patologias	Prótese mecânica	19	25	>0,05
	Prótese mecânica + FA	3	1	
	FA	1	-	
	Plastia mitral	1	-	
	Filtro de veia cava	1	-	
	Cardiopatia congênita	1	1	
Etnia	Branco	12	17	>0,05
	Pardo	8	8	
	Negro	6	2	
Tabagismo	Sim	20	21	>0,05
	Não	6	6	
HAS	Sim	13	15	>0,05
	Não	13	12	
Diabetes	Sim	3	3	>0,05
	Não	23	24	
<b>DP</b>	<b>Sim</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>0,03</b>
	<b>Não</b>	<b>6</b>	<b>14</b>	
Gravidade	Leve	7	3	>0,05
	Moderada	4	1	
	Grave	9	9	
Sexo	Masc	9	6	>0,05
	Fem	17	21	

DP, doença periodontal; FA, fibrilação atrial; HAS, hipertensão arterial



Não foram encontradas diferenças em relação à frequência de uso de amiodarona, anticonvulsivante, digoxina e estatina entre os dois grupos estudados (Tabela 5).

**Tabela 5.** Uso de medicamentos segundo grupo I e grupo II.

		<b>Caso (n=26)</b>	<b>Controle (n=27)</b>	<b>Valor de P</b>
Amiodarona	Sim	2	0	>0,05
	Não	24	27	
Anticonvulsivante	Sim	5	1	>0,05
	Não	21	26	
Digoxina	Sim	5	6	>0,05
	Não	21	21	
Estatina	Sim	2	4	>0,05
	Não	24	23	

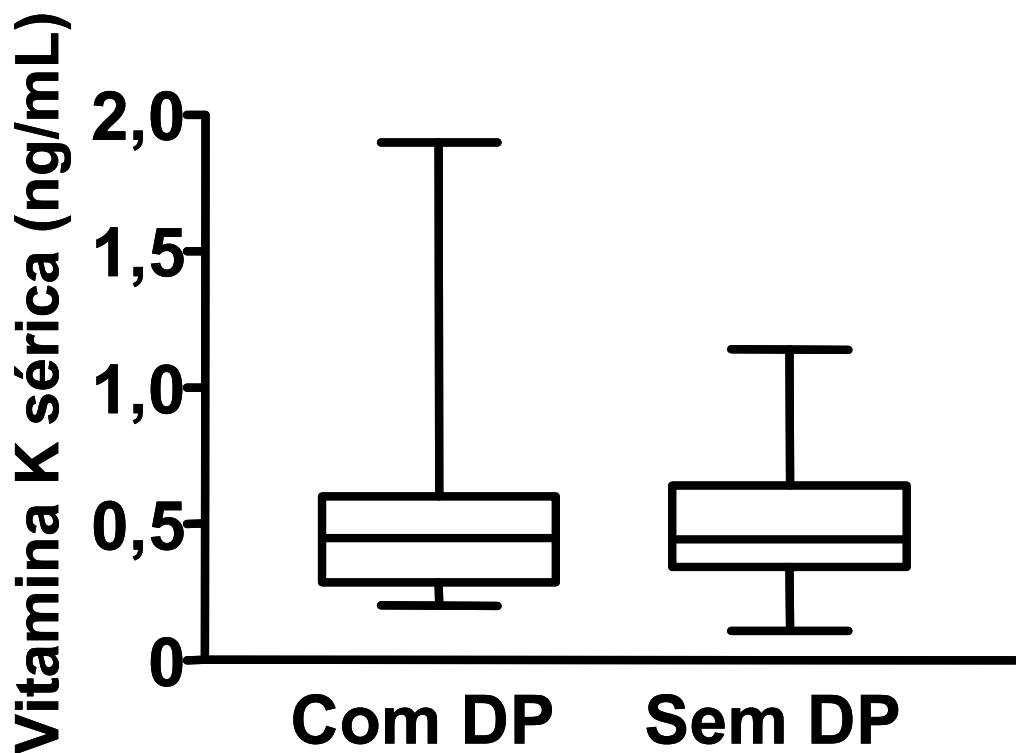
## 5.2. Variáveis clínicas conforme presença de DP

Não foram encontradas diferenças em relação à dose de varfarina, INR, ou nível sérico de vitamina K em relação aos pacientes com ou sem DP (Tabela 6; Figura 8). Houve tendência dos pacientes com DP serem mais velhos e terem menor número de dentes remanescentes na cavidade oral que o grupo de pacientes sem DP (Tabela 6).

**Tabela 6.** Variáveis clínicas segundo conforme presença ou ausência da DP.

	DP		Valor de P
	Sim (n=33)	Não (n=20)	
Dose Varfarina (mg/sem)	65 ± 29	61 ± 79	>0,05
INR	2,4 ± 0,7	2,6 ± 0,8	>0,05
Vitamina K (ng/mL) *	0,45 (0,32)	0,44 (0,30)	>0,05
Idade (anos)	46,6 ± 9,8	41,1 ± 9,7	0,05
N <sup>o</sup> dentes	20 ± 7	24 ± 7	0,05

\* Expresso em mediana (amplitude inter-quartil). Demais variáveis expressas como média ± desvio-padrão.



**Figura 8. Vitamina K sérica vs. DP.** Não houve diferença significativa entre os valores de vitamina K sérica entre pacientes com ou sem doença periodontal.

Os pacientes com maior gravidade de DP eram mais velhos e tinham menor número de dentes remanescentes que indivíduos sem DP ou com DP de grau leve. Não foram encontradas diferenças em relação à dose de varfarina, INR, e nível sérico de vitamina K entre pacientes com forma leve ou grave de DP (Tabela 7).

**Tabela 7.** Variáveis Clínicas segundo gravidade da DP.

	<b>Condição Periodontal</b>				<b>Valor de P</b>
	<b>Sem DP (n=20)</b>	<b>DP grau 1 (n=10)</b>	<b>DP grau 2 (n=5)</b>	<b>DP grau 3 (n=18)</b>	
Dose Varfarina (mg/sem)	61 ± 79	66 ± 23	71 ± 18	64 ± 35	>0,05
INR	2,6 ± 0,8	2,3 ± 0,4	1,9 ± 0,6	2,5 ± 0,7	>0,05
Vitamina K (ng/mL)*	0,44 (0,30)	0,33 (0,28)	0,55	0,51 (0,33)	>0,05
<b>Idade (anos)</b>	<b>41 ± 10</b>	<b>41 ± 10</b>	<b>46 ± 10</b>	<b>50 ± 8</b>	<b>0,02</b>
<b>N<sup>o</sup> dentes</b>	<b>24 ± 7</b>	<b>25 ± 5</b>	<b>20 ± 8</b>	<b>17 ± 7</b>	<b>0,007</b>

\* Expresso em mediana (amplitude inter-quartil). Demais variáveis expressas como média ± desvio-padrão.

