

Gestão peri operatória dos pacientes tratados com anti trombóticos em cirurgia oral.

Liora Edery

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina
Dentária (Ciclo integrado)

Gandra, 14 de junho 2022

Liora Edery

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina
Dentária (Ciclo integrado)

**Gestão peri operatória dos pacientes
tratados com anti trombóticos em cirurgia
oral.**

Trabalho realizado sob a Orientação do Professor Doutor Marco
André Martins

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à CESPU por estes 5 anos de ensino e por me ter dado sólidos conhecimentos para o início da minha vida profissional.

Ao meu professor Marco André Martins pela sua simpatia durante a preparação desta dissertação e pelo seu apoio durante esta fase dos meus estudos.

Obrigado ao professor Nuno Milhazes pelos seus conselhos e gentileza durante estes anos de estudo.

Gostaria de agradecer aos meus pais, sem os quais nada seria possível. Obrigado por estarem sempre presentes para mim durante todos estes anos.

Obrigada à Hanna e ao Leo que sempre encontraram as palavras certas para me confortar.

Obrigada a Lina e Nabil por estarem presentes durante estes 5 anos, por me trazerem o vosso bom humor.

Aos meus amigos e família, para ser sempre ao meu lado.

E finalmente, o mais importante, obrigado aos meus avós que sempre cuidaram de mim.

Resumo

A prevalência de pacientes sob tratamento anti trombóticos que recorrem à consulta de Medicina Dentária é cada vez mais frequente face a uma população em crescimento e envelhecimento.

Estes medicamentos são essenciais em muitas situações clínicas, para o tratamento e/ou prevenção de eventos tromboembólicos. Incluem agentes antiplaquetários e anticoagulantes. A sua eficácia na redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular tem sido amplamente demonstrada por dados clínicos fiáveis.

Estas classes de medicamentos apresentam riscos de complicações, quer hemorrágicas se o tratamento for mantido inalterado até à operação, quer tromboembólicas se o tratamento for interrompido ou se a sua dosagem for reduzida.

A questão pertinente é a seguinte: Que meios estão à disposição do médico para avaliar e controlar este risco? E o tratamento do paciente deve ser interrompido?

O objetivo deste trabalho é de entender os mecanismos da hemostasia e dos fármacos que podem interferir com estas vias a fim de atender com segurança e eficácia os pacientes que estão a tomar anti trombóticos. O segundo objetivo é identificar os procedimentos que são considerados arriscados ou seguros bem como o risco hemorrágico individual de cada paciente a fim de determinar os cuidados que são à disposição do médico dentista para evitar qualquer risco antes, durante e após o procedimento cirúrgico.

Palavras chaves: oral surgery, anticoagulants, tooth extraction, antiplatelet, thrombolytic, hemostasis.

Abstract

The prevalence of patients under anti-thrombotic treatment in a dental appointment is becoming more and more frequent in view of a growing and aging population.

These drugs are essential in many clinical situations, for the treatment and/or prevention of thromboembolic events. They include antiplatelet agents and anticoagulants. Their efficacy in reducing cardiovascular morbidity and mortality has been amply demonstrated by reliable clinical data. However, these drugs are associated with a bleeding risk that directly concerns dentists.

These classes of drugs present risks of complications, either hemorrhagic if the treatment is left unchanged until the operation, or thromboembolic if the treatment is stopped beforehand or the dosage is reduced.

Our question is therefore the following: What means are available to the physician to assess and control this risk? And should the patient's treatment be interrupted or not?

The goal of this paper is to understand the mechanisms of hemostasis and the drugs that may interfere with these pathways in order to safely and effectively manage patients taking antithrombotics. The second objective is to identify those procedures that are considered risky or safe and the individual bleeding risk of each patient in order to determine the means of care that are available to the dental surgeon to avoid any risk before, during and after the surgical procedure.

Keywords : oral surgery, anticoagulants, tooth extraction, antiplatelet, thrombolytic, hemostasis.

Índice geral

1	INTRODUÇÃO	1
2	HEMOSTASIA DEFINIÇÃO.....	2
2.1	Hemostasia primaria	2
2.2	Hemostase secundária	3
2.3	A fibrinólise	5
2.4	Exploração da hemostasia.....	5
3	OBJETIVOS	7
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	7
5	RESULTADOS :.....	10
6	DISCUSSÃO	25
6.1	Os anti trombóticos	25
6.2	Cirurgia oral e terapia anti trombótica.....	30
6.2.1	Avaliação pré-operatória do risco hemorrágico	30
6.2.1.1	Anamnese.....	30
6.2.1.2	Classificação dos atos segundo critérios invasivos	31
6.2.1.3	Idade e comorbilidades :	32
6.2.1.4	Estado periodontal do paciente :	32
6.2.2	Medidas a tomar para o paciente com fármacos anti plaquetários	32
6.2.3	Medidas a tomar para o paciente com AVK.....	34
6.2.4	Medidas a tomar para o paciente com NACO.....	36
6.2.5	Medidas a tomar para o paciente com Heparina.....	37
6.3	Medidas para o controlo da hemorragia.....	38
7	CONCLUSÃO	41
8	BIBLIOGRAFIA	43

Índice de figuras

Figura 1 - fluxograma..... 9

Índice de tabelas

Tabela 1 - Fatores da coagulação..... 4
Tabela 2 - PICO 7
Tabela 3 - Estratégia de busca 8
Tabela 4 - Tabela dos artigos..... 23
Tabela 6 - Risco de hemorragia 31

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AT - Antitrombina

TFPI - Fator inibidor do percurso do tecido

PT - Tempo de protrombina

AVK - Antivitamina k

INR - International normalized ratio

NOAC- Novo anticoagulantes orais

DOAC – Anticoagulantes orais diretos

AVC - Acidente vascular cerebral

AAS - Ácido acetilsalicílico

TICA - Ticagrelor

SC - Subcutaneous

HBPM – Heparina de baixo peso molecular

HNF – Heparina não fracionada

TXA - Ácido tranexâmico

HDD - HemCon®dental dressing

PRF – Fibrina rica em plaquetas

EACA - Ácido aminocaproico

1 Introdução

Hoje em dia, com uma população crescente, mais velha e mais frágil, somos confrontados com um sério aumento no número de doentes com problemas sistémicos incluindo aqueles tratados com anti trombóticos.¹

Estes medicamentos anti trombóticos, que são alguns dos medicamentos mais frequentemente prescritos em todo o mundo ² são essenciais para a prevenção e tratamento de doenças trombo-embólicas. Podem ser antiagregantes plaquetares, anti vitamina K, anticoagulantes orais e heparina. Estão indicados na prevenção de trombose venosa profunda, embolia pulmonar em pacientes com fibrilação atrial e trombose de válvulas cardíacas. É aplicada também em pacientes com prótese cardíaca, para síndromes coronárias agudas, para pacientes que fazem uso de *stents* coronários, pós-acidentes vasculares isquémicos cerebrais e cardíacos. ³

Estes fármacos têm um benefício terapêutico indiscutível, mas não estão isentas de riscos, sendo o principal - o risco de hemorragia.⁴ A possibilidade de ocorrência de hemorragia grave durante e/ou após um procedimento dentário nestes pacientes é sempre a considerar de maneira individual dependendo da reatividade plaquetária e da predisposição individual.⁵

O médico dentista tem de realizar procedimentos cirúrgicos com elevado risco de hemorragia, diariamente na sua prática clínica, o que pode representar um desafio, já que uma hemostasia adequada é crucial para o sucesso do tratamento dentário invasivo. Por conseguinte, é muito importante verificar previamente a hemostasia do paciente.

A opção de manter, suspender, atrasar ou alterar a terapia anticoagulante no pré-cirúrgico dependerá do risco hemorrágico individual e dos procedimentos a serem realizados, assim como do tipo de terapia anticoagulante administrada. ⁵ Este tipo de decisão deve ser, sempre que possível, uma decisão conjunta entre o medico assistente e o médico dentista.

2 Hemostasia definição

A hemostasia é um processo de defesa do corpo que assegura o equilíbrio entre a manutenção do fluxo sanguíneo (hemorragia) e a manutenção da permeabilidade dos vasos.

O sistema de hemostasia permite assim, no estado normal, fechar os vasos sanguíneos danificados, manter o sangue num estado fluido e remover coágulos sanguíneos após a restauração da integridade vascular. ⁶

Está dividido em 3 fases:

- Hemostasia primária, na qual a hemorragia resultante de uma lesão vascular é atrasada através da vasoconstrição imediata do vaso lesado e das artérias e arteríolas adjacentes. ^{6,7}

- Hemostasia secundária, corresponde a toda a cascata de eventos proteolíticos que é a coagulação. ^{6,7}

-Fibrinólise, corresponde ao último evento da hemostase, sendo responsável pela degradação dos coágulos de fibrina formados após a cicatrização da lesão vascular. ^{6,7}

2.1 Hemostasia primaria

A hemostasia primária terá lugar em três fases: uma fase **vascular**, uma fase de **aderência** plaquetária e a **agregação** plaquetária. ⁷

Na primeira fase, há uma **vasoconstrição** do vaso sanguíneo, que é levada a cabo por mediadores de origem plaquetária.

As plaquetas asseguram a integridade das paredes vasculares selando as fissuras espontâneas ou provocadas e permitem a vasoconstrição. Esta etapa de iniciação terá como objetivo diminuir o fluxo sanguíneo.

A **adesão** é o resultado do recrutamento de plaquetas para o subendotélio através do fator Von Willebrand, que liga as glicoproteínas plaquetárias às fibras subepiteliais de colagénio.

As plaquetas aderentes são ativadas, alteram a sua conformação, o que permite a ligação do fibrinogénio na presença de cálcio e de **agregação**.⁶

2.2 Hemostase secundária

A fim de obter o fecho da lesão vascular, o rolhão plaquetário instável obtido durante a hemostasia primária deve ser reforçado pelo estabelecimento de uma rede insolúvel de fibrina. Para este fim, é convertido a pré-trombina em trombina, que permite, posteriormente, a transformação do fibrinogénio em fibrina instável ao que se seguirá, através do fator XIII, depois de ativado, a estabilização do fibrinogénio instável em fibrinogénio estável. Esse, estabilizará o rolhão paquetário existente.⁷

No decurso da hemostasia secundária, distinguiremos 3 vias:

A **via intrínseca** em que a coagulação é desencadeada pelo contacto dos fatores de coagulação, dando início à ativação do fator XII com o colagénio do tecido subendotelial, entre outros.⁶

A **via extrínseca** que é desencadeada pela libertação do fator tecidual (TF) na corrente sanguínea que ativa o fator VII.⁶

Estes dois caminhos levam ao fator Xa, que é o início da **via comum**.

A coagulação envolve células plasmáticas e fatores com fosfolípidos e cálcio.