## 6. Discussão

### 6.1. Características clínicas da população

As principais causas de anticoagulação oral na prática clínica são fibrilação atrial, presença de trombos murais cardíacos ou próteses valvares mecânicas e eventos tromboembólicos prévios. O objetivo deste tratamento seria evitar novos eventos tromboembólicos que poderiam ser catastróficos para a população, com importantes seqüelas neurológicas ou mesmo o óbito. Não é isenta de risco, sabendo-se que os eventos hemorrágicos, principalmente no sistema nervoso central, são os mais temidos. Assim, ao ser iniciada a anticoagulação oral, o médico deve sempre pesar com seu paciente riscos e benefícios, no caso, o benefício de se evitar eventos tromboembólicos face ao risco de uma eventual complicação hemorrágica.

Quando analisamos a população deste estudo, observamos que quase a totalidade das indicações de anticoagulação oral se correlaciona com cirurgias cardíacas, traduzindo a prática clínica do INC, um Instituto de tratamento cardiológico essencialmente cirúrgico. Assim, mais de 90% dos pacientes são anticoagulados devido à presença de prótese valvar mecânica, e um único paciente com indicação clínica isolada (FA). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as indicações de anticoagulação oral quando comparamos pacientes com resistência à ação de varfarina (grupo I) e grupo controle (grupo II). Um dado preocupante decorre desta informação de que as próteses metálicas são a principal causa de anticoagulação oral nesta população – estes pacientes necessitariam manter o INR entre 2,5 e 3,5. No entanto, observamos que no grupo I, apesar das grandes doses de varfarina, o INR médio encontra-se abaixo do nível terapêutico, e em média com níveis inferiores ao observado no grupo II. Este fato, por si só, justifica a necessidade imperativa de se avaliar novas e possíveis causas corrigíveis associadas à aparente resistência à ação da varfarina nesta população.

Em relação à idade, mais uma vez destacamos uma particularidade da população atendida no INC. Com uma assistência voltada para pacientes cirúrgicos, a faixa etária dos pacientes em anticoagulação oral é de jovens, na

quinta década de vida (em torno de 45 anos de idade), contrapondo-se ao que habitualmente se vê na prática clínica, onde a fibrilação atrial de maior risco, acometendo idosos, seria a maior preocupação. Neste aspecto, o INC conta com a vantagem de eventos hemorrágicos potencialmente menos graves ou freqüentes, ao atender esta população mais jovem. Mais uma vez não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes do grupo I e II quando comparamos a faixa etária.

Ainda no tocante à caracterização clínica desta população, não houve diferença entre o sexo, naturalidade, renda ou escolaridade entre os dois grupos. Este dado afastaria a presença de outros fatores relacionados à aderência e entendimento do uso da medicação, que poderiam ser aventados como justificativa para a disparidade da dose necessária para anticoagulação adequada. E mais uma vez, destaca um aspecto peculiar da população atendida no INC: embora com renda mensal baixa, em torno de um salário mínimo entre os dois grupos, a maior parte dos pacientes teve acesso ao menos ao ensino fundamental, facilitando o entendimento do tratamento proposto. Isso talvez tenha ocorrido porque falamos de uma população jovem, a maior parte natural do estado do Rio de Janeiro (mais de 70% em ambos os grupos), onde de alguma forma é mais fácil o acesso ao ensino, em relação a outras áreas mais carentes, como o Nordeste brasileiro.

Doenças intercorrentes, metabolismo hepático alterado, mudanças na alimentação, além de características genéticas de cada indivíduo podem estar relacionados à resistência à ação da varfarina. Não foram selecionados neste estudo pacientes com outras intercorrências clínicas ou hepatopatias, e os polimorfismos genéticos não foram avaliados, pelo custo e complexidade incompatíveis com este trabalho. Além disso, ainda que reconhecidos como importantes, os mecanismos genéticos para resistência à varfarina não são bem entendidos até o momento, e é provável que exista mais de um mecanismo envolvido. De forma bastante singela, a etnia foi avaliada como uma inferência de variações genéticas que pudessem interferir na resposta à varfarina. Observamos que a raça branca foi a mais comum em ambos os grupos, e que de qualquer forma não houve diferença entre sua distribuição comparando os grupos I e II.

Medicamentos habitualmente utilizados na prática clínica cardiológica, como digoxina, estatina e amiodarona também poderiam alterar o efeito da varfarina, e dificultar a obtenção do INR terapêutico. Além dessas, outras drogas de uso crônico, como anticonvulsivantes poderiam ter o mesmo efeito. Observamos que o uso destas drogas foi particularmente infrequente nesta população como um todo, mais uma vez sem diferença entre os grupos I e II, afastando mais uma possível causa que justificasse necessidade maior de varfarina no grupo I.

Da mesma forma que a medicação, alimentos ricos em vitamina K podem estar associados à resistência à ação da varfarina. Embora não tenha sido realizado o controle quantitativo nutricional, através de recordatórios de 24 horas, os pacientes eram orientados e questionados em todas as consultas no ambulatório de anticoagulação quanto à ingesta de couve, espinafre, beterraba, vagem, repolho e fígado animal, entre outros, com uma concordância subjetiva geral de que esses alimentos seriam evitados em ambos os grupos. Doenças disabsortivas crônicas ou pontuais, com diarreia, que poderiam reduzir a absorção da varfarina, também não estiveram presentes ao longo do estudo.

Qualquer estado pró-trombótico adquirido ou congênito poderia alterar ou dificultar o efeito clínico da varfarina. Não havia em ambos os grupos pacientes gestantes, com doenças auto-imunes ou anticorpo antifosfolípídeo, doenças inflamatórias crônicas, síndrome nefrótica, neoplasias, ou com história de trauma ou imobilizações recentes. Em relação às doenças sistêmicas pró-trombóticas (DM e HAS) e ao tabagismo, não encontramos diferenças significativas entre os grupos I e II. Infelizmente, e mais uma vez, não foi possível avaliar fatores pró-trombóticos congênitos, como presença do fator V de Leiden, ou deficiência de proteínas C e S, mas a história clínica não sugeria estas alterações (não encontramos pacientes com eventos tromboembólicos ou abortamentos de repetição).