Elementos celulares: células endoteliais e monócitos, após estimulação por certas citocinas, expressam o TF na sua superfície.⁷

Elementos não celulares: O TF é uma glicoproteína transmembrana sintetizada por fibroblastos, cuja parte expressa para o exterior das células que participa no início das sucessivas fases enzimáticas da coagulação.⁷

Fatores de coagulação: Os fatores de coagulação são proenzimas, todos sintetizados pelo fígado. Circulam de uma forma não ativa. Assim, FVII (e FII (ou pré -trombina) são proenzimas que são transformados, durante a ativação da coagulação, em formas ativas: FVIIa e FIIa (ou trombina). Cada fator no seu estado ativado pode ou ativar outro fator ou desempenhar um papel diferente numa fase de coagulação. ⁷

<u>Fator</u>	<u>Nome</u>	<u>Via de atuação</u>
I	Fibrinogénio	Via intrínseca
II	Pretrombina	Via intrínseca e extrínseca
III	Tromboplastina tecidual	Via intrínseca
V	Fator lábil	Via intrínseca e extrínseca
VII	Proconvertina	Via extrínseca
VIII	Fator anti-hemofílico	Via intrínseca
IX	Fator Christmas	Via intrínseca
X	Fator Stuart-Prower	Via intrínseca e extrínseca
XI	Antecedente de tromboplastina plasmática	Via intrínseca
XII	Fator Hageman	Via intrínseca

Tabela 1 - Fatores da coagulação

Inibição da coagulação

Para evitar que o fenómeno da coagulação se propague e para manter um equilíbrio, cada fator ativado tem o seu inibidor: três sistemas inibidores: o sistema **antitrombina (AT)**, o sistema **Proteína C-Proteína S**, e o **TFPI**. ⁷

Antitrombina (AT):

O antitrombina atua acoplando e inibindo a trombina ou FXa. A sua ação é reforçada por moléculas de sulfato de heparano presentes na superfície do endotélio ou por heparinas (utilizadas como anticoagulantes) que, ligando-se à antitrombina, o modificam tornam-se mais activo. A antitrombina é também um inibidor parcial da FIXa e da FXIa. As deficiências de antitrombina são acompanhadas de doença tromboembólica venosa, que é por vezes grave e tem um início relativamente precoce. ⁷

O Sistema Proteína C-Proteína S:

A proteína C, uma proenzima dependente da vitamina K presente no plasma sanguíneo, é ativada pelo complexo trombina-trombomodulina. Combina depois com a proteína S dependente da vitamina K para formar um complexo inibitório muito potente para os fatores V e VIII. Assim, a trombina está também na origem de um fenómeno de regulação da coagulação.⁷

Fator inibidor do percurso do tecido (TFPI) :

O TFPI (Fator Inibidor da Via Inibidora da Coagulação) é um inibidor natural da via de início da coagulação. Assim que os primeiros vestígios de FXa são formados, a TFPI liga-se e inibe a FXa e depois forma um complexo quaternário FT/FVIIa + TFPI/FXa no qual a FVIIa é inibida⁷

2.3 A fibrinólise

Este é um processo fisiológico que impede o coágulo de se fixar, mas mais importante ainda de se espalhar, destruindo o coágulo de fibrina assim que o endotélio tenha sido reparado. Quando o coágulo é formado, a fibrinólise fisiológica pode, portanto, restaurar a permeabilidade do vaso. A fibrinólise baseia-se na transformação do plasminogénio, uma proenzima inativa, em plasmina. O plasminogénio será então convertido em plasmina, que é uma enzima que irá decompor a fibrina no coágulo sanguíneo. O factor XII também pode estimular a ativação do plasminogénio e participar na fibrinólise.⁷

2.4 Avaliação da hemostasia

A investigação do estado de coagulação é importante na prática clínica. É utilizado para diagnosticar doenças hemorrágicas ou para avaliar o risco de hemorragia de um doente antes da cirurgia.⁷

Existem vários testes para explorar as diferentes fases da coagulação do sangue.

Teste da hemostasia primaria

Contagem de plaquetas: Este é o principal teste para avaliar a coagulação do sangue. Uma contagem normal de plaquetas situa-se entre 150.000 e 400.000.⁷

Tempo de hemorragia: Explora o processo global de hemostasia primária. Este é o tempo necessário para parar a hemorragia de uma pequena incisão no antebraço (método de Ivy). O tempo normal deve ser inferior a 10 minutos. (N = 2 a 8 minutos). É cada vez menos praticada. Este teste não pode ser considerado como uma projeção de risco de hemorragia, mas pode fazer parte da abordagem de diagnóstico fornecida.⁷

Teste da coagulação

Tempo Cefalina + ativador: é um teste abrangente que explora os fatores da via intrínseca (F XI, IX, VIII). Por conseguinte, mede o tempo de coagulação do plasma tratado em condições específicas, ou seja, na presença de um fosfolípido (cefalina), de um ativador da fase de contacto e de cálcio. É expresso em segundos em relação ao controlo. Em adultos, o valor médio normal do aPTT é normalmente de 30-34 segundos, mas isto deve ser definido em cada laboratório. O APTT é considerado anormal quando a relação do tempo do paciente para o tempo de controlo (M/T) é superior a 1,2.⁷

Tempo de protrombina (PT): Explora a via extrínseca da coagulação (fatores VII, V, X, II) Este teste consiste em avaliar, na presença de tromboplastina de tecido e cálcio, o tempo de coagulação de um plasma a uma temperatura de 37°. O PT é utilizado para monitorizar pacientes em tratamento VKA.⁷

O INR (International Normalized Ratio): É utilizado para o acompanhamento de pacientes sob antivitamina K (AVK). Corrige as variações devidas às diferentes tromboplastinas, reagentes utilizados pelos laboratórios de análise. É obtido a partir da análise de uma amostra de sangue. O INR é definido pela fórmula: tempo de protrombina do paciente/tempo de protrombina do controlo, sendo esta relação elevada ao poder ISI (Índice Internacional de Sensibilidade). Pode assim definir um nível moderado ($2 < \text{INR} < 3$) ou elevado ($3 < \text{INR} < 4,5$) de anti coagulação.^{8,9}

3 Objetivos

Este trabalho visa através da realização de uma revisão sistemática integrativa de permitir um melhor atendimento dos pacientes tratados com anti trombóticos através dos objetivos seguinte:

- 1- Conhecer os mecanismos da hemostasia e dos fármacos que podem interferir com estas vias.
- 2- Gerir com segurança e eficácia os pacientes que estão a tomar anti trombóticos.
- 3- Identificar os procedimentos que são considerados seguros ou arriscados em termos de hemorragia.
- 4- Determinar os meios que estão à disposição do médico dentista para avaliar e controlar este risco antes, durante e após o procedimento cirúrgico.

4 Materiais e métodos

A revisão sistemática seguiu o protocolo PRISMA.

Formulação da pergunta de pesquisa e seleção das Palavras-chaves. **PICO (estudo quantitativo)**

“em paciente tratados com anti trombótico (P), como os diferentes fármacos (I) tomados atuam no risco hemorrágico (C) de um ato de cirurgia oral considerado arriscado ou seguro (O) antes, durante e depois uma intervenção (T)”

População	Pacientes tratados com anti trombóticos.
Intervenção	Os diferentes tratamentos anti trombóticos.
Comparação	Comparar o risco hemorrágico de um determinado tratamento.
Resultados	Consequências hemorrágica de um determinado tratamento sobre um ato específico.
Tempo	Antes, durante e depois de uma intervenção.

Tabela 2 - PICO

Critérios de elegibilidade :

- Critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (entre 2012 e 2022) com o texto disponível na sua integridade e que respondem aos objetivos.

- Critérios de exclusão: não foram considerados estudos que não respondem aos objetivos, artigos antecedentes ao ano 2012. Foram excluídas revisões sistemáticas e meta-análises; artigos inacecíveis e os realizados em pacientes com deficiência hereditária da coagulação.

Metodologia da pesquisa bibliografia:

Para a realização desta revisão sistemática integrativa foi realizada uma pesquisa bibliográfica no pubmed utilizando as seguintes palavras chaves “(oral surgery [MeSH Terms])”, AND “(anticoagulants[MeSH Terms])” AND “(tooth extraction[MeSH Terms])” AND “(antiplatelet[MeSH Terms])” AND “(thrombolytic [MeSH Terms])” AND “(hemostasis[MeSH Terms])”.

Estratégia de busca	Resultado da busca
(thrombolytic drugs[MeSH Terms]) AND (oral surgery[MeSH Terms])	39 artigos
(anticoagulant[MeSH Terms]) AND (oral surgery[MeSH Terms])	472 artigos
(drugs, antiplatelet[MeSH Terms]) AND (oral surgery[MeSH Terms])	102 artigos
(hemostasis[MeSH Terms]) AND (dental[MeSH Terms])	88 artigos
Total	701 artigos

Tabela 3 - Estratégia de busca

A pesquisa realizada com a combinação de palavras chaves acima identificou 701 artigos, após aplicação dos critérios de inclusão, 217 artigos foram selecionados para a leitura, 45 artigos foram considerados revelantes após leitura do título e do resumo. Finalmente, 36 artigos foram selecionados após leitura completa.

Palavras chaves
 -oral surgery
 -anticoagulant
 -hemostasis
 -tooth extraction
 -thrombolytic
 -antiplatelet

Identificação

Total de artigos encontrados no pubmed com as Palavras-chaves
n=701

Excluídos quando foram aplicados critérios n=484

seleção

Artigos restantes com critérios de inclusão
n= 217

Excluídos por título, abstract e os duplicados
 n= 172

elegibilidade

Total de artigos identificados por título, abstract selecionados para leitura completa do texto
n= 45

Excluídos após leitura integral do texto n=20

Inclusão

Artigos finais selecionados
n= 25

Artigos selecionados para a introdução, relativamente ao estado da arte e de interesse para a discussão
 N =11

Artigos usados neste trabalho
n=36

Figura 1 - fluxograma

5 Resultados :

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
Morimoto, Y. et al (2012)	<i>Risk Factors Affecting Hemorrhage After Tooth Extraction in Patients Undergoing Continuous Infusion With Unfractionated Heparin.</i>	Infusion of unfractionated heparin	Extrações dentárias	No presente estudo retrospectivo, foram revistos os registos médicos dos pacientes que tinham sido submetidos a extração de dentes durante a infusão contínua de heparina não fraturada. As principais variáveis preditores foram: demografia (idade, sexo), dose de heparina e grau de efeito anticoagulante ([APTT]), número total de dentes extraídos e número de dentes extraídos por ocasião, e tipo de extração dentária (extração simples ou extração cirúrgica). A variável de resultado primário foi a incidência de hemorragia. A incidência de hemorragia em cada categoria APTT foi também avaliada.	A extração dentária foi realizada em 35 ocasiões em 31 pacientes. A hemorragia ocorreu 10 vezes. A comparação dos grupos HOP (hemorragia pós-operatória) (10 vezes) e não-POH (25 vezes) mostrou que o valor APTT mediano no grupo POH foi significativamente prolongado em comparação com o do grupo não-POH. A incidência de HOP foi significativamente maior no grupo com um APTT de 57 segundos ou superior. A análise da regressão logística revelou que o APTT era o único factor relacionado com a ocorrência de HOP.	Os resultados do presente estudo sugerem que o HOP na extração dentária ocorre frequentemente em pacientes com um APTT de 57 segundos ou superior quando a infusão contínua de heparina não pode ser interrompida.
Ripollés-de Ramón, J et al (2013)	<i>Aplicacion de un gel de acido tranexamico en pacientes tratados con anticoagulantes orales</i>	Ácido tranexâmico.		A hipótese de trabalho foi baseada em estudos sobre a aplicação local de ácido tranexâmico após intervenções maxilofaciais como alternativa terapêutica eficaz para a prevenção e controlo de hemorragias. O objetivo era avaliar a eficácia da aplicação de uma solução de gel de ácido tranexâmico após extração dentária em pacientes sob tratamento anticoagulante em termos de tempo e grau de cicatrização.	Os resultados indicam que a aplicação de gel de ácido tranexâmico é muito eficaz devido à sua consistência e permanência no seu local de Acção, e também demonstra a sua eficácia como material pró-coagulante.	A aplicação de gel de ácido tranexâmico (Kin Exogel) em pacientes tratados com anticoagulantes orais promove o grau de cura e coagulação nas primeiras 48-72 horas.