A não adesão ao tratamento vem a ser a causa mais frequente da resistência varfarínica. Segundo Silva RP (2011) que trabalhou com pacientes desta mesma instituição, as causas mais citadas para a não adesão foram o tratamento de longa duração levando ao difícil segmento, pacientes desinformados tanto quanto à doença e seu tratamento, depressão, dificuldade no tratamento dentário necessitando de intervalos para a suspensão da

varfarina e o acolhimento médico-paciente. O grupo que participou do atual estudo relatou 100% de adesão ao tratamento, sendo capaz de demonstrar verbalmente a dose diária da varfarina, confirmando sua presença às consultas para controle do INR através do cartão de ACO. Neste cartão são registradas as datas das visitas, a dose em uso e o resultado do INR, além dos outros fatores controlados pela clínica de ACO. Como já discutido, grande parcela dos pacientes apresentava-se com regular nível de escolaridade, sendo minimamente capacitados a compreender e acompanhar o tratamento profilático de eventos tromboembólicos com a varfarina. Assim, diferente do descrito por Silva, RP (2011), esta amostra de pacientes mostrou-se conhecedora dos riscos da não adesão de uma maneira geral, conscientes da necessidade da profilaxia antibiótica para o tratamento odontológico, relatando atenção à dieta relativa à variação de vitamina K que interfere no ACO e bastante animados com a oportunidade de receber o tratamento periodontal no INC após o diagnóstico de sua periodontite, sem necessitar suspender o anticoagulante.

## **6.2. Avaliação da vitamina K sérica**

A partir da verificação em estudo prévio deste mesmo autor que a terapia periodontal em pacientes com aparente resistência à ação da varfarina elevou o seu INR, permitindo inclusive a redução da dose de varfarina em uma parcela do grupo testado, foi criada a hipótese de que a DP seria mais um fator a ser controlado em pacientes com anticoagulação oral. Associando este dado com os trabalhos de Gibbons&Macdonald (1960), que tratou da interação bacteriana, e da produção de vitamina K para atender a um dos patógenos mais frequentes na DP (*Prevotella intermedia*) (Alves 2003), buscamos a associação entre resistência à ação da varfarina, DP e níveis de vitamina K. A avaliação de vitamina K em pacientes com DP foi realizada inicialmente por Andrew R. (1998), que comparou sua concentração no sulco gengival de pacientes adultos portadores de periodontite, analisando sulcos saudáveis e sulcos com bolsas periodontais profundas (>6mm), verificando que a quantidade média de vitamina K no fluido do sulco gengival de sítios doentes foi de 406 pg, enquanto que nos sítios saudáveis foi de 80 pg.

Considerando o grau de exposição de tecido conjuntivo que acontece na DP e a perda de tecido epitelial nas bolsas periodontais em atividade, esperaríamos uma área significativa de exposição de tecido conjuntivo permitindo maior comunicação entre os tecidos orais e a corrente sanguínea, com conseqüente aumento da concentração de vitamina K no plasma de pacientes com resistência à varfarina, traduzida por uma necessidade de dose maior ou igual a 70 mg semanais para alcançar INR terapêutico. No entanto, segundo os resultados laboratoriais deste estudo, verificamos que o aumento na quantidade de vitamina K no fluido de bolsas periodontais não foi capaz de interferir no nível sérico de vitamina K, não sendo possível confirmar a hipótese inicial do mecanismo responsável pela resistência à varfarina, provavelmente devido a variações na metodologia empregada para avaliação da vitamina K.

Além disso, não foi possível a identificação dos patógenos responsáveis pela DP em nossa população - sendo a *Prevotella intermídia* o patógeno responsável pela produção de vitamina K no sulco gengival, seria interessante demonstrá-la como mais prevalente nos indivíduos com resistência à ação da varfarina.

Podemos ainda considerar as limitações de um estudo observacional, não controlado, com número reduzido de pacientes, incapaz de ajustar todos os outros mecanismos conhecidos responsáveis pela resistência à ação da varfarina, principalmente os genéticos, com onerosa e complexa avaliação.

### **6.3. Prevalência de doença periodontal**

Como foi dito anteriormente, qualquer estado pró-trombótico adquirido poderá alterar ou dificultar o efeito clínico da varfarina. A periodontite é uma doença de origem inflamatória e infecciosa, que na sua evolução natural pode levar anos fazendo gatilhos de bacteremia, se apresentando em surtos de agudização, destruindo os tecidos de suporte dos dentes envolvidos e promovendo respostas inflamatórias e imunológicas em níveis suficientes para favorecer eventos tromboembólicos no sistema cardiovascular até chegar a perda do dente em questão. A população assistida no INC se apresenta em sua maioria dentro deste quadro, já que não alcança o tratamento necessário para a manutenção de sua saúde bucal, apresentando uma prevalência de DP



em torno de 80%. Estudos da Organização Mundial de Saúde (1991) demonstraram resultados heterogêneos entre a prevalência de DP na Europa, EUA, e América Latina. Apesar das grandes diferenças entre os países as formas mais graves de DP ocorrem em apenas 10 e 15% dos casos, com maior disseminação de gengivite e de periodontite leve (30%) na maior parte dos locais avaliados (Wolf 2006).

Este dado de saúde bucal precária em nossa população pode ser observado quando encontramos prevalências elevadas de DP em ambos os grupos estudados, atingindo 76,9 % de prevalência no grupo I, resistente à ação da varfarina, comparado a 48% no grupo controle. Esta diferença foi estatisticamente significativa, apontando para a necessidade de mais estudos que esclareçam os mecanismos pelos quais a DP poderia interferir na resistência à ação da varfarina. Embora a gravidade da DP não tenha sido diferente entre os dois grupos, a prevalência de DP moderada a grave em nossa população é considerada elevada, chegando a 60% no grupo I e 76% no grupo II.

No entanto, quando comparamos pacientes com DP versus pacientes saudáveis, não encontramos diferenças entre doses de varfarina, níveis de INR e de vitamina K sérica, demonstrando que sem dúvida alguma, a DP não pode ser o único fator explicativo para a resistência à ação da varfarina, e mais, talvez a possível associação entre DP e resistência cumarínica, possa de fato ser justificada por outro fator associado, e DP seria na verdade um fator confundidor.

A prática clínica nos faz pensar de outra maneira, embora a justificativa teórica ainda não tenha sido encontrada. Citando dados não descritos nesta tese e ainda não publicados, mais uma vez é surpreendente observar que, nos pacientes deste estudo nos quais foi iniciado o tratamento periodontal de urgência, cujos dentes apresentavam perda total de suporte ósseo pela DP, ocorreu uma variação do INR inicial em torno de 2.5 para um INR acima do nível desejado (4,0), sem alteração da dose da varfarina, apenas uma semana seguinte à extração dos elementos mais afetados. Tanto agora no atendimento aos pacientes desta amostra, como no estudo anterior deste mesmo autor, verifica-se que a simples orientação de higiene e a inclusão de solução oral de clorexidina (0,12%) para bochechos duas vezes ao dia durante 15 dias, com o

objetivo de reduzir a ação microbiana, a inflamação e o sangramento espontâneo do tecido gengival, já elevam o INR, sugerindo a participação da microbiota neste evento.

Resta-nos propor novos mecanismos que confirmem esta tese, embasando melhor um novo trabalho, avaliando em números a resposta ao tratamento da DP e orientando médicos e seus pacientes com medidas simples de controle da saúde bucal, que poderiam contribuir com um tratamento tão delicado em termos de benefícios e conseqüências mórbidas, quanto a anticoagulação oral.