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
Bajkin,B. et al (2014)	<i>Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment</i>	Aspirina [®] Clopidogrel [®] Ticlopidina Aspirina [®] and clopidogrel [®]	Extrações dentárias.	Neste estudo clínico prospetivo, 160 pacientes tomam medicamentos anti plaquetários. O primeiro grupo estava a tomar 2 medicamentos, principalmente aspirina e clopidogrel, e o segundo grupo (estava a tomar um único medicamento antiplaquetário sob a forma de aspirina clopidogrel e ticlopidina. Todos os pacientes tinham extrações dentárias simples, e a hemostasia local era com esponjas de colagénio reabsorvíveis, sem sutura da ferida.	A hemorragia foi registada após extração em apenas um paciente com tratamento duplo aspirina-clopidogrel, que foi suave e facilmente controlado por hemostasia local.	Os doentes que tomam anti plaquetários simples ou duplos podem ter os dentes extraídos em segurança sem interrupção do tratamento, utilizando apenas medidas hemostáticas locais.
Ferdinand I et al (2014)	<i>Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants</i>	Vitamina K antagonista	extração cirúrgica extração não cirúrgica, apicectomia, e colocação de implantes.	um estudo prospetivo de 206 pacientes, 103 que estavam, e 103 que não estavam, a tomar anticoagulantes. Setenta e um estavam a tomar inibidores de agregação de trombócitos e 32 antagonistas de vitamina K. Os pacientes eram tratados de acordo com diretrizes desenvolvidas no Centro Académico de Odontologia de Amesterdão, Países Baixos. As operações estudadas incluíam extração cirúrgica (quando o cirurgião tinha de incisar a gengiva antes da extração), extração não cirúrgica, apicectomia, e colocação de implantes. Os pacientes receberam cuidados pós-operatórios padrão e os que tomavam antagonistas de vitamina K utilizaram colutório com ácido tranexâmico no pós-operatório.	Nenhum paciente desenvolveu uma hemorragia grave que exigisse intervenção. Sete pacientes que tomavam anticoagulantes desenvolveram hemorragias pós-operatórias leves. Os doentes que tomavam antagonistas de vitamina K relataram 3 episódios em comparação com 4 no grupo que tomava inibidores de agregação de trombócitos. Entre os doentes que não tomavam anticoagulantes, dois desenvolveram uma hemorragia ligeira. As diferenças entre os grupos não foram significativas. Todas as hemorragias foram controladas pelos próprios doentes com compressão com gaze.	A cirurgia dento-alveolar é segura em doentes a serem tratados com anticoagulantes, desde que as condições descritas nas diretrizes do ACTA sejam cumpridas.

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
J.Sui. et al (2014)	<i>Retrospective Study on bleeding and thromboembolic Complications related to tooth extraction, in 93 patients usually treated by antithrombotic therapy</i>	Anti plaquetária Acetylsalicylate de lisina Clopidogrel [®] AVK Fluindione Acenocoumarol Varfarina	Extrações dentárias.	Noventa e três processos de doentes foram examinados retrospectivamente. Foram recolhidos os seguintes dados: dados epidemiológicos, pontuação ASA, natureza e alterações da terapia antitrombótica, INR pré-operatória, número de dentes extraídos, complicações pós-operatórias (sangramento e eventos tromboembólicos).	Trinta e sete pacientes foram tratados com anticoagulantes orais, 41 por um inibidor de agregação plaquetária, 10 por uma terapia com inibidor de agregação plaquetária dupla, e 5 por uma combinação de inibidor de agregação plaquetária AVK. Em DO, o INR médio foi reduzido para 1,4, 4 pacientes com alto risco tromboembólico tinham recebido tratamento de relé de heparina; o tratamento foi interrompido para 9 dos 56 pacientes em monoterapia com terapia antiplaquetária, 4 foram trocados de clopidogrel para acetilato de lisina; o clopidogrel foi interrompido para 7 pacientes em terapia combinada. Setecentos e vinte e seis avulsões foram realizadas, 41 pacientes apresentaram hemorragias leves/moderadas, facilmente resolvidas. Um paciente apresentou hemorragia retardada a D6 (overdose AVK). Não foi relatada nenhuma complicação tromboembólica.	A modificação do tratamento antitrombótico, tal como a cirurgia com elevado risco de hemorragia, parece limitar o risco de hemorragia sem aumentar o risco tromboembólico.

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
Scarano,A et al. (2014)	<i>Hemostasis Control in Dental Extractions in Patients Receiving Oral Anticoagulant Therapy: An Approach With Calcium Sulfate</i>	Sulfato de Cálcio	Extrações dentárias.	Foram selecionados para este estudo um total de 30 pacientes submetidos a terapia anticoagulante (22 mulheres e 8 homens) com uma idade média de 54,6 anos, necessitando de extrações dentárias. Foram divididos em 2 grupos, controlo (grupo 1) e teste (grupo 2), de uma forma aleatória. Nos pacientes do grupo 1, a tomada pós extração foi gerida apenas com sutura obliterativa. Os pacientes do grupo 2 foram tratados com sulfato de cálcio colocado nas tomadas pós-extração. Todos os pacientes não interromperam a terapia anticoagulante durante o tratamento dentário.	Uma diferença estatisticamente significativa na hemostasia foi evidente entre os grupos 1 e 2.	O uso de sulfato de cálcio ajudou a controlar a hemorragia do interior da tomada, produzindo instantaneamente uma hemostasia muito boa. São necessários mais estudos para confirmar a simplicidade, possibilidades, e limites do procedimento proposto.
Hesham R. et al (2015)	<i>Clopidogrel is not associated with increased bleeding complications after full-mouth extraction</i>	AAS Clopidogrel® AAS and clopidogrel®	Extração de boca inteira	Um estudo retrospectivo de pacientes consecutivos submetidos a extração dentaria completa que estavam a tomar aspirina, clopidogrel, uma combinação de aspirina e clopidogrel, ou nenhuma das duas. Os principais resultados do estudo nos 4 grupos de estudo foram a perda de sangue estimada, as necessidades transfusionais, e complicações.	Não houve diferença significativa no número de dentes extraídos e perda de sangue estimada entre os 4 grupos. Os autores encontraram uma correlação moderada significativa entre o número de dentes extraídos e a perda de sangue estimada no grupo que utilizou aspirina e no grupo que utilizou clopidogrel, quer sozinho quer em combinação com aspirina, mas não no grupo que suspendeu o uso de anti plaquetas. Não houve necessidade de transfusão de sangue em nenhum paciente.	Os resultados deste estudo fornecem provas limitadas que sugerem que a continuação do clopidogrel durante a extração e a cirurgia pré-protética pode ser segura e não parece estar associada a um risco significativo de hemorragia.

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
Branislav V et al (2015)	<i>Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy</i>	Acenocoumarol, Fenprocoumon Varfarina	Extrações dentárias. Cirurgia dentoalveolar	Os autores colocaram 125 doentes a receber terapia anticoagulante em 1 de 3 grupos. O grupo A tinha 54 pacientes que eram altamente anticoagulantes ([INR] 3,5) nos quais foram extraídos até 3 dentes. O grupo B teve 60 pacientes com INR 2,0 a menos de 3,5 em que foi realizada cirurgia dentoalveolar de alto risco (extração de mais de 3 dentes ou outro procedimento de cirurgia oral envolvendo a elevação de um retalho muco-periosteal, osteotomia, ou biopsia). O grupo C tinha 11 pacientes cujos valores de INR eram 3,5 ou superiores e que necessitavam de cirurgia dentoalveolar de maior risco. Oitenta e cinco participantes saudáveis que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos semelhantes aos realizados no grupo A e no grupo B foram o grupo de controlo.	Dois pacientes do grupo A, 3 do grupo B, e 2 do grupo C sofreram hemorragias pós-operatórias. No grupo de controlo, ocorreu um único evento de hemorragia. Todos os casos de hemorragia foram ligeiros e facilmente controlados utilizando medidas hemostáticas locais.	As extrações dentárias em pacientes altamente anti-coagulados (INR, 3.5-4.2), bem como os procedimentos cirúrgicos orais mais extensos em pacientes que são anticoagulados terapêuticamente, podem ser realizados em segurança sem interrupção ou modificação da terapia.
Pippi,R et al (2015)	<i>The effectiveness of a new method using an extra-alveolar hemostatic agent after dental extractions in older patients on oral anticoagulation treatment: an inpatient study</i>	HemCon Dental Dressing (HDD)		Foram recrutados vinte pacientes em tratamento anticoagulante oral com uma relação normalizada internacional (INR) que variava entre 1,6 e 3,5. Na mesma sessão, cada paciente foi sujeito à extração de dois dentes: No local de ensaio foi aplicado o HDD, e no local de controlo foi utilizada uma esponja hemostática comum (CollaPlug, Zimmer Dental).	O tempo médio de aplicação foi significativamente menor no grupo de teste do que no grupo de controlo, e esta diferença é estatisticamente significativa. A dor pós-operatória média foi significativamente menor no grupo de ensaio do que no grupo de controlo na manhã após a cirurgia e no momento da remoção da sutura. A cicatrização da tomada pós-extração foi significativamente melhor no grupo de teste do que no grupo de controlo.	A extração de dentes em pacientes que recebem anticoagulante oral e têm uma INR inferior a 3,5 é um procedimento seguro sem interrupção do regime de AO. O HDD parece reduzir os efeitos secundários pós-operatórios e obter uma rápida cicatrização dos tecidos moles.

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
Miclotte,I. et al (2016)	<i>Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study</i>	Dabigatran Apixaban Rivaroxaban	Extrações dentárias.	Este estudo prospetivo de controlo de casos em pacientes submetidos a extração dentária incluiu 26 pacientes tratados com dabigatran, rivaroxaban, ou apixaban e 26 controlos combinados. Independentemente do momento da extração, regime medicamentoso, ou função renal, os pacientes foram instruídos a saltar apenas a dose na manhã do procedimento. Foi registada uma pontuação de hemorragia do procedimento, e a hemorragia precoce e retardada foi avaliada no dia 1 e no dia 7. Os eventos de hemorragia foram comparados com um grupo de controlo prospetivamente compatível que não tomava qualquer medicamento anti trombótico.	Não houve diferença na pontuação de hemorragia do procedimento ou em eventos de hemorragia precoce. Contudo, a hemorragia retardada ocorreu mais frequentemente em doentes anticoagulados do que em doentes não anticoagulados.	Saltar a dose matinal de NOAC evita a hemorragia excessiva durante e cedo após o procedimento. No entanto, os doentes anticoagulados tinham um risco acrescido de hemorragias retardadas.
Mauprivez,C. et a(2016)	<i>Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment. A pilot study</i>	DOAC AVK	Extrações dentárias.	Este estudo prospetivo observacional incluiu 51 pacientes a serem tratados com anticoagulante oral que necessitavam de extrações dentárias. Foram divididos em dois grupos: 31 pacientes que receberam um DOAC e 20 pacientes de controlo que tomaram VKA com um valor normalizado internacional (INR) entre 2,0 e 3,0. Em ambos os grupos, as extrações foram realizadas sob a AAT contínua e foram aplicadas as mesmas medidas hemostáticas locais. Um evento de hemorragia foi definido como hemorragia persistente ou hemorragia marcada durante 20 minutos após a extração dentária, apesar dos procedimentos locais de hemostasia, ou de todo o episódio de hemorragia que ocorreu durante a primeira semana pós-operatória.	Cinco doentes a tomar DOAC apresentaram 7 episódios de hemorragia e 4 doentes a receber VKAs apresentaram 5 episódios de hemorragia durante o período de seguimento pós-operatório. A diferença no número de episódios de hemorragia entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa. Onze eventos de hemorragia foram leves e controlados por compressão mecânica com gaze e um foi gerido com uma revisão da ferida, aplicação de cola de fibrina e restauração. Nenhuma hemorragia requereu hospitalização ou transfusão de sangue. Todos os episódios de hemorragia ocorreram durante os três primeiros dias de pós-operatório.	De acordo com os nossos dados preliminares, as extrações dentárias podem ser realizadas em segurança num ambulatório, em pacientes tratados com DOAC, aplicando medidas hemostáticas locais, sem interromper ou modificar a TAC.

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
F. Buhatem Medeiros. et al (2017)	<i>Quantification of bleeding during dental extraction in patients on dual antiplatelet therapy</i>	AAS e clopidogrel [®]	Até 3 extração de dentes	Foi realizado um estudo de caso-controlo com pacientes em terapia anti plaquetária dupla com AAS e clopidogrel [®] (grupo APT) e pacientes com doenças cardiovasculares que não tomavam medicação antiplaquetária (grupo de controlo), que exigiam a extração de até três dentes.	O volume médio de sangue perdido durante o procedimento cirúrgico foi de 6,10 ml no grupo de controlo e 16,07 ml no grupo APT. O volume médio de sangue perdido por minuto foi de 0,60 ml/min no grupo de controlo e 1 ml/min no grupo APT, sendo os métodos hemostáticos locais suficientes para controlar a hemorragia.	Os doentes com dupla terapia antiplaquetária apresentaram um maior volume de hemorragia, mas esta poderia ser controlada por meio de medidas hemostáticas locais. Não há necessidade de parar nenhum dos dois medicamentos da terapia antiplaquetária dupla antes das extrações dentárias.
Zeevi, I. et al (2017)	<i>Four-year Cross-sectional Study of Bleeding risk in dental patients on direct oral anticoagulants</i>	Dabigatran Apixaban Rivaroxaban AAS Clopidogrel [®]	Extrações Implante dentário Aumento de pontes Biopsia de tissue macio Escamação e aplainamento de raízes	Este foi um estudo transversal de 4 anos sobre indivíduos que receberam terapia com DOAC, tratados num único centro maxilo-facial. Um evento hemorrágico foi o parâmetro de resultado. Foram avaliados potenciais fatores de risco contribuintes.	A frequência global dos eventos de hemorragia foi de 6,1% por sessão. Foram registados um evento "maior" e seis eventos "menores". A gestão foi simples, hemostasia local. Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre eventos de hemorragia e história de hemorragia espontânea e procedimentos cirúrgicos envolvendo manipulação de tecidos moles. A retirada da terapia DOAC não foi associada a eventos de hemorragia pós-operatória diminuída.	O risco de hemorragia com DOAC é baixo, sem grandes consequências. Os dados apoiam a não interrupção das DOACs antes do tratamento dentário, independentemente da complexidade ou da extensão do procedimento. A adaptação da dose é recomendada em pacientes com histórico de hemorragia espontânea.

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
Caliskan,M. et al (2017)	<i>Is it necessary to alter anticoagulation therapy for tooth extraction in patients taking direct oral anticoagulants?</i>	Dabigatran Apixaban Rivaroxaban Varfarina	Extrações dentárias.	O estudo consistiu em quatro grupos: Grupo inibidor direto de trombina, grupo inibidor de fator Xa, grupo warfarina e um grupo de controlo. Um único dente foi extraído em cada paciente e os valores dos testes de coagulação de rotina foram registados antes da extração. Os pacientes foram avaliados no 2º e 7º dias após a extração por hemorragia. O estado de hemorragia foi classificado como sem hemorragia, hemorragia ligeira controlada por compressas de gaze, hemorragia moderada controlada por agentes hemostáticos e hemorragia severa necessária hospitalização.	O AOB médio foi significativamente mais elevado para o grupo Varfarina em comparação com outros grupos. O número de pacientes com hemorragias leves e moderadas foi significativamente mais elevado no grupo da warfarina, em comparação com outros grupos no 2º dia pós-extração. Não ocorreu hemorragia no grupo de controlo no 2º e 7º dia de pós-extração e não ocorreu hemorragia no grupo inibidor de trombina direta no 7º dia de pós-extração. O número de hemorragias entre os grupos não foi estatisticamente significativo no 7º dia pós-extração.	Os doentes que tomavam warfarina tinham mais hemorragias em comparação com os doentes que tomavam anticoagulantes orais diretos após extrações dentárias. Em pacientes que tomam anticoagulantes orais diretos, as extrações dentárias simples podem ser realizadas em segurança sem alterar o regime de anticoagulantes com o uso de agentes hemostáticos locais.
Doganay,O. et al (2018)	<i>Bleeding frequency of patients taking ticagrelor, aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy after tooth extraction and minor oral surgery</i>	Aspirina® Clopidogrel® Ticagrelor Dupla terapia	1 ou mais dentes extraídos Pequena cirurgia oral	Neste estudo retrospectivo, foram obtidas características demográficas dos pacientes, história médica, tipo de terapia anti plaquetária, procedimentos dentários, e hemorragias peri operatórias associadas à extração dentária ou outros procedimentos cirúrgicos orais menores a partir dos registos dentários de 222 pacientes. A hemorragia foi classificada como normal, ligeira, moderada, ou grave.	A frequência global de hemorragia pós-operatória foi de 4,9%. A frequência de sangramento pós-operatório nos grupos de aspirina, clopidogrel, ticagrelor, e dupla terapia antiplaquetária foi de 3,2%, 4,5%, 5,9%, e 8,3%, respetivamente. Nenhum dos doentes sofreu hemorragia prolongada.	Os pacientes que tomavam aspirina, clopidogrel, ticagrelor, e dupla terapia antiplaquetária experimentaram taxas aceitáveis de hemorragia pós-operatória controlável após extração dentária ou procedimentos cirúrgicos orais menores. De acordo com recomendações de estudos publicados e linhas de orientação, os medicamentos antiplaquetários, incluindo a terapia antiplaquetária dupla, não devem ser interrompidos para extrações dentárias ou cirurgias orais menores.

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
Shin-Yu Lu et al (2018)	<i>Management of dental extractions in patients on warfarin and antiplatelet therapy</i>	Varfarina Aspirina® Clopidogrel® Aspirina® and clopidogrel®	extração simples ou complicada	Os sujeitos compreenderam 1331 pacientes, com (1) 60 em warfarina com proporção normalizada intencional (INR) inferior a 4,0; (2) 183 em terapia antiplaquetária ; e (3) um grupo de controlo de 1088 pacientes/1472 ocasiões sem qualquer terapia antitrombótica. Foram investigados os parâmetros clínico-demográficos do doente, a eficácia da warfarina (dose e níveis de INR) e a terapia antiplaquetária, o número e tipo de extração dentária e a incidência de hemorragia pós-operatória.	A incidência de hemorragia pós-operatória no grupo Varfarinizado foi maior do que no grupo antiplaquetário e no grupo de controlo, mas estas diferenças não eram significativas e não estavam relacionadas com INR ou número e tipo de extração dentária. A hemorragia pós-operatória foi gerida com sucesso através da ré embalagem com Gelfoam impregnado com ácido tranexâmico em pó na maioria dos pacientes.	O estudo indicou que não há necessidade de interromper a warfarina (INR<4.0) e a terapia antiplaquetária antes das extrações dentárias em pacientes taiwaneses. Uma hemostasia suficiente poderia ser obtida utilizando medidas locais.
Berton F et al (2018)	<i>Should we fear direct oral anticoagulants more than vitamin K antagonists in simple single tooth extraction? A prospective comparative study</i>	VKA DOAC	Extração de um único dente	Os pacientes sob terapia anticoagulante oral que necessitavam de extração dentária eram elegíveis para entrar no estudo; os pacientes foram inscritos seguindo critérios de inclusão e exclusão e divididos em AVKs e grupo DOAC de acordo com a terapia de anti coagulação. Os pacientes incluídos foram submetidos a uma extração dentária simples com elevadores e pinças com um tempo cirúrgico máximo de 15 minutos, sem interrupção da terapia de anti coagulação. Todos os participantes foram avaliados pré-operatoriamente, durante a cirurgia, durante 30 minutos e 7 dias após a cirurgia. As complicações biológicas foram registadas e o sangramento pós-extração foi clinicamente definido de acordo com a classificação de Iwabuchi. Foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos para avaliar as variáveis entre os grupos.	Sessenta e cinco pacientes por grupo foram inscritos e 130 dentes foram extraídos. Os dois grupos eram comparáveis para as variáveis pré, peri e pós-operatórias. Apenas 1 paciente do grupo DOAC e 2 pacientes do grupo VKA necessitaram de avaliação médica para hemorragia pós-exploração. Nenhuma diferença estatisticamente significativa resultou em eventos de hemorragia pós-operatória entre os grupos.	Os doentes DOAC e VKA mostraram a mesma incidência de complicações hemorrágicas após a simples extração de um único dente. Os eventos de hemorragia não foram estatisticamente significativos e não foram clinicamente relevantes.

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
H. Yoshikawa et al (2018)	<i>Safety of tooth extraction in patients receiving direct oral anticoagulant treatment versus warfarin: a prospective observation study</i>	DOAC	Extração de dente	Este estudo prospetivo observacional incluiu 367 pacientes submetidos a extração de dentes (119 a receber DOACs e 248 a receber warfarina). Todas as extrações em doentes com DOAC foram realizadas 6-7 h após tomar DOAC em consideração a meia-vida em sangue sob tratamento anti trombótico contínuo. Para examinar o potencial risco de hemorragia pós-operatória relacionado com o tempo de extração e a concentração da droga no sangue, o tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT) em dabigatran e o tempo de protrombina (PT) em rivaroxaban foram medidos três vezes após a administração. Foram realizadas 390 extrações dentárias no total: 128 nos doentes DOAC e 262 nos doentes de Varfarina.	A hemorragia pós-operatória ocorreu em quatro extrações no grupo DOAC e em 23 no grupo Varfarina. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. O prolongamento de APTT e PT em quase todos os casos diminuiu com o tempo após a toma do medicamento.	Os nossos resultados sugerem que a interrupção da terapia DOAC não é necessária para a extração dentária se o procedimento for realizado pelo menos 6 h após a última dose.
Zirk,M. et al (2018)	<i>Supportive topical tranexamic acid application for hemostasis in oral bleeding events – retrospective cohort study of 542 patients</i>	Acido tranexâmico		Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de 542 pacientes que receberam consecutivamente tratamento de hemorragia oral. Fizemos um levantamento dos valores das diversas abordagens hemostáticas. Foi dada especial atenção ao regime anticoagulante dos doentes e à qualidade do evento de hemorragia oral.	Um total de 199 de 542 eventos de hemorragia oral foram interrompidos por compressão com uma gaze ou gaze embebida em TXA. A interrupção de um evento de hemorragia oral com compressão da ferida pode ser melhorada pelo fator 1,6 se a gaze estiver embebida em ácido tranexâmico. A qualidade da hemorragia teve uma forte influência nas decisões dos cirurgiões orais de aplicar mais meios cirúrgicos. As suturas e as velas de colagénio nativas foram os métodos preferidos para parar a hemorragia moderada e grave.	Aplicação tópica de auxiliares TXA como um instrumento de apoio útil para parar eventos de hemorragia ligeira, tais como a hemorragia de uma ferida oral. A qualidade de um episódio de hemorragia oral deve ser considerada na escolha da medida hemostática. As abordagens hemostáticas devem começar com o procedimento menos invasivo. O TXA é uma ferramenta útil.