#### **6.4. Limitações**

Este estudo foi observacional, não randomizado, o que poderia permitir amostras viciadas em relação aos fatores de risco conhecidos na resistência à ação da varfarina. Alguns fatores não modificáveis não puderam ser observados, como os polimorfismos genéticos, devido à complexidade e custo desta análise.

A dosagem de vitamina K no fluido do sulco gengival, proposta inicial desta pesquisa, não foi possível pela impossibilidade de importação da balança necessária para esta aferição. A dosagem de vitamina K sérica foi realizada com o objetivo de substituir esta informação, mas limitações técnicas desta análise podem ter interferido no resultado desta tese (fotossensibilidade, envio de amostras para análise em outro estado, entre outros).

A identificação da microbiota relacionada à DP em nossa população seria interessante, auxiliando nas hipóteses que justificam a presença de bactérias produtoras de vitamina K na cavidade oral.

A avaliação da resposta ao tratamento da DP também poderia ratificar a influencia da saúde bucal na resposta à anticoagulação oral.

#### **6.5. Implicações clínicas**

As amostras retiradas da clinica de anticoagulação do INC demonstraram maior prevalência de DP no grupo de pacientes com resistência parcial à varfarina. Este fato reforça a importância do controle da saúde bucal

de pacientes candidatos ao uso de varfarina e também a urgência em capacitar cirurgiões dentistas para o atendimento destes pacientes, facilitando a ação da varfarina, assim como liberando estes pacientes de infecções bucais responsáveis por grande risco para o seu coração.

## 7. Conclusões

Verificamos que, apesar do nível de vitamina K sérico não se apresentar significativamente diferente entre os grupos com e sem resistência ao uso de varfarina, constatamos alta prevalência da DP no grupo que se apresentava com resistência parcial à varfarina, sugerindo uma possível interferência desta patologia no efeito da droga em questão.

Não houve diferença, contudo, entre os níveis de INR, dose de varfarina e níveis séricos de vitamina K em relação à gravidade da DP.

## 8. Referências

Alves ACBA. [Análise da diversidade genética de Prevotella intermedia em indivíduos com doença periodontal](#), 2003. Tese Mestrado Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia. Campinas 2003.

Alving BM, Strickler MP, Knight RD, Barr CF, Berenberg JL, Peek CC. Hereditary warfarin resistance. Investigation of rare phenomenon. **Arch Intern Med** 1985; 145:499–501.

Beck JD, Koch GG, Rozier RG, Tudor GE. Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. **J Periodontol** 1990; 61:521-8

Beck JD, Offenbacher S, Garcia R et al. Periodontal Disease and Cardiovascular Disease. **J Periodontol**, 1996; 67:1123-37.

Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia, R. Periodontitis: A Risk Factor for Coronary Heart Disease? **Annals of Periodontology** 1998; 3:127-41.

Becker RC, Fintel DJ, Green D. Terapia Antitrombótica, 3ª edição 2004. Ed. de **Publicações Científicas Ltda.** RJ. cap.9

Bulário eletrônico da Anvisa. Ministério da Saúde. <http://www.bulario.bvs.br>, 2004.

Cain D, Hutson SM, Wallin R. Warfarin resistance is associated with a protein component of the vitamin K 2,3-epoxide reductase enzyme complex in rat liver. **Thromb Haemost** 1998; 80:128–133

Comp PC. Coumarin induced skin necrosis. Incidence, mechanism, management and avoidance. **Drug Safety** 1993; 8:128-35.

[Custódio das Dôres SM](#), [Booth SL](#), [Martini LA](#), [de Carvalho Gouvêa VH](#), [Padovani CR](#), [de Abreu Maffei FH](#), [Campana AO](#), [Rupp de Paiva SA](#). Relationship between diet and anticoagulant response to warfarin: a factor analysis. **Eur J Nutr.** 2007;46:147-54.

Daly AK, Aithal GP. Genetic regulation of warfarin metabolism and response. **Semin Vasc Med** 2003; 3:231–8.

Diab F, Feffer S. Hereditary warfarin resistance. **South Med J** 1994; 87:407–9.

Drake CW, Hunt RJ, Koch GG. Three-year tooth loss among black and white older adults in North Carolina. **J Dent Res** 1995; 74:675-80.

Erkan D, Ortel TL, Lockshin MD. Warfarin in antiphospholipid syndrome – time to explore new horizons. **J Rheumatol** 2005 ; 32: 208-12.

Genco RJ, Rose LE, Cohen DW. **Medicina Periodontal**. 1.Edição. Ed. Santos. 2002. São Paulo. p.63-135

Gibbons RJ, Macdonald JB. Hemin and Vitamin K compounds as required factors for the cultivation of certain strains of *Bacteroides Melaninogenicus*. **Journal of Bacteriology** 1960; 80:164-70.

Guyton AC, Hall JE. **Tratado de Fisiologia Médica**. Décima edição. Ed. Guanabara Koogan S.A. 2002. cap.14 p.136-54.

Herzberg M, Meyer M. Dental Plaque, Platelets and Cardiovascular Disease. **Annals of Periodontology** 1998; 3:151-60.

Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. **Chest** 1995; 108(suppl 4):231S–34S.

Hotzz Érika. Relação da doença periodontal com a anticoagulação oral e os benefícios do tratamento periodontal em pacientes anticoagulados. Dissertação de Mestrado.Odontologia; 2009.UERJ

Hulse ML. Warfarin resistance: diagnosis and therapeutic alternative. **Pharmacotherapy** 1996; 16:1009–17.

Kolembrander, P.E., Andersen, R.N., Clemans,D.L. Potential role of functionally similar coaggregation mediators in bacterial succession,IN:Newman,H.N. &Wilson,M.,eds. Dental Plaque Revisited.Cardiff:Bioline,pp. 171-186. (1999)

L. da Luz, Protásio RM, Laurindo Chagas ACP. **Endotélio e Doença Cardiovascular**. 2003. Ed. Atheneu..Cap 1, p.4, cap.27,p.349.

Lefrere JJ, Horellou MH, Conard J, Samama M. Proposed classification of resistance to oral anticoagulant therapy. **J Clin Pathol** 1987; 40:242.

Lindhe J, Karring T, Lang NP. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. Ed.Guanabara Koogan Quarta Edição.Rio d Janeiro.2005. p. 4 a 119.

Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. **Clin Microbiol Rev.** 2000;13:547-58

Locker D, Leake JL. Risk indicators and risk markers for periodontal disease experience in older adults living independently in Ontario, Canada. **J Dent Res.** 1993; 72:9-17.

Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H, Vescler M, Lubetsky M, Rechavi G, et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. **Blood** 2007; 109:2477-80.