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
R. V. da Silva et al (2018)	<i>Intra-alveolar epsilon-aminocaproic acid for the control of post-extraction bleeding in anticoagulated patients: randomized clinical trial</i>	Acidó aminocaproico (EACA)	Extrações dentárias	Foi realizado um ensaio clínico aleatório envolvendo 52 pacientes submetidos a 140 extrações dentárias, atribuídas aleatoriamente a dois grupos. O grupo de intervenção foi tratado com administração intra-alveolar de EACA imediatamente após a cirurgia e enxaguamento suave com colutório EACA durante o período pós-operatório. O grupo de controlo recebeu recomendações pós-operatórias de rotina	Um único episódio de hemorragia imediata ocorreu no grupo de intervenção. Os episódios de hemorragia tardia ocorreram em 23 procedimentos 11 no grupo de intervenção e 12 no grupo de controlo. Entre os doentes com hemorragia tardia, 18 eventos foram classificados como moderados e foram controlados pelo doente que aplicou pressão a uma embalagem de gaze colocada sobre a tomada de extração. Os restantes cinco casos necessitaram de re intervenção.	Não foi observada diferença estatisticamente significativa na frequência da hemorragia pós-operatória entre os grupos. Assim, as medidas de rotina foram tão eficazes para o controlo da hemorragia após simples extrações dentárias em doentes anti coagulados como a administração tópica de EACA.
CM Schmitt. Et al (2019)	<i>Management of anticoagulated patients in dentoalveolar surgery: a clinical comparative study</i>	Antiplaquetarios AVK HBPM DOACs	Extração com um único dente Extração em série Osteotomia dentária	Foram incluídos pacientes com as seguintes TAs (grupos de teste): (1.) inibidores de agregação plaquetária (PAIs), (2.) inibidores de vitamina K, (3.) heparina de baixo peso molecular (LMWH), e (4.) anticoagulantes orais diretos (DOACs). Os doentes do grupo de controlo não estavam em nenhuma TA (grupo não AT). Os doentes foram subdivididos nos seguintes grupos de tratamento: (1.) extração de um único dente, (2.) extração em série (≥ 2 dentes adjacentes), e (3.) osteotomia dentária. Os dados pré, intra e pós-operatórios relativos ao tratamento, extensão da cirurgia e sangramento foram registados e avaliados estatisticamente.	Houve 15 eventos de hemorragia pós-operatória em 838 pacientes: quatro no grupo não AT e 11 no grupo AT. O procedimento cirúrgico não teve efeito estatisticamente significativo nas frequências de hemorragia pós-operatória. Os doentes que tomavam inibidores de vitamina K tinham um risco significativamente mais elevado de hemorragia pós-operatória em comparação com os doentes sem TA. Quatro pacientes foram hospitalizados devido à gravidade da hemorragia (grupo de inibidores de vitamina K). Os eventos hemorrágicos pós-operatórios foram todos controlados com medidas hemostáticas locais.	O risco de hemorragia pós-operatória após extrações de dentes e osteotomias em pacientes que continuam a TA é baixo, e a hemorragia pode ser controlada com medidas hemostáticas locais.

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
de Almeida Barros Mourão,C et al (2019)	<i>Usefulness of platelet-rich fibrin as a hemostatic agent after dental extractions in patients receiving anticoagulant therapy with factor Xa inhibitors: a case series</i>	Platelet-rich fibrin (PRF)		No total, 25 pacientes que receberam terapia anticoagulante com rivaroxaban ou apixaban e que necessitaram de extração dentária de rotina foram avaliados. Em todos os pacientes, a PRF foi utilizada para hemostasia, para além da adaptação das suturas. A hemorragia foi avaliada subjetivamente utilizando um penso de gaze esterilizada às 24, 48, e 72 h após o procedimento.	Todos os participantes convidados (n = 25) consentiram em participar. Os coágulos de PRF prenderam com sucesso hemorragias após a extração em todos os pacientes, sem complicações em qualquer momento após o procedimento. A cicatrização favorável dos tecidos moles foi observada durante a remoção da sutura aos 10 dias após o procedimento em todos os pacientes, sem sinais de infeção ou cicatrização tardia.	Os resultados desta série de casos indicam que a PRF é um agente hemostático natural promissor para a gestão de hemorragias após extração dentária em pacientes que recebem terapia inibidora do fator Xa. São necessários mais estudos clínicos controlados com amostras maiores de doentes para esclarecer os resultados desta série de casos.
Pippi,R. et al (2020)	<i>Tooth extraction without discontinuation of oral antithrombotic treatment: A prospective study</i>	AVK DOAC Antiplaquetarios	Extração dentária (simples, múltipla, uma ou mais quadrantes)	Os pacientes que foram submetidos a extrações dentárias sem interrupção ou redução do tratamento anti trombótico foram seguidos prospectivamente. O teste exato de Fisher de duas caudas foi utilizado para investigar a relação entre a presença/ausência de hemorragia e o tipo de material hemostático. O efeito das variáveis sobre a probabilidade de sangramento e índice de cura foi avaliado através de uma regressão logística multivariada.	Foram analisados duzentos e cinquenta e quatro procedimentos. A incidência de hemorragia foi de 15,75%. A hemorragia severa ocorreu em apenas 6 doentes. Verificou-se que o número de quadrantes dentários e tratamentos antibióticos pré-cirúrgicos envolvidos estava positivamente relacionado com hemorragia. A utilização de vasoconstritores durante a cirurgia resultou numa redução da pontuação do índice de cicatrização.	Verificou-se que as extrações dentárias em doentes em tratamento anti trombótico estavam livres de hemorragias significativas, embora o envolvimento de mais de 1 quadrante no mesmo procedimento deva ser evitado.

<u>Autor/Data</u>	<u>Título</u>	<u>Farmaco usado Ou metodo de hemostasia</u>	<u>Acto cirurgical realizado</u>	<u>Material e metodo</u>	<u>Resultado</u>	<u>Conclusão</u>
Lombardi, N et al (2020)	<i>International normalized ratio (INR) values in patients receiving oral vitamin K antagonists and undergoing oral surgery: A clinical audit</i>	INR		Foi realizada uma auditoria clínica envolvendo pacientes sob AVKs, que necessitaram de procedimentos cirúrgicos orais menores, ao longo de um período de 18 meses. O paciente foi instruído a não modificar ou suspender os AVKs antes da intervenção. Antes da cirurgia, cada paciente preencheu um questionário sobre hábitos alimentares e de higiene oral, e foi recolhida uma amostra de sangue para avaliação INR.	Cento e vinte e dois pacientes foram inscritos: 69 tinham um valor INR dentro do intervalo terapêutico estabelecido, 53 estavam fora do intervalo. Não foi registada nenhuma hemorragia grave intra ou pós-cirúrgica.	A INR medida no mesmo dia de cirurgia oral, tem o potencial de prevenir complicações hemorrágicas através da identificação dos pacientes fora de alcance, que podem necessitar de ajustar a dosagem terapêutica do fármaco.
Martínez-Moreno, E. et al (2021).	<i>Bleeding Complications in Anticoagulated and/or Antiplatelet-Treated Patients at the Dental Office: A Retrospective Study</i>	Anticoagulantes Antiplaquetario NACO	Extração simples	Foram estudados 147 registos clínicos de doentes anti coagulados e/ou tratados com anti plaquetas submetidos a uma simples extração dentária durante um período de 4 anos	Das 418 extrações dentárias realizadas, cinco complicações hemorrágicas graves tiveram lugar em três pacientes. Dos cinco eventos, quatro foram em pacientes tratados com NOAC e um ocorreu num paciente anticoagulado com acenocumarol.	Complicações hemorrágicas em doentes anticoagulados e/ou tratados com anticoagulantes após extrações dentárias foram baixas, registando-se uma maior incidência em doentes tratados com NOAC, seguidos pelos tratados com anticoagulantes clássicos, e sem complicações em doentes tratados com anticoagulantes

Tabela 4 - Tabela dos artigos

Sobre os fármacos anti plaquetários, quatro estudos afirmam que não há necessidade de parar a terapia antes do procedimento cirúrgico. ^{4,5,10,11}

Entre estes, dois estudos afirmam que é necessário de utilizar medidas hemostáticas locais.

^{4,10} Sobre os anticoagulantes orais, Shin-Yu-Lu e Branislav afirmam que os procedimentos cirúrgicos podem ser realizados em segurança, sem interrupção ou modificação da terapia a condição que o INR do paciente seja < 4.0 . ^{12,13}

Shin Yu Lu referiu que o uso de medidas de hemostasia local pode fortalecer a hemostasia. ¹²

Lombardi adicionou a necessidade de realizar o INR no mesmo dia da cirurgia oral. ⁸

Sobre os anticoagulantes orais diretos, Zeevi, Caliskan, Maupivrez, e Yoshikawa afirmam que não há necessidade de interromper a terapia antes do tratamento dentário. ^{2,14-16}

Caliskan e Mauprivez mencionam o interesse de adicionar o uso de agentes hemostáticos locais. ^{14,15}

Zeevi constatou a utilidade de adaptação da dose em paciente com histórico de hemorragia espontânea. ²

Miclotte refere que não se deve tomar a dose matinal, no dia da cirurgia, para evitar hemorragia excessiva durante e após o procedimento dentário. ¹⁷

Yoshikawa, adicionou que a interrupção da terapia DOAC não é necessária se o procedimento for realizado pelo menos 6 horas após a última dose. ¹⁶

Nos estudos gerais sobre os fármacos anti trombóticos, Pippi e Shmitt, afirmam que as extrações dentárias estavam livres de hemorragia, mas o envolvimento de mais de um quadrante no mesmo procedimento deva ser evitado. ^{18,19} Shmitt adicionou a utilidade de usar medidas de hemostasia locais. ¹⁸

J.Sui afirma que a modificação do tratamento anti trombótico parece limitar o risco de hemorragia.²⁰

Relativamente aos protocolos locais de hemostasia utilizados para gerir as hemorragias dos doentes que tomam anti trombóticos:dois artigos afirmam que a aplicação tópica de acido tranexâmico é um instrumento de apoio útil para parar eventos de hemorragia ligeira.^{21,22}

Um estudo sobre o sulfato de cálcio afirme que ajudou o controlo da hemorragia, produzindo uma hemostasia²³

6 Discussão

6.1 Os anti trombóticos

Antiagregante plaquetarios

Existem fortes provas de ensaios clínicos que indicam os efeitos benéficos da terapia antiplaquetária em doentes com doença isquémica.

Há muitas etapas envolvidas na ativação plaquetária; todas acabam por levar à agregação plaquetária e subsequente formação de trombos através da cascata de coagulação.²⁴

O papel principal dos medicamentos antiplaquetários é prevenir a formação de trombose em artérias que levam a complicações importantes, tais como doença cardíaca isquémica, AVC, claudicação intermitente nos membros e insuficiência cardíaca.

Vários mediadores conduzem à ativação e subsequente agregação de plaquetas. A ligação do fibrinogénio à glicoproteína IIb/IIIa recetora da superfície plaquetária representa a via comum final de agregação plaquetária. Os agentes antiplaquetários inibem a agregação plaquetária, bloqueando vias específicas de ativação plaquetária.²⁴

O ácido acetil salicílico (AAS) previne a formação de trombose ao inibir irreversivelmente a ciclo-oxigenase 1 em plaquetas, impedindo assim a formação de tromboxano A₂, um potente vasoconstritor e agregador plaquetário. Os seus efeitos podem durar a vida útil das plaquetas, que é de 7-10 dias. Tem um efeito cumulativo de modo que a formação de tromboxano é inibida ao máximo por mais de 95% após 4-5 dias. Portanto, o ácido acetil salicílico (AAS) tem um efeito na função plaquetária, mas não na contagem de plaquetas.

9

A aspirina[®] é normalmente prescrita numa dose oral de 75-300 mg diários. As indicações para a sua utilização incluem: prevenção de trombótico, doença cardiovascular ou cerebrovascular; e após cirurgia de *bypass* das artérias coronárias. É importante notar que muitas pessoas tomam doses baixas de AAS profilaticamente, mesmo que não lhes tenha sido prescrita.⁹

Clopidogrel

O Clopidogrel inibe irreversivelmente a atividade plaquetária ao perturbar a agregação plaquetária através da inibição do difosfato de adenosina no prazo de 2 horas após a ingestão. É metabolizado no fígado a compostos ativos que se ligam aos recetores de fosfato de adenosina (ADP) nas plaquetas, o que reduz significativamente a ativação plaquetária.²⁴

Tal como a Aspirina, Clopidogrel é utilizado para a prevenção de eventos trombóticos em doentes que sofrem de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico ou em doenças arteriais periféricas com um risco reduzido de hemorragia

Na paragem, a função plaquetária recupera totalmente após 2 dias.

A sua administração é por via oral com uma dose habitual de 75 mg uma vez por dia. ²⁴

Existem também os pacientes que estão em dupla terapia anti plaquetária.

A dupla terapia anti plaquetária consiste na combinação de dois medicamentos antiagregantes (geralmente Clopidogrel e Aspirina) e tem duas indicações: a prevenção de processos trombóticos (acidentes cerebrovasculares, AVC), e a prevenção do enfarte agudo do miocárdio em doentes com síndromes coronárias agudas ou doentes sujeitos a intervenção coronária percutânea (*stent*). ²⁵

A terapia antiplaquetária foi relatada como tendo reduzido a mortalidade global da doença vascular em 15% e as complicações vasculares não fatais em 30%. As terapias duplas com aspirina e clopidogrel têm um efeito antiplaquetário sinérgico, uma vez que os dois medicamentos afetam a agregação plaquetária por mecanismos diferentes. Em comparação apenas com a aspirina, a terapia dupla antiplaquetária pode proporcionar uma redução adicional de 20% no risco relativo de IM ou AVC. ¹²

Anticoagulantes orais

Os antagonistas da vitamina K são um grupo de medicamentos que inibem a coagulação do sangue, reduzindo a forma ativa da vitamina K, através da inibição da enzima vitamina K epóxido redutase. A vitamina K é necessária para a carboxilação dos fatores de coagulação II, VII, IX, X e das proteínas C e S dependentes da vitamina K, que as ativam.¹²

Para monitorizar a eficácia de um antagonista de vitamina K ou para avaliar a capacidade do sangue para coagular, é indicado um teste de tempo de protrombina. Para o antagonista comum da vitamina K, a Varfarina, o resultado é expresso como uma Relação Internacional Normalizada (INR).

Em pacientes saudáveis, um INR de menor que 1,1 é considerado normal.

Uma INR de 2,0 a 3,0 é geralmente uma gama terapêutica eficaz para pacientes que tomam medicamentos para fibrilação atrial para prevenir eventos tromboembólicos.

Em algumas circunstâncias, tais como quando um paciente tem uma válvula cardíaca mecânica, uma INR ainda mais elevada pode ser indicada.³ Estão contraindicados durante a gravidez especialmente durante o período do primeiro trimestre, podendo causar malformações fetais.

Varfarina

Varfarina é o anticoagulante oral mais utilizado.²⁴

Quando a Varfarina é administrada pela primeira vez, são necessários alguns dias para obter efeitos terapêuticos. Isto porque inibe a formação de novos fatores de coagulação mas não afeta os fatores anteriormente formados.³

O efeito da Varfarina pode ser invertida pela administração de vitamina K.

A Varfarina é o AVK mais frequentemente prescrita, no entanto tem muitas desvantagens como as interações entre alimentos e medicamentos, a necessidade de dosagem individual, monitorização regular e a adaptação da dose, início lento e compensação da ação e um estado hipercoagulável como resultado da deficiência de proteínas C e S mediadas pela Varfarina que se desenvolve em alguns pacientes.¹⁴

As Heparinas

Atuam por um mecanismo de ação indireto por a ligação à antitrombina (AT III), inibindo os fatores de coagulação IIa (trombina) e Xa. Dentro das heparinas temos: as heparinas não fracionadas (HNF) e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM). Nenhuma heparina é administrada oralmente porque a heparina é destruída no trato digestivo.⁹

Heparinas não fracionadas

Neutraliza os fatores IIa (trombina) e Xa. A posologia é de 400-600 UI/kg/24 h para a Heparina de sódio e de 500 UI/kg/24 h para a Calciparina. A sua ação é imediata e dura aproximadamente 4-5 horas.⁹

As principais indicações destas heparinas são : em tratamento curativo para as trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfarte do miocárdio e angina instável na fase aguda, embolia arterial extracerebral e em tratamento preventivo para os eventos tromboembólicos arteriais (Heparina de sódio) e venosa (Calciparina)

Heparinas de baixo peso molecular

Tem um mecanismo de ação semelhante ao da HNF, mas tem uma maior ação inibitória sobre o fator Xa, em comparação com o fator da cascata de coagulação.

As principais indicações destas heparinas são o tratamento curativo para a trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfarte do miocárdio e angina instável na fase aguda e o embolia arterial extracerebral. E em tratamento preventivo para o tromboembolismo venoso.⁹

DOAC

Nos últimos anos têm surgido novos anticoagulantes orais como alternativa aos anticoagulantes dependentes da vitamina K (AVK).¹⁴

Estes fármacos antagonizam proteínas de coagulação específicas (fator Xa e trombina), o que contribui para a sua utilidade farmacológica ²⁶

Efetivamente, DOACs são utilizados para a prevenção de AVC e embolia sistémica em doentes com fibrilação atrial não-valvular bem como para a prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso recorrente. ¹⁵ Podem ser utilizados em combinação com agentes anti plaquetários para a prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes que apresentem com síndromes coronárias agudas e biomarcadores cardíacos elevados.

Em estudos sistemáticos foi relatado que Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban ou Edoxaban mostram efeitos secundários comparáveis, ou mesmo menos hemorrágicos do que os AVKs e são considerados como uma alternativa viável para a anti coagulação oral. Uma vantagem é a curta meia-vida destes medicamentos (dabigatran: 12-17 horas; rivaroxaban: 5-13 horas; apixaban: 12-18 horas). ²⁷

Ao contrário dos AVKs, os DOACs são administrados com base num regime de dose fixa sem a necessidade de monitorização laboratorial regular. Os DOAC também têm um início relativamente rápido, uma meia-vida curta, e menos interações com outros medicamentos e alimentos. ²⁸

Inibidores de trombina (fator IIa): Dabigatran - Os inibidores diretos de trombina ligam-se reversivelmente ao sítio ativo da trombina para inativar as suas formas livres e ligadas. Dabigatran é um pró-fármaco (etexilato de dabigatran) administrado oralmente duas vezes por dia em doses de 110 mg ou 150 mg. Atinge o pico de concentração plasmática em 1,5 h e tem uma meia-vida de 12-17 h, dependendo dos sistemas renal e hepático para o metabolismo. ³

Inibidores do fator Xa: Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban - Os inibidores do fator Xa bloqueiam a interação da trombina ligando-se ao sítio ativo do fator Xa na sua forma solúvel e encadernado no complexo de protrombinas. São normalmente prescritos para pacientes que necessitam de tratamento para trombose venosa, prevenção de tromboembolismo venoso, prevenção de AVC e pacientes com outras doenças embólicas

sistémicas. Estes medicamentos são geralmente administrados oralmente uma vez por dia, ou por vezes duas vezes se tomados imediatamente após a cirurgia, e mostram um início de ação rápido de 1,5 a 3 h, dependendo do medicamento específico. Embora a monitorização de rotina não seja frequentemente necessária, os médicos podem recomendá-la para doentes obesos, de peso inferior ao normal ou renais.³

6.2 Cirurgia oral e terapia anti trombótica

6.2.1 Avaliação pré-operatória do risco hemorrágico

6.2.1.1 Anamnese

É muito importante realizar uma anamnese e um questionário preciso, a fim de dispor de toda a informação necessária para o ato clínico a realizar.

Os objetivos desta avaliação pré-operatória do risco de hemorragia são múltiplos. O médico deve:

- Assegurar que o doente não tem outra anomalia de hemóstase (quer constitucional ou adquirida) ou comorbidade (insuficiência hepática, insuficiência renal)
- Assegurar que o doente está a cumprir o seu tratamento anti trombótico (na dosagem correta, saber quando a última dose foi tomada, saber a última monitorização biológica (INR...)).⁸
- Identificar os fatores de risco de hemorragia (relacionados com o doente, a cirurgia) suscetíveis de aumentar o risco de hemorragia cirúrgica, o risco individualizado de hemorragia do paciente, bem como a causa da administração destes agentes.⁵
- Classificar o procedimento cirúrgico ou invasivo de acordo com a previsibilidade do risco de hemorragia associado (controlável ou não por simples medidas de hemostasia)

6.2.1.2 Classificação dos atos segundo critérios invasivos

Numa abordagem pragmática, dois tipos de procedimentos cirúrgicos ou invasivos devem ser distinguidos "risco elevado", onde a frequência e/ou gravidade da hemorragia perioperatória é elevada, e "risco baixo ou moderado", onde o risco de hemorragia é menor. ²

Procedimentos sem risco de hemorragia	Procedimentos com risco moderado de hemorragia	Procedimentos de hemorragia de alto risco	ações contra-indicadas
Cuidados Conservadores	Avulsões em setor localizadas	Avulsões de mais de três dentes	Enxerto gengival livre
Cuidados protéticos supragingival	Colocação de Implante unitário	Avulsões em diferentes quadrantes	Procedimentos com risco de hemorragia e instalações técnicas insuficientes
Anestesia para-apical, intraligamentar ou intrasetal	Raspagem radicular	Cirurgia periodontal, mucogingival	Anestesia locoregional do nervo alveolar inferior não recomendada
Detartarização		Desinclusão com tração cirúrgico-ortodôntica	
		Avulsões de dentes temporários	
		Avulsões em áreas inflamatórias	
		Avulsões de dentes impactados - Implantes múltiplos	
		Enucleação Cística e cirurgia apical	
		Biópsia	

Tabela 5 - Risco de hemorragia

Avaliação da hemorragia de acordo com o tipo de procedimento.

(Guide clinique d'odontologie, Rodolphe Zunzaren) ²⁹

6.2.1.3 Idade e comorbilidades:

Vários estudos clínicos identificaram fatores preditivos de um aumento do risco de hemorragias peri operatórias: estão relacionados quer com a idade do paciente quer com as comorbilidades. O estudo da principal doença sistémica do doente leva-nos a uma planificação precisa do tratamento dentário de acordo com a condição médica, minimizando assim os riscos ⁵

Vários estudos mencionam a importância de ter estes dados em conta. De facto, encontramos dados sobre idade e sexo ^{5,11}na maioria dos estudos, bem como diferentes comorbilidades, tais como a presença de diabetes Mellitus , hipertensão arterial ou doença renais.^{4,11}

6.2.1.4 Estado periodontal do paciente

A inflamação local da gengiva (gingivite, periodontite), a presença de sítios infecciosos (granuloma, quisto radicular, pericoronarite), devido à vasodilatação e ao aumento da permeabilidade capilar, aumenta potencialmente o risco de eventos hemorrágicos.

6.2.2 Medidas a tomar para o paciente com fármacos anti plaquetários

A terapia anti plaquetária tem um efeito benéfico comprovado na prevenção e gestão da trombose arterial.

Dentro dos agentes anti plaquetários clássicos, encontramos o ácido acetilsalicílico (AAS), que exibe uma atividade anti-inflamatória e anti plaquetária. É um dos medicamentos mais utilizados para a prevenção de eventos tromboembólicos. A sua ação corresponde à meia-vida da plaqueta: de 7 a 10 dias. Por outro lado, encontramos o Clopidogrel, que apresenta uma ação irreversível de 7 a 10 dias. A sua principal utilização é em doentes com enfarte agudo do miocárdio (IAM), bem como com angina instável, normalmente administrada

isoladamente ou associada ao AAS. Os medicamentos anti plaquetários clássicos têm apresentado algumas desvantagens: elevado risco de hemorragia, a presença de risco residual de doenças isquémicas, ou a variabilidade do efeito anti plaquetário do medicamento. Assim, foram pesquisados novos agentes anti plaquetários que não aumentam o risco de hemorragia à custa da redução do risco tromboembólico do paciente. Entre eles, encontramos o ticagrelor. Atinge uma ação antiplaquetária após 2 h da sua administração e o seu efeito desaparece 12 h mais tarde.⁵

No entanto o Ticagrelor (TICA), é um novo agente anti plaquetário oral, e as suas complicações hemorrágicas préoperatórias não foram estudadas na medicina dentária, e existem dados limitados.³⁰

A continuação do tratamento com agentes anti plaquetários antes da cirurgia pode ajudar a prevenir o risco trombótico. Por outro lado, esta estratégia terapêutica aumenta o risco de hemorragia peri operatória.

No entanto, foi demonstrado que a hemorragia em tais pacientes pode ser gerida com medidas hemostáticas locais na medicina dentária.³⁰

O risco de hemorragia pós-extração com tratamento contínuo é estimado em 4,9% de acordo com o estudo retrospectivo de Doganay et al.³⁰

Foram realizados vários estudos sobre a gestão de doentes em agentes anti plaquetário.