Loesche W. Periodontal disease as a risk factor for heart disease. **Compendium.** 1994; 15:976-85

Machion L, Freitas PM, Cesar Neto JB, Nogueira Filho GR, Nociti Jr. FH. A influência do sexo e da idade na prevalência de bolsas periodontais. **Pesq Odont Bras** 2000; 14: 33-37.

Manser B, Rateitschak KH. Langzeitresultate nach Parodontitistherapie. **Schweiz Monatsschr Zahnmed.** 1996; 106: 726-732.

Melmon KL, O'Reilly RA. Drug interaction involving oral anticoagulation. In: Melmon KL, editor. *Cardiovascular Drug Therapy*, Philadelphia; FA Davis, 1975:23-41.

Olusegun O. An algorithm for managing warfarin resistance. **The Cleveland Clinic Foundation** 2009; 76,12:724-30.



O'Reilly RA. The second reported kindred with hereditary resistance to oral anticoagulant drugs. **N Engl J Med** 1970; 282: 1448–1451.

O'Reilly RA. Drug interaction involving oral anticoagulation. In: Melmon KL, editor. **Cardiovascular Drug Therapy**, Philadelphia; FA Davis, 1975; 23–41.

Page R. The pathobiology of periodontal disease may affect systemic disease: inversion of a paradigm. **Annals of Periodontology** 1986; 3:108-20.

Petursson S, Hodges SJ, Harrington D, Hopper C, Henderson B, Harris M. Phylloquinone, vitamin K<sub>1</sub> content of young adult jaw bone. **Journal of Dental Research** 1994; 73: 847.

Rawlinson A, Walsh TF, Lee A, Hodges SJ. Phylloquinone in gingival crevicular fluid in adult periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology** 1998; 25:662–5.

Retti AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korezekwa KR. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allele variant of CYP2C9. **Pharmacogenetics** 1994; 4: 39–42

Robinson A, Liau FO, Routledge PA, Backhouse G, Spragg BP, Bentley DP. Lipids and warfarin requirements. **Thromb Haemost** 1990; 63:148–49.

Sallum AW, Martins AG, Sallum EA. **Periodontia Médica, uma abordagem integrada**. 2004. Editora SENAC, São Paulo. cap.I, p.23,24

Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. **N Engl J Med** 2008; 358:999–1008.

Silva Filho PM, Silva EA, Weksler C, Drable SM, Tura BR, Fonseca MG, Cunha AB, Fischer RG. Interferência da Doença periodontal na Anticoagulação Oral em Pacientes Cardiopatas. **Rev Port Cardiol** 2007; 26(10):977–89.

Silva RP. Fatores subjetivos e comorbidades psiquiátricas: influência na adesão a anticoagulação oral por pacientes reumáticos portadores de prótese cardíaca metálica, 2011. Tese (Mestrado em Cardiologia e Infecção) FIOCRUZ/IPEC/INC, Rio de Janeiro, 2011.

Swain SL. Lymphokines and the immune response: the central role of interleukin – 2. **Curr Opin Immunol** 1991; 3:304-10.


Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. **Clin Pharmacokinet** 2001; 40:587–603.

Tondato F. Interação de fármacos e alimentos com warfarina. **Rev Soc Cardiol** 2004; 5: 770-8.


Uzeda, M. **Microbiologia oral. Etiologia da Cárie, Doença Periodontal e Infecções Endodônticas**. 2002.MEDSI Editora Médica e Científica Ltda. p. 81 a 85.

Wolf HF, Edith M, H. Rateitschak Klaus H. Periodontia tema do cap.In: Autores do livro.**Coleção Artmed de Atlas Coloridos de Odontologia** 2006.3ª EDIÇÃO – Porto Alegre: Artmed.p.4 -18.

**Anexo I. Protocolo de anticoagulação oral do Instituto Nacional de Cardiologia**

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	CÓDIGO: <b>02</b>

- Só dar início ao tratamento com anticoagulante oral após a realização dos exames a seguir : TAP/INR, PTTa, dosagem de fibrinogênio plasmático, d-dímero, hemograma com contagem de plaquetas e hepatograma;
- O tratamento deverá ser iniciado com uma dose de 2,5 a 5,0 mg/dia de warfarina sódica para pacientes adultos. Crianças e adolescentes com menos de 50 kg deverão receber uma dose inicial de 0,09 mg/kg/dia do medicamento;
- O 1º exame de controle do INR deverá ser feito entre o 5º e 7º dia após o início do uso do medicamento;
- Caso o INR alvo terapêutico tenha sido alcançado, realizar controle clínico-laboratorial a cada 2 semanas no primeiro mês de tratamento e a cada 4-7 semanas nos meses subsequentes, em função da patologia de base do paciente;
- O paciente deverá ser orientado a procurar o Ambulatório de Anticoagulação do INCL, fora da consulta agendada, caso apresente sinais e/ou sintomas de sangramento anormal ou trombose, não devendo alterar a dose prescrita ou suspender a medicação por conta própria;
- Caso o INR alvo terapêutico não tenha sido alcançado, realizar os ajustes da dosagem do warfarin, em conformidade com o Anexo 3;
- Nesta situação, sempre verificar se existem justificativas para flutuação do INR encontrado, avaliando a necessidade de alteração da dose prescrita :
  - Alteração da dieta
  - Nova associação medicamentosa e alteração de dose dos medicamentos associados
  - Uso de álcool
  - Doença intercorrente: insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática, doença gastrointestinal, distúrbios tireoidianos, viroses respiratórias e intestinais ( principalmente em crianças )
  - USO IRREGULAR OU INDEVIDO

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

## 2 – INR Alvo Terapêutico

Patologia	Tempo de anticoagulação	INR alvo terapêutico
Síndrome de Anticorpo Anti-Fosfolípido ( SAF )	Contínuo	<b>3-4</b>
Prótese Biológica	3 meses	<b>2 - 3</b>
Prótese Mecânica Aórtica	Contínuo	<b>2 – 3</b>
Prótese Mecânica Mitral	Contínuo	<b>2,5 – 3,5</b>
Dupla Prótese Mecânica	Contínuo	<b>2,5 – 3,5</b>
Fibrilação Atrial / Flutter Atrial	Contínuo	<b>2 – 3</b>
Trombose Venosa Profunda	6 a 12 meses	<b>2 – 3</b>
Embolia Pulmonar	6 a 12 meses	<b>2 – 3</b>
Grande Aurícula Esquerda	Contínuo	<b>2 – 3</b>
Cardiomiopatia Dilatada	Avaliar clinicamente	<b>2 - 3</b>
Trombo de VE	Avaliar clinicamente	<b>2 - 3</b>
Próteses Vasculares		<b>2-3</b>


INÍCIO – ADULTO: 2,5 5mg/dia - ADOLESCENTE E CRIANÇA : abaixo de 50 k – 0,09 mg/kg/dia

1º INR – 5º a 7º dia após início do medicamento.

Qdo INR alvo alcançado, controle clínico laboratorial- 2/2 semanas no 1º mês - 4/7 semanas meses subsequentes

Qdo INR fora alvo- reajustar dose; Procurar justificativa:


- Alteração dieta ou da dose, nova associação medicamentosa, álcool, uso irregular ou indevido, doença intercorrente.

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

**1 - INR ABAIXO DO ALVO TERAPÊUTICO ( abaixo de 10% do limite inferior do INR**


**alvo terapêutico):**

- Investigar sinais e sintomas clínicos de eventos tromboembólicos ( AVC , TEP , TVP, etc ). Caso presentes, encaminhar o paciente para atendimento imediato no SPA do INCL, onde serão requisitados os exames de imagens pertinentes, dosagens de d-dímero e fibrinogênio;
- Caso ausentes, investigar causas de falha terapêutica, conforme Anexo 2;
- Avaliar aumento da dose total semanal do warfarin em 10% a 20%;
- Agendar retorno para reavaliação em 8-15 dias;
- Se, após a reavaliação, o INR ainda estiver abaixo do alvo terapêutico, fazer um aumento de mais 10% da dose total semanal, com controle a cada 8-15 dias , até atingir o INR alvo, corrigindo sempre de acordo com esse esquema;
- Caso tenha alcançado o INR alvo, manter a dose prescrita e marcar nova avaliação em 04 semanas;

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

**2 – INR ACIMA DO INR ALVO TERAPÊUTICO CURSANDO SEM SANGRAMENTOS MAIORES ( hemorragia digestiva, hematúria maciça, hemorragia pulmonar, hemorragia cerebral, epistaxe volumosa, hemartrose ). Considerar como sangramentos menores os seguintes eventos : epistaxe discreta, gengivorragia, equimoses, hematomas, escarro hemoptóico, hipermenorréia. Estes achados deverão ser correlacionados com os dados clínico-hematológicos do paciente, afim de caracterizá-los adequadamente.**

- Avaliar a presença de sangramentos, lembrando que as complicações hemorrágicas não costumam ocorrer com INR abaixo de 5,0;
- Avaliar as condições **de risco acrescido** para sangramentos em presença de INR acima do alvo desejado, ao traçar conduta terapêutica :
  - Paciente com mais de 70 anos
  - Sexo feminino
  - Uso concomitante de várias medicações, incluindo os anti-agregantes plaquetários
  - Insuficiência Renal
  - Insuficiência Cardíaca Congestiva
  - Doença Hepática
  - História prévia de hemorragias graves


 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

### **2.1 - INR até 5,0 sem risco acrescido de sangramento ou sangramentos menores**

- Nos pacientes com INR até 3,9 , reduzir a dose total semanal em 10%;
- Nos pacientes com INR entre 4-5, suspender o anticoagulante por 1 dia e reduzir a dose total de warfarin em 10-20%;
- Retornar em 8-15 dias para controle;
- Caso tenha alcançado o INR alvo, manter esta dosagem e marcar consulta em 2 semanas;
- Se persistir com o INR acima do limite superior desejado, reduzir a dose total semanal em 10% , retornando semanalmente para controle clínico-laboratorial até atingir o INR alvo terapêutico.

### **2.2 - INR até 5,0 com risco acrescido de sangramento ou sangramentos menores**

- Administrar 1 mg de Vitamina K por via oral, sabendo-se que a ampola de 1 ml contém 10 mg ( aspirar 0,1 ml com seringa de insulina e administrar com água );
- Suspender o anticoagulante;
- Repetir o INR em 24 horas, o qual deverá estar dentro de níveis terapêuticos;
- Seguir, então, conduta descrita acima em item 2.1;
- Caso o paciente não tenha disponibilidade para repetir o exame em 24 horas, suspender o anticoagulante por 1 dia e reiniciar conforme o item 2.1;
- O paciente deverá ser orientado para realizar investigação de patologia subjacente precipitando sangramentos, lembrando as condições que podem determinar plaquetopenia e/ou plaquetopatia.

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

### **2.3 – INR entre 5,0 – 9,9 sem risco acrescido de sangramento ou sangramentos**

#### **menores**


- Administrar 1 a 2 mg de Vitamina K ( 0,1 - 0,2 ml da ampola ) por via oral;
- Suspender medicamento por 1 dia;
- Repetir o INR em 24 horas;
- Se o INR estiver dentro do alvo desejado, reintroduzir warfarin com redução de 20 – 30% da dose total semanal;
- Caso o paciente não tenha disponibilidade para repetir o exame em 24 horas, suspender o anticoagulante por 2 dias e reiniciar com redução de 20 - 30% da dose total semanal;
- Reavaliar em 8-15 dias;
- Se o INR ainda estiver acima do alvo terapêutico, reduzir a dose total semanal em 10% , retornando semanalmente para controle clínico-laboratorial até atingir o INR alvo terapêutico.

### **2.4 – INR entre 5,0 – 9,9 com risco acrescido de sangramento ou sangramentos**

#### **menores**

- Administrar 1 a 2 mg de Vitamina K ( 0,1 - 0,2 ml da ampola ) por via oral;
- Suspender medicamento;
- Repetir o INR em 24 horas;
- Caso o INR permaneça acima de alvo terapêutico, repetir aplicação de Vitamina K por via oral nas dose de 1 – 2 mg;




 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

- Ao alcançar o alvo terapêutico, liberar o paciente com prescrição de warfarin com redução de 20 a 30% da dose total semanal;
- Agendar retorno impreterivelmente em 7-8 dias;
- Se o INR ainda estiver acima do alvo terapêutico, reduzir a dose total semanal em 10% , retornando semanalmente para controle clínico-laboratorial até atingir o INR alvo terapêutico.
- O paciente deverá ser orientado para realizar investigação de patologia subjacente precipitando sangramentos, lembrando as condições que podem determinar plaquetopenia e/ou plaquetopatia

### **2.5 - INR acima de 10,0 sem risco acrescido de sangramento ou sangramentos menores**


- Administrar 2 a 3 mg de Vitamina K ( 0,2 - 0,3 ml da ampola ) por via oral;
- Suspender medicamento por 1 dia;
- Repetir, impreterivelmente, o INR em 24 horas;
- Se o INR estiver dentro do alvo desejado, reintroduzir warfarin com redução de 30 - 40% da dose total semanal;
- Reavaliar impreterivelmente em 8 dias;
- Se o INR ainda estiver acima do alvo terapêutico, poderá repetir conduta conforme protocolos anteriores;
- Naqueles pacientes que, a despeito do seguimento dos protocolos mencionados acima, ainda mantiverem o INR acima do alvo, considerar a necessidade de

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

- realização de hepatograma, função tireoidiana, exames de hemostasia complementares e investigação das condições clínicas cursando com síndromes disabsortivas.