Bajkin relatou que não há complicações após a extração de um único dente.⁴

Hesham, num estudo retrospectivo de pacientes submetidos a extração dentária completa (média de 19 dentes) com AAS Clopidogrel e AAS + Clopidogrel concluiu que as complicações eram mínimas e que o tratamento podia ser mantido em segurança.¹¹

No entanto, estudos têm demonstrado que os pacientes que recebem dupla terapia têm um grande risco de sangramento. Buhatem Medeiros declarou que este risco poderia ser controlado por medidas locais de hemostasia¹⁰, enquanto Bajkin et al referiram que um

paciente com biterapia desenvolveu uma hemorragia pós-operatória após múltiplas extrações e necessitou de readmissão para fazer sutura e compressão.⁴

Doganay concluiu que a terapia dupla expõe os pacientes a um risco mais elevado de hemorragia em comparação com a monoterapia, mas que o risco era aceitável em comparação com as consequências fatais da interrupção.³⁰

No estudo de Doganay, a taxa de sangramento dos pacientes em Ticagrelor (TICA) era comparável aos grupos de pacientes em AAS ou Clopidogrel. Concluiu que os procedimentos dentários poderiam ser realizados com segurança para estes pacientes no TICA.³⁰

Recomenda-se a continuação da monoterapia com agente anti plaquetário (ara qualquer procedimento de cirurgia oral, independentemente do risco de hemorragia associado. A continuação da terapia dupla com AAP é recomendada para cirurgia oral com baixo risco de hemorragia. No caso de cirurgia oral com elevado risco de hemorragia o parecer do médico prescritor é obrigatório para definir a estratégia terapêutica ótima.³¹

6.2.3 Medidas a tomar para o paciente com AVK

Parar rotineiramente a terapia com Varfarina ou anti plaquetário durante 3-10 dias antes da extração dentária, a fim de evitar o risco de hemorragia, é comum entre os dentistas.

Assumiu-se que a interrupção da medicação anti trombótica durante um curto período apresenta um risco negligenciável para o doente.

Contudo, a maioria dos estudos ocidentais não recomendam de interromper a terapia com Varfarina ou a substituição da Varfarina por heparina antes da extração dentária se os níveis de INR <4,0 forem mantidos.¹²

O INR é utilizado para medir o efeito anticoagulante oral, a recolha deve ser feita idealmente 24 horas antes da cirurgia planeada e 72 horas para pacientes com valores de INR estáveis³². O intervalo de INR terapêutica é de 2,0 a 3,0 na maioria dos casos para a maioria das indicações, tais como profilaxia e tremor das trombozes venosas, embolia pulmonar, e prevenção de embolia sistémica secundária a doença cardíaca valvular.^(4,12)

Num estudo de Bajking de 2015, 125 pacientes, hipocoagulados, foram envolvidos em procedimentos de extração dentária ou cirurgia.¹³ Este estudo mostra que todos os casos de hemorragia foram leves e facilmente controlados utilizando medidas hemostáticas locais.

Bajkin concluiu que as extrações dentárias em pacientes altamente anti coagulados (INR, 3.5-4.2), bem como os procedimentos cirúrgicos orais mais extensos em pacientes que são hipocoagulados terapêuticamente, podem ser realizados com segurança sem interrupção ou modificação da terapia.¹³

Nos 60 pacientes (INR < 4,0) do estudo de Shin Yu-Lu, onde 28 pacientes continuam Varfarina, e 32 param tomar Varfarina para heparina.¹² A incidência de hemorragia pós-operatória de 9,1% no grupo ambulatorio dentário sem interrupção da Varfarina foi aproximadamente a mesma que 8,1% no grupo com paragem da Varfarina e ponte com a heparina. O estudo indicou que não há necessidade de interromper a Varfarina (INR<4,0). Uma hemostasia suficiente poderia ser obtida utilizando medidas de hemostasia locais.

Recomenda-se a continuação da terapia anti-vitamina K (AVK) para a cirurgia oral de baixo risco. O valor INR deve ser medido idealmente dentro de 24 horas, no máximo 72 horas antes da cirurgia. Deve ser estável e inferior a 4. Em caso de overdose (INR maior ou igual a 4) ou INR instável, a cirurgia deve ser adiada e o médico prescritor informado. Medidas corretivas devem ser tomadas imediatamente pelo médico prescritor para trazer o INR de volta para a gama terapêutica.³¹

No caso de cirurgia oral com elevado risco de hemorragia, o parecer do médico prescritor é essencial para avaliar o risco trombótico. No caso de baixo risco trombótico, o médico prescritor pode propor uma janela terapêutica de 48 a 72 horas. Os AVKs devem ser parados 24 a 48 horas antes da cirurgia (24 horas para o acenocumarol e 48 horas para o coumadin ou fluindione), o INR verificado pré-operatoriamente com o objetivo de um valor inferior ou igual a 1,5 e os AVKs retomados o mais rapidamente possível, o mais tardar dentro de 24 a 48 horas após a cirurgia.³¹

A prescrição de medicamentos pré e pós-operatórios pode levar a interações medicamentosas com AVKs. Para controlo da dor, o paracetamol e os derivados opiáceos

podem ser prescritos. ASA e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) estão contraindicados devido ao aumento do risco de hemorragia quando combinados com AVKs. Para controlo de infeções, foram relatados casos esporádicos de aumento de INR após a amoxicilina isoladamente ou em combinação com ácido clavulânico, clindamicina, metronidazol, todos macrolídeos exceto a espiramicina. Os pacientes devem ser informados e recomenda-se uma verificação do INR dentro de dias após a prescrição. Note-se que a profilaxia antibiótica (2 g de amoxicilina 1 hora antes do procedimento) não altera o valor de INR.³¹

6.2.4 Medidas a tomar para o paciente com NACO

Com a introdução do NACO, o número de doentes tratados com esta classe de anti-trombótico está a aumentar constantemente.

Tem um início de ação rápido e estão imediatamente ativos.

No entanto, uma vez que a NACO tem um curto início de ação e uma farmacocinética previsível, podem ser interrompidos por um curto intervalo, diminuindo assim possivelmente a hemorragia sem aumentar o risco de eventos trombo-embólicos.¹⁷

Ao contrário dos AVK, a necessidade de realizar um INR não se justifica para os pacientes com NACO.

Não existe consenso científico sobre a questão do tratamento com NACO. Mais existe um estudo de Miclote et al (2016) que conclui que saltar a dose matinal de NACO evita a hemorragia excessiva durante e logo após o procedimento dentário.¹⁷

Por outro lado, dois outros estudos de Zeevi et al (2017) e Caliskan et al (2017) sugerem que o risco de hemorragia em doentes com NACO é baixo, sem grandes consequências, e que a gestão é simples, utilizando agentes locais de hemostasia.^{2,14}

O tratamento contínuo com anticoagulantes orais diretos (DOACs) é recomendado para a cirurgia oral com baixo risco de hemorragia: avulsões dentárias, colocação de implantes e para todos os outros procedimentos. No caso de cirurgia oral com elevado risco de hemorragia, o parecer do médico prescritor é essencial para avaliar o risco trombótico. No caso de baixo risco trombótico, podem ser parados pelo médico no dia anterior ao procedimento e reiniciados no dia seguinte ao procedimento (janela terapêutica de 48 horas). No caso raro de cirurgia com elevado risco de hemorragia num doente com elevado risco trombótico, é possível uma paragem mais prolongada do tratamento com substituição por heparina (heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada) no hospital, mas deve permanecer excepcional.³¹

6.2.5 Medidas a tomar para o paciente com Heparina

Apenas um estudo avaliou o risco de hemorragia peri- e pós-operatória após extração(ões) dentária(s) quando a terapia com heparina é continuada sem fenestração terapêutica. Este é um estudo retrospectivo que incluiu 31 pacientes hospitalizados tratados com heparina SC (2-3 injeções por dia) para condições médicas agudas graves (enfarte cerebral, trombo intracardíaco, mulher grávida com PE e TVP). Foi relatada uma taxa de hemorragia pós-operatória (não controlada por hemostasia local) de 28,6%. As complicações hemorrágicas ocorreram nos primeiros cinco dias de pós-operatório (mediana de 4 dias). Foram controlados por hemostasia repetida e ajuste do aPTT abaixo dos 57 segundos. Em metade dos casos, os autores utilizaram a eletrocoagulação ou a abertura de fendas e, num dos casos, foi utilizada cola de fibrina. Não foram relatadas complicações graves envolvendo transfusão de sangue.³³

No total, após análise da literatura, no caso da cirurgia dento-alveolar, parece legítimo propor a continuação do tratamento com heparina (LMWH, UFH), na ausência de complicações hemorrágicas graves. Em casos de cirurgia oral com elevado risco de hemorragia, o contacto com o médico prescritor é essencial para avaliar a relação

benefício/risco de uma suspensão temporária da heparina. Em todos os casos, a janela terapêutica deve ser tão estreita quanto possível com a retomada da heparina o mais cedo possível.

6.3 Medidas para o controlo da hemorragia

Não existe um protocolo claro para a gestão pós-operatória deste tipo de pacientes na prática dentária, mas a evidência científica acredita que a hemorragia pós-operatória pode ser facilmente tratada com medidas hemostáticas locais.

Acido tranexâmico

O TXA é o agente anti fibrinolítico mais utilizado e também aquele cuja utilização como colutório tem sido investigada mais extensivamente.³⁴

Existe o ácido tranexâmico que é amplamente utilizado pelos médicos dentistas. É um anti fibrinolítico que pode ser utilizado como colutório ou em compressão mecânica sobre uma compressa com uma solução líquida a 4,8%.²¹

O ácido tranexâmico é um análogo da lisina que se liga aos locais de ligação da lisina ao plasminogénio e à plasmina. Bloqueia a ligação de plasminogénio e plasmina à fibrina e previne a degradação da fibrina. O ácido tranexâmico é um inibidor competitivo da fibrinólise ao prevenir a degeneração proteolítica da fibrina. Por conseguinte, é um instrumento viável para alcançar a hemostasia.²²

Não houve episódios hemorrágicos perigosos resultantes dos procedimentos cirúrgicos. No Estudo de Zirk, demonstra que uma grande porção de eventos de hemorragia oral pode ser parada com uma gaze embebida em ácido tranexâmico.²²

Extra alvéolar hemostatic Agent HemCon Dental Dressing (HDD)

Um novo agente adesivo, HemCon Dental Dressing (HDD) (Zimmer Holdings, HemCon Medical Technologies, Inc., Beaverton, OR), foi recentemente introduzido na cirurgia oral e já utilizado para extrações de dentes em pacientes que tomam medicamentos anti trombóticos.³⁵

Deriva do agente utilizado pelas forças norte-americanas durante as guerras no Iraque e Afeganistão, que se baseia no quitosano, um polissacárido biocompatível natural extraído da casca de crustáceos. Tem capacidade comprovada de selar rapidamente a ferida, estabilizando o coágulo e protegendo a mucosa durante o período de cicatrização, e tem uma atividade antimicrobiana eficiente contra muitas espécies bacterianas.³⁵

O Estudo de Pippi mostra que mesmo em pacientes mais velhos, que têm um INR inferior a 3,5, a extração de dentes é um procedimento seguro com a ajuda de um agente hemostático local. A aplicação extra-alveolar do HDD pode ser considerada uma alternativa válida à utilização intra-alveolar de outros agentes hemostáticos, especialmente na ausência de lacerações marginais do tecido, que devem ser suturadas independentemente, e na presença de uma quantidade suficiente de gengiva queratinizada no local pós-extração. O HDD também parece garantir menos desconforto pós-operatório e uma cicatrização mais rápida e melhor do tecido mole em comparação com qualquer outro agente hemostático utilizado.³⁵

PRF

O PRF (Platelet Rich-Fibrin) é um biomaterial preparado a partir da colheita de sangue do próprio paciente, sendo centrifugado sem adição de anticoagulantes constituído à base de fibrina. As propriedades combinadas de fibrina, plaquetas, leucócitos, fatores de crescimento e citocinas, tornam o PRF um biomaterial com elevado potencial de regeneração óssea e de tecidos moles. Estudos também demonstram efeitos favoráveis na cicatrização de tecidos moles e duros, com a utilização do PRF.