## **2.6 - INR acima de 10,0 com risco acrescido de sangramento ou sangramentos menores**

- Administrar 5 mg de Vitamina K ( 0,5 ml da ampola ) por via oral;
- Suspender medicamento;
- Realizar de hemograma com contagem de plaquetas para avaliação de indicação de transfusão de Concentrado de Hemácias – hemoglobina abaixo de 7 g/dl e/ou instabilidade hemodinâmica - e de Concentrado de Plaquetas – contagem abaixo de 50.000 em vigência de sangramento ativo na ausência do uso concomitante de anti-agregante plaquetário. Lembrar que o uso de anti-agregantes plaquetários poderão desencadear sangramentos ainda com contagem norma de plaquetas;
- Repetir exame para controle de INR em 6 a 8 horas, através de encaminhamento ao SPA;
- Caso o INR permaneça acima de alvo terapêutico, repetir aplicação de Vitamina K por via oral nas dose de 1 – 2 mg;
- Ao alcançar o alvo terapêutico, liberar paciente com prescrição de warfarin com redução de 30-50% da dose total semanal, com agendamento de retorno em 8 dias;

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

- O paciente deverá ser orientado para realizar investigação de patologia subjacente precipitando sangramentos, lembrando as condições que podem determinar plaquetopenia e/ou plaquetopatia
- Naqueles pacientes que, a despeito do seguimento dos protocolos mencionados acima, mantiverem o INR acima do alvo terapêutico, considerar a necessidade de realização de hepatograma, função tireoidiana, exames de hemostasia complementares e investigação das condições clínicas cursando com síndromes disabsortivas.

**2.7 - Sangramentos Maiores ( presença de hemorragias digestiva, cerebral e/ou pulmonar, hematúria volumosa e derrame pericárdio ) com qualquer INR e sob risco de vida**

- Suspender o Warfarim .
- Encaminhar para internação, onde deverá ser medicado com :
  - Complexo Protrombínico:** 25 UI/kg; correr conforme a orientação do fabricante, **ou**
  - Plasma Fresco Congelado:** 15 a 20 ml/kg até de 8/8horas
  - Vitamina K** na dose de 10 mg - E.V diluída em 50 ml de SF a 0,9%; correr em 30 a 60 minutos
- Realizar hemograma com contagem de plaquetas para avaliação de indicação de transfusão de Concentrado de Hemácias – Hemoglobina abaixo de 7 g/dl e/ou instabilidade hemodinâmica - e de Concentrado de Plaquetas – contagem abaixo de 50.000 em vigência de sangramento ativo;
- Repetir exame para controle de INR em 6 a 8 horas;


- Na presença de INR ainda elevado e sangramento ativo, repetir transfusão de PFC em dose terapêutica associado à Vitamina K;
- Na ausência de sangramento ativo e INR elevado, administrar dose de Vitamina K oral;
- Indicar investigações de patologia de base em caso de sangramentos – lesão ulcerada de tubo digestivo, doença de trato urinário, de árvore respiratória, etc;
- Quando cessado o sangramento e alcançado o INR alvo, reiniciar o Warfarim com 50% da dose total semanal prescrita anteriormente, e retornar em 5 - 7 dias.

## **2.8– Manuseio do Paciente para Realização de Procedimento Cirúrgico de Emergência**

- Suspender o anticoagulante oral;
- Reverter a anticoagulação de acordo com conduta abaixo :
  - Complexo Protrombínico** : usá-lo caso o paciente possua contra-indicação para receber grandes volumes EV, na dose de 25 UI/kg; **ou**
  - Plasma fresco congelado**: 15 a 20 ml/kg até de 8/8 horas, associado à Furosemide E.V, em se tratando de pacientes cardiopatas
  - Vitamina K** na dose de 1-2 mg – VO
- O paciente poderá ser liberado para cirurgia quando INR alcançar níveis de 1,3 a 1,5, caso haja baixo risco de sangramento cirúrgico;

## **2.9 – Manuseio do Paciente para Realização de Procedimento Cirúrgico Eletivo**

- A conduta será estabelecida em função do risco tromboembólico do paciente :
  - Baixo risco** – suspender warfarin 3 a 5 dias antes do procedimento, reintroduzindo-o no pós-operatório;
  - Médio risco/ Alto risco** – suspender warfarin 3 a 5 dias antes do procedimento, iniciando uso de heparina de baixo peso molecular SC , na dos de 40-80 mg/dia, até 24 horas antes do procedimento. Manter a heparina no pós-operatório, reiniciando 12-24 horas após cirurgia, seguida de reintrodução

 <b>INCL</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Hemonúcleo Zona Sul  <b>AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO</b>	PÁGINA: 1 - 2
	<b>TÍTULO : PROTOCOLO DO INR ALVO TERAPÊUTICO ( ANEXO 2 )</b>	<b>CÓDIGO: 02</b>

do warfarin e alcance do INR alvo terapêutico por dois dias consecutivos, com suspensão da heparina;

**NOTA:** A via ideal para o uso de Vitamina K é a oral; o seu emprego pela via endovenosa deverá ser feito com cautela, visto ser frequente reações adversas associadas a essa via, em particular as reações anafiláticas, que podem colocar o paciente sob risco de vida. Por outro lado há de se lembrar que quanto maior a dose de Vitamina K empregada, maior a chance de o doente desenvolver resistência ao cumarínico, por até 1 semana. Em pacientes com alto risco tromboembólico, deverá ser considerado o uso concomitante de heparina após o emprego de altas doses de Vitamina K.

**As pacientes com suspeita de gravidez ou em estado gestacional , deverão ser avaliadas pelo Cardiologista Clínico responsável, a fim de serem encaminhadas ao Ambulatório de Gestante de Alto Risco em serviço especializado ( H.S.E. ou Instituto Fernando Magalhães ).**

## Anexo II. Ficha de coleta de dados

### Ficha de coleta de dados:

Projeto: Vitamina K e DP

Responsável: Paulo Moreira

#### 1. Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Etnia: \_\_\_\_\_

Nacionalidade/Naturalidade: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Escolaridade: fund incompleto ( )  
fundamental completo ( ) médio ( ) superior ( )

Renda mensal (em salários mínimos) \_\_\_\_\_ (Valor em 01/06/2011: R\$ 545,00)

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefones de contato: \_\_\_\_\_

Unidade de saúde de origem: \_\_\_\_\_

#### 2. Avaliação Médica

##### 2.1. História da doença prévia e atual:

Histórico: ( ) Febre Reumática ( ) Congênito ( ) E.I

C. Há quanto tempo se encontra em tratamento médico(mês/ano)? \_\_\_\_\_

D. Aspectos cardiovasculares pré-procedimento:

- ( ) Paciente assintomático
- ( ) Paciente sintomático ; \_\_\_\_\_.
- Doença cerebrovascular ( ) Doença Arterial Periférica ( )
- Insuficiência Renal ( ) Disfunção do VE: ( )

##### 2.2. Fatores de Risco para o paciente com doença orovalvar:

- HAS (S) (N) Diabetes (S) (N) Uso de insulina (S) (N)
- Tabagismo:( ) Nunca ( ) Prévio ( ) Atual. Tempo/tabagismo: \_\_\_\_\_
- Quantidade de cigarros/dia: \_\_\_\_\_ Maços/ano \_\_\_\_\_
- Tempo do hábito de fumar: \_\_\_\_\_

2.3. Outras doenças: ( ) Hepatite. Tipo: \_\_\_\_ ( ) HIV ( ) Neoplasias Malignas  
( ) Distúrbios da Tireóide ( ) Distrb Neuro ( ) Doença Pulmonar Crônica  
( ) Insuf Renal ( ) Insuficiencia Hepática. Outras: \_\_\_\_\_

2.4. Medicação: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

2.5.: Adesão à anticoagulação oral: verificar comparecimento às consultas da clínica de ACO no cartão de ACO do paciente  
100% ( ) ; 80% ( ) ; 50% ( ) ; < 50% ( )

2.6. Percentual de comparecimento à Clínica de ACO desde o início do tratamento:

2.7. Controle da dieta (Constancia de folhosos verdes por ex.)

#### **Interação medicamentoso com a varfarina**

##### **Fármacos que reduzem a ação do ACO:**

- **Colestiramina**
- **Rifampicina**
- **Fenitoína**
- **Barbitúricos**

##### **Fármacos que aumentam a ação do ACO:**

- **Digoxina**
- **Amiodarona**
- **Diversos antimicrobianos (Eritromicina, Fluconazol, Metronidazol, etc.)**

## 3. Avaliação odontológica:

Data:

## 3.1. Alterações no Exame Estomatológico Geral

Palato Mole..... Palato Duro.....Língua.....

Lábios..... Bochechas.....Amígdalas.....

Faringe.....Soalho de boca... ..... Gls Salivares.....

Outras\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 2. Exame Dentário e Avaliação

- Frequência diária de escovação: \_\_\_\_\_
- Usa fio dental ( ) S ( ) N. Outros produtos para higiene bucal? Qual?  
\_\_\_\_\_
- Higiene da língua? ( ) S ( ) N Respirador bucal (S) (N)
- Usa Prótese ( ) S ( ) N Higieniza próteses? ( ) S ( ) N
- Tratamento odontológico prévio? ( ) S ( ) N
- Há quanto tempo: ( ) 3-6 meses ( ) 6-12 meses ( ) >12 meses
- No. de dentes permanentes \_\_\_\_\_ e temporários \_\_\_\_\_
- OBS: \_\_\_\_\_

## 3. Exame Periodontal:

Controle de placa: Ótimo ( ) Bom ( ) Ruim ( ) Péssimo ( )

- Doença Periodontal (DP) ( ) S ( ) N
- Classificação da DP : leve ( ); moderada ( ); grave ( )
  - 1-DP leve:  $\leq$  4 bolsas com perda de inserção de 4 a 5mm
  - 2-DP moderada: > 4 bolsas com perda de inserção de 4 a 5 mm
  - 3-DP grave:  $\geq$  1 bolsa com perda de inserção  $\geq$  6mm
- Dentes com indicação de extração: \_\_\_\_\_





33																		
32																		
31																		
41																		
42																		
43																		
44																		
45																		
46																		
47																		
48																		

- Percentual de sítios sangrantes: \_\_\_\_\_
- Gengivite ( ) localizada ( ) generalizada

#### 4.Exames laboratoriais:

- 4.1.Avaliação do INR inicial \_\_\_\_\_ ( data-\_\_\_\_\_ )  
 Dose do ACO inicial \_\_\_\_\_ ( data \_\_\_\_\_ )  
 Nível de vitamini k inicial \_\_\_\_\_ (data \_\_\_\_\_ )

**Anexo III. Termo de consentimento livre e esclarecido****INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA LARANJEIRAS  
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Prezado(a) paciente,

Estamos realizando uma pesquisa para demonstrar a interferência da doença periodontal no efeito do anticoagulante usado por você em comprimido, cuja substância tem o nome de varfarina e justificar essa interferência, avaliando a quantidade de vitamina K presente no seu sangue. A coleta de sangue para verificar o seu INR (nível de anticoagulação atingido com o remédio - Marevan ou Cumadin) servirá também para medir a quantidade de vitamina K no seu sangue. Será realizado exame dentário para verificar a saúde de sua gengiva. Este projeto está sendo realizado no Serviço de Odontologia do Instituto Nacional de Cardiologia.

Qualquer tipo de dúvida em relação a pesquisa poderão ser esclarecidos com o pesquisador principal, Dr Paulo Moreira S. Filho, em qualquer momento ou etapa da pesquisa, tendo o participante a liberdade de recusar-se a participar sem penalização ou prejuízo algum ao seu tratamento.

Atenciosamente,

---

Paulo Moreira da Silva Filho (pesquisador- CRO-8512 / RG – 2528808 IFP; telefones para contato: Dr Paulo Moreira – 3037 2272 e Comitê de Ética em Pesquisa – 3037 2307): todos os esclarecimentos ao paciente foram realizados.

Eu \_\_\_\_\_, carteira de identidade no. \_\_\_\_\_, cpf \_\_\_\_\_, certifico que lendo as informações acima e suficientemente esclarecido(a), autorizo a minha participação nesta pesquisa.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2012

---

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

Prezado(a) paciente,

Estamos realizando uma pesquisa para demonstrar a interferência da doença periodontal no efeito do anticoagulante usado por você em comprimido, cuja substância tem o nome de varfarina e justificar essa interferência, avaliando a quantidade de vitamina K presente no seu sangue. A coleta de sangue para verificar o seu INR (nível de anticoagulação atingido com o remédio - Marevan ou Cumadin) servirá também para medir a quantidade de vitamina K no seu sangue. Será realizado exame dentário para verificar a saúde de sua gengiva. Este projeto está sendo realizado no Serviço de Odontologia do Instituto Nacional de Cardiologia.

Qualquer tipo de dúvida em relação a pesquisa poderão ser esclarecidos com o pesquisador principal, Dr Paulo Moreira S. Filho, em qualquer momento ou etapa da pesquisa, tendo o participante a liberdade de recusar-se a participar sem penalização ou prejuízo algum ao seu tratamento.

Atenciosamente,

---

Paulo Moreira da Silva Filho (pesquisador- CRO-8512 / RG – 2528808 IFP; telefones para contato: Dr Paulo Moreira – 3037 2272 e Comitê de Ética em Pesquisa – 3037 2307): todos os esclarecimentos ao paciente foram realizados.

Eu \_\_\_\_\_, carteira de identidade no. \_\_\_\_\_, cpf \_\_\_\_\_, certifico que lendo as informações acima e suficientemente esclarecido(a), autorizo a minha participação nesta pesquisa.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2012

---