No Estudo de Mourão, foram avaliados 25 pacientes que receberam terapia anticoagulante com Rivaroxaban ou Apixaban que necessitavam de extração dentária de rotina. Em todos os pacientes, o PRF foi utilizada para hemostasia, para além da adaptação das suturas. Os resultados desta série de casos indicam que o PRF é um agente hemostático natural promissor para a gestão de hemorragias após extração dentária em pacientes que recebem terapia inibidora do fator Xa.³⁶

Ácido aminocapróico (EACA)

Os agentes anti fibrinolíticos, como o EACA, têm sido utilizados quer sistemicamente quer localmente para o controlo de hemorragias em doentes com doenças hematológicas submetidos a extrações dentárias. Estes fármacos reduzem a atividade fibrinolítica na saliva, o que permite uma melhor estabilidade do coágulo em doentes com distúrbios de coagulação.³⁴

Os anti fibrinolíticos atuam inibindo competitivamente a ativação do plasminogénio e inibindo a plasmina, o que reduz a atividade fibrinolítica desta última, aumentando a eficácia da coagulação do sangue. Para além das lavagens bucais, os comprimidos esmagados aplicados em pasta (misturados com solução salina estéril ou anestésica) podem ser utilizados diretamente sobre a ferida cirúrgica.³⁴

O Estudo de Da Silva, onde, 52 pacientes submeteram-se a 140 extrações dentárias, atribuídas aleatoriamente a dois grupos. Um tratou com EACA imediatamente após a cirurgia e o outro recebeu recomendações pós-operatórias de rotina mostrando que não foi observada diferença estatisticamente significativa na frequência da hemorragia pós-operatória entre os grupos.³⁴

Assim, as medidas de rotina foram tão eficazes para o controlo da hemorragia após simples extrações dentárias em doentes anti coagulados como a administração tópica do EACA.³⁴

7 Conclusão

O tratamento de um paciente que se encontre sob anti trombóticos e que possua indicação para cirurgia oral é, ainda hoje, um assunto que reúne pouca concordância entre a comunidade científica. Se por um lado são fundamentais no tratamento e profilaxia de doenças tromboembólicas, por outro, o seu uso durante as intervenções cirúrgicas parece estar associado ao aumento do número de episódios hemorrágico.

O médico dentista deve ser responsável por elaborar uma histórica clínica rigorosa e detalhada, na qual deve reunir todas as características pessoais do paciente, como a história médica pregressa e atual e terapêutica medicamentosa, que possam de algum modo comprometer ou influenciar o tipo de cirurgia a realizar.

Assim, é de extrema importância que o clínico possua conhecimentos aprofundados acerca do mecanismo fisiológico da hemóstase e métodos/agentes hemostáticos, como também dos exames laboratoriais existentes, de forma a atuar corretamente de acordo com as especificidades do paciente. Após a avaliação de riscos, o clínico deve decidir qual o tipo de modalidade de atuação mais adequada ao caso, interrupção da terapia, atraso da dose ou a não descontinuação, informando o doente acerca da decisão clínica tomada.

Para que a cirurgia oral decorra dentro da normalidade, existe a necessidade evidente de definir e seguir um protocolo de atuação consoante o risco hemorrágico do indivíduo e das intervenções a realizar, dando especial importância ao planeamento a três tempos: pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório.

As intervenções cirúrgicas devem ser agendadas no início da semana e nos primeiros tempos da manhã, permitindo, assim, que o paciente retorne à clínica se necessário.

De forma a evitar episódios hemorrágicos, o médico dentista deve utilizar métodos e agentes hemostáticos que encontre ao seu dispor, como é o caso do colutório de ácido

tranexâmico agente adesivo HemCon Dental Dressing, O PRF, os agentes antifibrinolíticos como o EACAs.

Por conseguinte, é importante continuar a melhorar a formação dos dentistas, mas também dos médicos que prescrevem anti trombóticos, que são os interlocutores privilegiados no planeamento de um procedimento cirúrgico oral.

8 Bibliografia

1. Thaís Evellyn da Silva, Emanuele Castro de Araújo, Marcela Paschoal Rocha, Leandro Moraes Coelho de Oliveira. Manejo cirúrgico do paciente submetido à terapia anticoagulante oral. *Revista Pró-UniverSUS*. 2019;145–9.
2. Zeevi I, Dror / , Allon M, Rosenfeld E, Avishai G, Gilman / Leon, et al. Four-year cross-sectional study of bleeding risk in dental patients on direct oral anticoagulants *GENERAL DENTISTRY*. 2017;48(6).
3. Felix J, Chaban P. *Dental Management of Patients Undergoing Antithrombotic Therapy*. 2020;
4. Bajkin B v., Urosevic IM, Stankov KM, Petrovic BB, Bajkin IA. Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015 Jan 1;53(1):39–43.
5. Martínez-Moreno E, Martínez-López F, Rodríguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez RE. Bleeding complications in anticoagulated and/or antiplatelet-treated patients at the dental office: a retrospective study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Feb 2;18(4):1–11.
6. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in hemostasis. Vol. 93, *Physiological Reviews*. 2013. p. 327–58.
7. Norbert Ifrah, Marc Maynadié. *Hématologie (société française d’hématologie)*. 2018.
8. Lombardi N, Varoni EM, Sorrentino D, Lodi G. International normalized ratio (INR) values in patients receiving oral vitamin K antagonists and undergoing oral surgery: A clinical audit. *Special Care in Dentistry*. 2020 Jul 1;40(4):374–81.
9. Caruba T, Jaccoulet E. *Pharmacologie et thérapeutiques : UE 2.11*. 2018.
10. Buhatem Medeiros F, Pepe Medeiros de Rezende N, Bertoldi Franco J, Porrio de Andrade AC, Timerman L, Gallottini M, et al. Quantification of bleeding during dental extraction in patients on dual antiplatelet therapy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017 Sep 1;46(9):1151–7.
11. Omar HR, Socias SM, Powless RA, Sprenger C, Karlinski R, Mangar D, et al. Clopidogrel is not associated with increased bleeding complications after full-

- mouth extraction: A retrospective study. *Journal of the American Dental Association*. 2015 May 1;146(5):303–9.
12. Lu SY, Lin LH, Hsue SS. Management of dental extractions in patients on warfarin and antiplatelet therapy. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018 Nov 1;117(11):979–86.
 13. Bajkin B v., Vujkov SB, Milekic BR, Vuckovic BA. Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. *Journal of the American Dental Association*. 2015 Jun 1;146(6):375–81.
 14. Caliskan M, Tükel HC, Benlidayi ME, Deniz A. Is it necessary to alter anticoagulation therapy for tooth extraction in patients taking direct oral anticoagulants? *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 2017 Nov 1;22(6):e767–73.
 15. Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, Goudot P, Lesclous P, Descroix V. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2016 Nov 1;122(5):e146–55.
 16. Yoshikawa H, Yoshida M, Yasaka M, Yoshida H, Murasato Y, Fukunaga D, et al. Safety of tooth extraction in patients receiving direct oral anticoagulant treatment versus warfarin: a prospective observation study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019 Aug 1;48(8):1102–8.
 17. Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje JO, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, et al. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clinical Oral Investigations*. 2017 Sep 1;21(7):2183–8.
 18. Schmitt C, Rusche B, Clemm R, Neukam F, Buchbender M. Management of anticoagulated patients in dentoalveolar surgery: a clinical comparative study. *Clinical Oral Investigations*. 2020 Aug 1;24(8):2653–62.
 19. Pippi R, Scorsolini MG, Luigetti L, Pietrantonio A, Cafolla A. Tooth extraction without discontinuation of oral antithrombotic treatment: A prospective study. *Oral Diseases*. 2021 Jul 1;27(5):1300–12.
 20. Sui J, Devoize L, Gonnu-Levallois S, Mulliez A, Baudet-Pommel M, Barthélémy I, et al. Étude rétrospective évaluant les risques hémorragiques et thromboemboliques

- lors d'avulsions dentaires chez 93 patients habituellement traités par AVK et/ou AAP. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*. 2015 Feb 1;116(1):5–11.
21. Ripollés-De Ramón J, Muñoz-Corcuera M, Bravo-Llatas C, Bascones-Martínez A. Tranexamic acid gel in patients treated with oral anticoagulants. *Medicina Clinica*. 2014 Dec 9;143(11):484–8.
 22. Zirk M, Zinser M, Buller J, Bilinsky V, Dreiseidler T, Zöllner JE, et al. Supportive topical tranexamic acid application for hemostasis in oral bleeding events – Retrospective cohort study of 542 patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2018 Jun 1;46(6):932–6.
 23. Scarano A, Sinjari B, Murmura G, Mijiritsky E, Iaculli F, Mortellaro C, et al. Hemostasis control in dental extractions in patients receiving oral anticoagulant therapy: An approach with calcium sulfate. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014;25(3):843–6.
 24. Najla Nizarali, Sobia Rafique. *Special Care Dentistry: Part 2. Dental Management of Patients with Drug-Related Acquired Bleeding Disorders*. 2017.
 25. Sánchez-Palomino P, Sánchez-Cobo P, Rodríguez-Archilla A, González-Jaranay M, Moreu G, Calvo-Guirado JL, et al. Dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2015 Sep 1;20(5):e616–20.
 26. Miller SG, Miller CS. Direct oral anticoagulants: A retrospective study of bleeding, behavior, and documentation. *Oral Diseases*. 2018 Mar 1;24(1–2):243–8.
 27. Precht C, Demirel Y, Assaf AT, Pinnschmidt HO, Knipfer C, Hanken H, et al. Perioperative management in patients with undergoing direct oral anticoagulant therapy in oral surgery – A multicentric questionnaire survey. *In Vivo*. 2019 May 1;33(3):855–62.
 28. Berton F, Costantinides F, Rizzo R, Franco A, Contarin J, Stacchi C, et al. Should we fear direct oral anticoagulants more than vitamin K antagonists in simple single tooth extraction? A prospective comparative study. *Clinical Oral Investigations*. 2019 Aug 1;23(8):3183–92.
 29. Rodolphe Zunzarren. *Guide clinique d'odontologie*. 2019.

30. Doganay O, Atalay B, Karadag E, Aga U, Tugrul M. Bleeding frequency of patients taking ticagrelor, aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy after tooth extraction and minor oral surgery. *Journal of the American Dental Association*. 2018 Feb 1;149(2):132–8.
31. SFCO. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. *Med Buccale Chir Buccale* . 2015;2–3.
32. Broekema FI, van Minnen B, Jansma J, Bos RRM. Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014 Mar;52(3).
33. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Risk factors affecting hemorrhage after tooth extraction in patients undergoing continuous infusion with unfractionated heparin. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;70(3):521–6.
34. da Silva R v., Gadelha TB, Luiz RR, Torres SR. Intra-alveolar epsilon-aminocaproic acid for the control of post-extraction bleeding in anticoagulated patients: randomized clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018 Sep 1;47(9):1138–44.
35. Pippi R, Santoro M, Cafolla A. The effectiveness of a new method using an extra-alveolar hemostatic agent after dental extractions in older patients on oral anticoagulation treatment: An inpatient study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2015 Jul 1;120(1):15–21.
36. de Almeida Barros Mourão CF, Miron RJ, de Mello Machado RC, Ghanaati S, Alves GG, Calasans-Maia MD. Usefulness of platelet-rich fibrin as a hemostatic agent after dental extractions in patients receiving anticoagulant therapy with factor Xa inhibitors: a case series. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019 Sep 1;23(3):381–6.